

**Кристиан Хоффман
Юрген К. Рокштро**

**Лечение
ВИЧ-инфекции
2009**

www.hivbook.com



Москва, 2010

При поддержке
MSD (Мерк Шарп и Доум)
ViiV Healthcare (Виив Хелскер)

Vertical line on the left side of the page.

Авторы

Marcus Altfeld, Boston (USA)	Маркус Альтфельд, Бостон (США)
Philip Aries, Hamburg	Филип Арьес, Гамбург
Georg Behrens, Hannover	Джордж Беренс, Ганновер
Patrick Braun, Aachen	Патрик Браун, Аахен
U. Fritz Bredeek, San Francisco (USA)	Ульф Фриц Бредик, Сан-Франциско (США)
Thomas Buhk, Hamburg	Томас Бук, Гамбург
Christian Eggers, Linz (Austria)	Кристиан Эггерс, Линц (Австрия)
Stefan Esser, Essen	Стефан Эссер, Эссен
Gerd Fätkenheuer, Cologne	Герд Фэткенхайер, Кельн
Carole Gilling-Smith, London (UK)	Кэрол Гиллинг-Смит, Лондон
Andrea Gori, Milan (Italy)	Андреа Гори, Милан (Италия)
Thomas Harrer, Erlangen	Томас Гаррер, Эрланген
Christian Herzmann, Borstel	Кристиан Герцман, Борстель
Christian Hoffmann, Hamburg	Кристиан Хоффман, Гамбург
Peter Krings, Essen	Петер Крингс, Эссен
Christoph Lange, Borstel	Кристоф Ланге, Борстель
Thore Lorenzen, Hamburg	Торе Лоренцен, Гамбург
Christoph Mayr, Berlin	Кристоф Майр, Берлин
Giovanni Battista Migliori, Tradate (Italy)	Джованни Баттиста Мильори, Традат (Италия)
Till Neumann, Essen	Тилл Нейманн, Эссен
Tim Niehaes, Krefeld	Тим Ниехаес, Крефельд
Christian Noah, Hamburg	Кристиан Ноах, Гамбург
Falk Ochsendorf, Frankfurt	Фальк Оксендорф, Франкфурт
Ramona Pauli, Munich	Рамона Паули, Мюнхен
Mario Ostrowski, Toronto (Canada)	Марио Островски, Торонто (Канада)
Ansgar Rieke, Koblenz	Ансгар Рике, Кобленц
Jürgen Rockstroh, Bonn	Юрген Рокштро, Бонн
Thorsten Rosenkranz, Hamburg	Торстен Розенкранц, Гамбург
Andrea Rubbert, Cologne	Андреа Рубберт, Кельн
Bernhard Schaaf, Dortmund	Бернард Шааф, Дортмунд
Christiane Schieferstein-Knauer, Frankfurt	Кристиане Шиферштайн-Кнауэр, Франкфурт
Reinhold E. Schmidt, Hannover	Райнхольд Шмидт, Ганновер
Helmut Schöfer, Frankfurt	Гельмут Шефер, Франкфурт
Ulrike Sonnenberg-Schwan, Munich	Ульрике Зонненберг-Шван, Мюнхен
Matthias Stoll, Hannover	Матиас Штоль, Ганновер
Hendrick Streeck, Boston (USA)	Хендрик Стрик, Бостон (США)
Jan Thoden, Freiburg	Ян Тоден, Фрайбург
Nils Venhoff, Freiburg	Нильс Венхофф, Фрайбург
Mechthild Vocks-Hauck, Berlin	Мехтхильд Фокс-Хаук, Берлин
Ulrich A. Walker, Basel (Switzerland)	Ульрих А. Уокер, Базель (Швейцария)
Jan-Christian Wasmuth, Bonn	Ян-Кристиан Васмут, Бонн
Michael Weigel, Schweinfurt	Михаэль Вайгель, Швайнфурт
Thomas Weitzel, Santiago (Chile)	Томас Вайтцель, Сантьяго (Чили)
Eva Wolf, Munich	Ева Вольф, Мюнхен

Vertical line on the left side of the page.

Лечение ВИЧ-инфекции 2009

www.hivbook.com

Под редакцией
Кристиана Хоффмана
и
Юргена К. Рокштро

К.Хоффман, Ю.К.Рокштро

Лечение ВИЧ-инфекции 2009. — М.: Р.Валент, 2010. — стр. 648
ISBN 978-5-93439-301-5

Редакторы

Кристиан Хоффман

Christian Hoffmann, M.D., Ph.D.

ICH Mitte (Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg)

Dammthorstrasse 17

D – 20354 Hamburg (Гамбург)

Тел.: + 49 40 63607963

Факс: + 49 40 63607964

Эл. почта: hoffmann@ich-hamburg.de

Юрген К. Рокштро

Jürgen K. Rockstroh, M.D., Ph.D.

Department of Medicine I
University of Bonn

Sigmund-Freud-Str. 25

D – 53105 Bonn (Бонн)

Тел.: + 49 228 287 6558

Факс: + 49 228 287 5034

Эл. почта: Juergen.Rockstroh@ukb.uni-bonn.de

Область медицины, посвященная ВИЧ-инфекции, постоянно развивается. Авторы и редакторы этой книги сделали все возможное, чтобы к моменту публикации в ней была представлена наиболее точная и полная информация. Тем не менее, в книге могут содержаться фактические ошибки, опечатки и другие погрешности, поскольку со временем появляются новые результаты научных исследований в этой области, что приводит к внесению изменений в стандарты диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, а также нельзя исключить возможность ошибок при составлении текста. Читателю надлежит перед назначением любого препарата прочитать инструкцию по применению препарата (в последней редакции), предоставляемую фармацевтической компанией–изготовителем, чтобы уточнить дозы, способы введения, продолжительность применения препарата, а также противопоказания к его применению. Ответственность за лечение конкретного пациента полностью несет лечащий врач, который должен подбирать оптимальные дозы и методы лечения, опираясь на собранную медицинскую информацию о пациенте и собственный опыт. В этой книге изложены только факты, они не гарантируют успеха и не защищают от ошибок. Никто из работавших над этой книгой, включая редакторов, не несет никакой ответственности за любые ошибки и упущения, а также за последствия использования содержащейся в книге информации.

© 2009 Medizin Fokus Verlag, Hamburg (Гамбург)

ISBN 978-5-93439-301-5

Неограниченный целевой грант на перевод данного издания предоставлен компанией
MSD (Мерк Шарп и Доум).

Печать осуществлена при поддержке компании ViiV Healthcare (Виив Хелскер).

ViiV Healthcare – новая международная компания, специализирующаяся исключительно на проблеме ВИЧ/СПИДа. ViiV Healthcare основана корпорациями ГлаксоСмитКляйн и Пфайзер с целью объединить усилия в борьбе с данным заболеванием.

Задача компании – использовать глубокий и широкий подход в изучении проблемы ВИЧ-инфекции, что позволит найти новые способы создания современных препаратов и эффективной поддержки людей, живущих с ВИЧ.

В краткосрочной перспективе задача ViiV Healthcare – оптимизировать использование уже существующих препаратов и сделать их более доступными для пациентов, живущих в странах с ограниченными ресурсами.

Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ) при поддержке агентства США по международному развитию (АМР США).

Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» www.eurasiahealth.org.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.

Дополнительные материалы по ВИЧ/СПИДу на русском языке можно найти в Библиотеке по СПИДу инфосети «Здоровье Евразии» www.eurasiahealth.org/aids.

С вопросами и предложениями по поводу русской версии данного документа обращайтесь к координатору проекта по адресу vstanilevskiy@aiha.com

Перевод выполнен Еленой Жуковой, компания EnRus (www.enrus.ru)

Москва, 2010 г.

Предисловие к изданию 2009 г.

Даже после выхода Бернда Себастьяна Кампса на пенсию в июле 2008 года работа над нашим общим делом продолжается. Сейчас нам хочется выразить глубокую признательность Бернду, одному из отцов-основателей этого проекта, за его колоссальный вклад в эту книгу.

Вдохновленные тем, что нашу книгу ежегодно скачивают и читают десятки тысяч врачей по всему миру, мы решили подготовить новое издание этого руководства по ВИЧ-инфекции, написанного понятным языком, которым можно пользоваться как настольным справочником. Снова все главы из предыдущих изданий были тщательно отредактированы, кроме того, в книгу были добавлены новые главы.

Предыдущие издания «Лечения ВИЧ-инфекции» были переведены на несколько языков, в том числе испанский, румынский, русский, португальский, вьетнамский и фарси. Как и раньше, при определенных условиях, редакторы и авторы могут отказаться от авторских прав на эту книгу для издания ее на любом языке, кроме английского и немецкого. Поэтому вы можете перевести содержание книги «Лечение ВИЧ-инфекции» издания 2009 года на любой язык и опубликовать под своим названием, не покупая лицензию.

Это издание также выложено в открытом доступе в интернете (www.hivbook.com). По нашему твердому убеждению, в XXI веке все медицинские руководства должны выпускаться подобным образом.

Кристиан Хоффман, Юрген К. Рокштро
Гамбург, Бонн
октябрь 2009 г.

Мы выражаем благодарность всем авторам и всем людям, которые помогли нам в осуществлении этого проекта, особенно

Николь Бентруп (Nicole Bentrup), Беньямину Брету (Benjamin Breth), Юргену Буфлеру (Jürgen Buefler), Робу Кампу (Rob Camp), Кристиану Дедеку (Christian Dedek), Фионе Дикхофф (Fiona Diekhoff), Дариушу Дорну (Dariusz Dorn), Сабине Дрансфельд (Sabine Dransfeld), Тобиасу Эмскоеттеру (Tobias Emskoetter), Томасу Фишеру (Thomas Fischer), Андре Гайдиесу (André Gaidies), Фионе Гордон (Fiona Gordon), Адольфу Хоффману (Adolf Hoffmann), Ульрику Хоффману (Ulrik Hoffmann), Циннамон Н. Хантер (Cinnamon N. Hunter), Бригитте Юнг (Brigitte Jung), Тине Киссенбек (Tina Kissenbeck), Клодии Крюгер (Claudia Kröger), Феликсу Леменсику (Felix Lehmensieck), Даниеле Отто (Daniela Otto), Бритте Раннеберг (Britta Ranneberg), Марлен Родригес Перейра (Marlene Rodrigues Pereira), Джеральду Шрёдеру (Gerald Schröder), Армину Шустеру (Armin Schuster), Макси Синнеру (Maxie Sinner), Каю Тонну (Cay Tonn) и Мартину Фогелю (Martin Vogel).

Vertical line on the left side of the page.

Помощники редакторов

Роб Кэмп

Rob Camp (Барселона, Испания)

Фиона Дикхофф

Fiona Diekhoff (Гамбург, Германия)

Циннамон Н. Хантер

Cinnamon N. Hunter (Хай-Пойнт, Северная Каролина, США)

Маркус Альтфельд

Marcus Altfeld, MD, PhD

Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
USA

Тел.: +1 617 724 2461

Факс: +1 617 724 8586

MAltfeld@partners.org

Свен Филип Арьес

Sven Philip Aries, MD

Max Brauer Allee 45
D – 22765 Hamburg
Тел.: +49 40 3903534
Факс: +49 40 3903948
Dr.Aries@web.de

Джордж Беренс

Georg Behrens, MD, PhD

Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule
Carl-Neuberg-Straße 1
D – 30625 Hannover
Тел.: +49 511 532 5393
Факс: +49 511 532 9067

Патрик Браун

Patrick Braun

PZB Aachen
Blondelstrasse 9
52062 Aachen
Тел.: +49 241 470970
Факс: +49 241-408652
pab@pzb.de

Ульф Фриц Бредик

U. Fritz Bredeek, MD, PhD

Metropolis Medical PC
2351 Clay Street, Suite 512
San Francisco, CA 94115
Тел.: +1 415 292-5477
Факс: +1 415 292-5490

Авторы

Томас Бук

Thomas Buhk, MD

ICH Grindel
Grindelallee 35
D – 20146 Hamburg
Тел.: +49 40 41 32 420
buhk@grindelpraxis.de

Кристиан Эггерс

Christian Eggers, MD, PhD

Abteilung für Neurologie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder,
Seilerstätte 2
A – 4021 Linz
Тел.: +43 732 7897 25305
Факс: +43 732 7897 25399
Christian.Eggers@bblinz.at

Стефан Эссер

Stefan Esser, MD

Department of Dermatology
University of Essen
Hufelandstrasse 55
D - 45122 Essen
Тел.: +49 201-723-3878
stefan.esser@uk-essen.de

Герд Фэткенхайер

Gerd Fätkenheuer, MD, PhD

Department of Internal Medicine
University of Cologne
Joseph-Stelzmann-Str. 9
D – 50924 Köln
Тел.: +49 221 478 4886
g.faetkenheuer@uni-koeln.de

Кэрол Гиллинг–Смит

Carole Gilling-Smith, MA, FRCOG, PhD

Assisted Conception Unit
Chelsea & Westminster Hospital
369 Fulham Road
GB – London SW10 9NH
Тел.: +41 20 8746 8922
Факс: +41-20 8746 8921
cgs@chelwest.nhs.uk

Андреа Гори
Andrea Gori, MD
Division of Infectious Diseases, San Gerardo
Hospital
University Milan-Bicocca
Via Pergolesi 33
IT-20052-Monza
Тел.: +39 039 233 9310
Факс: +39 039 233 9327
andrea.gori@unimib.it

Томас Гаррер
Thomas Harrer, MD, PhD
Department of Internal Medicine III
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Тел.: +49 9131 854 3004
Факс: +49 9131 853 4749
Thomas.Harrer@uk-erlangen.de

Кристиан Герцман
Christian Herzmann, MD
Clinical Infectious Diseases, Medical Clinic,
Research Center Borstel
Parkallee 35
D – 23845 Borstel
Тел.: +49 4537 188 0
cherzmann@fz-borstel.de

Петер Крингс
Peter Krings, MD
Department of Cardiology
University of Essen
Hufelandstr. 55
D- 45122 Essen
Тел.: +49 201-723 85679
Факс: +49 201-723 5401
Peter.krings@uk-essen.de

Кристоф Ланге
Christoph Lange, MD, PhD
Clinical Infectious Diseases, Medical Clinic,
Research Center Borstel
Parkallee 35
D – 23845 Borstel
Тел.: +49 4537 188 332
Факс: +49 4537 188 313
clangel@fz-borstel.de

Торе Лоренцен
Thore Lorenzen, MD
ifi Institute
Lohmühlenstrasse 5
D – 20099 Hamburg
Тел.: +49 40 181885 3780
Факс: +49 40 181885 3788
lorenzen@ifi-infektiologie.de

Кристоф Майр
Christoph Mayr, MD
MVZ Ärzteforum Seestrassen
Seestrassen 64
D-13347 Berlin
Тел.: +49 30 455095 0
Факс: +49 30 455095 25

Джованни Баттиста Мильори
Giovanni Battista Migliori, MD
WHO Collaborating Center for TB and Lung
Diseases
Fondazione S. Maugeri, Care and Research
Institute
Via Roncaccio 16
IT-21049 Tradate
Тел.: +39 0331 829404
Факс: +39 0331 829404
gbmigliori@fsm.it

Тилл Нейманн
Till Neumann, MD
Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kardiologie
Hufelandstr. 55
D – 45122 Essen
Тел.: +49 201 723 4878
Факс: +49 201 723 5401
till.neumann@uni-essen.de

Тим Ниехаес
Tim Niehues, MD, PhD
Immunodeficiency and Pediatric
Rheumatology Centre
Helios Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
D - 47805 Krefeld
Тел.: +49 2151 32 2301
Факс: +49 2151 32 2334
tim.niehues@klinikum-krefeld.de

Кристиан Ноах
Christian Noah, MD
Labor Lademannbogen
Lademannbogen 61-63
D - 22339 Hamburg
Тел.: +49 40 53805-706
Факс: +49 40 53805-879
Christian.Noah@labor-lademannbogen.de

Фальк Оксендорф
Falk Ochsendorf, MD, PhD
Zentrum der Dermatologie und Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
D – 60590 Frankfurt am Main
Тел.: +49 69 6301 6819
Ochsendorf@em.uni-frankfurt.de

Марио Островски
Mario Ostrowski, MD
Clinical Sciences Division
University of Toronto
Medical Sciences Building, Rm 6271
1 King's College Circle
Toronto, ON M5S 1A8
Canada
Тел.: +1 416 946 5805
Факс: +1 416 978 8765
m.ostrowski@utoronto.ca

Ангар Рике
Ansgar Rieke, MD
Klinikum Kemperhof Koblenz
II. Med. Klinik
Immunologische Ambulanz
Koblenzer Str. 115-155
D - 56065 Koblenz
Тел.: +49 261 499 2691
Факс: +49 261 499 2690
ansgar.rieko@kemperhof.de

Торстен Розенкранц
Thorsten Rosenkranz, MD
Neurologische Abteilung
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstraße 5
D – 20099 Hamburg
Тел.: +49 40 181885 2241
Факс: +49 40 181885 2971
TRosenkranz@t-online.de

Андреа Рубберт-Рот
Andrea Rubbert-Roth, MD, PhD
Department of Internal Medicine
University of Cologne
Joseph-Stelzmann-Str. 9
D – 50924 Köln
Тел.: +49 221 478 5623
Факс: +49 221 478 6459

Бернард Шааф
Bernhard Schaaf, MD, PhD
Klinikum Dortmund GmbH
Münsterstrasse 240
D - 44145 Dortmund
Тел.: +49 231 95318 100
Факс: +49 231 95318 199
bernhard.schaaf@klinikumdo.de

Кристиане Шиферштайн-Кнауэр
Christiane Schieferstein-Knauer, MD
Klinik für Onkologie und Hämatologie
Medizinische Klinik II am Krankenhaus
Nordwest GmbH
Steinbacher Hohl 2-26
D - 60488 Frankfurt
christiane.schieferstein@web.de

Райнхольд Шмидт
Reinhold E. Schmidt, M.D., Ph.D.
Abteilung Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
D – 30625 Hannover
Тел.: +49 511 532 6656
Факс: +49 511 532 9067
Schmidt.Reinhold.Ernst@MH-Hannover.de

Гельмут Шефер
Helmut Schöfer, M.D., Ph.D.
Zentrum der Dermatologie und Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
D – 60590 Frankfurt am Main
Тел.: +49 69 6301 6833
Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Ульрике Зонненберг-Шван
Ulrike Sonnenberg-Schwan, Clin. Psych.
AAWS/DAIG e.V.
Wasserturmstr. 20
D – 81827 Munich
Тел.: +49 89 43766972
Факс: +49-89-43766999
ulrike.sonnenberg-schwan@t-online.de

Матиас Штоль
Matthias Stoll, MD, PhD
Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule
Carl-Neuberg-Straße 1
D – 30625 Hannover
Тел.: +49 511 532 3637
Факс: +49 511 532 5324
stoll.matthias@mh-hannover.de

Хендрик Стрик
Hendrik Streeck, MD
Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 6th floor
Charlestown, MA 02129
Тел.: +1-617-726-3167
Факс: +1-617-726-5411
hstreeck@partners.org

Ян Тоден
Jan Thoden, MD
Department of Rheumatology and Clinical
Immunology
University Hospital Freiburg
Hugstetter Strasse 55
D - 79106 Freiburg
Тел.: +49 761 270-3401
Jan.Thoden@uniklinik-freiburg.de

Нильс Венхофф
Nils Venhoff, MD
Freiburg University
Dept. of Rheumatology and Clinical
Immunology
Centre of Chronic Immunodeficiency
Hugstetter Str. 55
D-79106 Freiburg
Тел.: +49 761 270 3695
Факс: +49 761 270 3531
nils.venhoff@uniklinik-freiburg.de

Мехтильд Фокс-Хаук
Mechthild Vocks-Hauck, MD
KIK Berlin-Kuratorium für Immunschwäche
bei Kindern
Friedbergstr. 29
D – 14057 Berlin
Тел./Факс: +49 30 3547421
kik@bln.de

Ульрих А. Уокер
Ulrich A. Walker, MD, PhD
Basel University Dept. of Rheumatology
Felix Platter Spital
Burgfelderstr. 101
CH-4012 Basel
Switzerland
Тел.: +41 61 3264222
Факс: +41 61 3264018

Ян-Кристиан Васмут
Jan-Christian Wasmuth, MD
Department of Medicine I
University of Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
D - 53105 Bonn
Тел.: +49 228 287 6558
Факс: +49 228 287 5034
j-c.wasmuth@uni-bonn.de
Михаэль Вайгель
Michael Weigel, MD, PhD
Frauenklinik Leopoldina-Krankenhaus,
Schweinfurt.
Тел.: + 49 9721 720 2130
mweigel@leopoldina.de

Томас Вайтцель
Thomas Weitzel, MD
Institute of Tropical Medicine
Charité, Univ. Medicine Berlin
Spandauer Damm 130,
D-14050 Berlin, Germany
В настоящее время:
Fundación Arriarán
Universidad de Chile
Santa Elvira 629, Santiago, Chile
thomas.weitzel@charite.de

Ева Вольф
Eva Wolf, Dipl. Phys. Univ., MPH
MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
D – 80335 Munich
Тел.: +49 89 558 70 30
Факс: +49 89 550 39 41

Оглавление

Часть 1. Базовые сведения

1. Введение	24
Эпидемия ВИЧ-инфекции	24
Пути передачи	26
Естественное течение ВИЧ-инфекции	29
Стадия прогрессирования ВИЧ-инфекции	32
Эпидемиология	32
Заключение	34
2. Тестирование на ВИЧ	36
Основные сведения о диагностике ВИЧ-инфекции	36
Экспресс-тесты	38
Диагностическое «окно»	39
Диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных	39
Диагностика ВИЧ-инфекции после опасного контакта с ВИЧ на рабочем месте	40
Практические вопросы	40
Интернет-ресурсы о тестировании на ВИЧ	41
3. Патогенез ВИЧ-1-инфекции	43
1. Структура ВИЧ-1	43
2. Цикл репликации ВИЧ	47
3. ВИЧ и иммунная система	54
4. Профилактическая вакцина против ВИЧ-1	66
Стимуляция выработки нейтрализующих антител	66
Стимуляция формирования пула ВИЧ-1-специфичных Т-лимфоцитов	67
Рекомбинантные вирусные векторы	68
5. Острая стадия ВИЧ-1-инфекции	71
Введение	71
Иммунологические и вирусологические изменения в острой стадии ВИЧ-инфекции	71
Клинические проявления	74
Диагностика	75
Лечение	76

Часть 2. Антиретровирусная терапия

6. АРТ в 2009 году	80
1. Исторический экскурс	80
2. Обзор антиретровирусных препаратов	84
3. АРТ в 2009-2010 годах: будущее близкое и далекое	127
4. Цели и принципы АРТ	152
5. Когда начинать АРТ	167
6. С чего начинать АРТ?	178
7. Когда менять схему АРТ?	198
8. Как менять схему АРТ?	206
9. Резервная терапия	212
10. Когда прерывать АРТ	223
11. Лабораторный контроль за течением ВИЧ-инфекции	234
12. Профилактика, соблюдение режима лечения, затраты	245
7. Помощь при побочных эффектах АРТ	259
Нарушения функции ЖКТ	259
Гепатотоксичность	261
Нарушения функции почек	264
Расстройства ЦНС	265
Периферическая полинейропатия	266
Изменения показателей клинического анализа крови	266
Аллергические реакции	267

Лактацидоз	269
Асептический некроз	269
Остеопения	270
Учащение кровотечений у больных гемофилией	270
Побочные эффекты отдельных препаратов	271
8. Липодистрофический синдром	274
Общие сведения	274
Клиническая картина	274
АРТ, липодистрофический синдром и риск сердечно-сосудистых заболеваний	276
Патогенез	277
Диагностика	279
Лечение	280
9. Токсическое действие НИОТ на митохондрии	286
Введение	286
Патогенез токсического действия НИОТ на митохондрии	286
Клинические проявления	287
Наблюдение	290
Лечение и профилактика токсического повреждения митохондрий	291
10. Определение резистентности ВИЧ	296
Методы определения резистентности вируса	296
Основные положения и система обозначений	298
Интерпретация результатов генотипирования	302
Резюме	313
Таблицы мутаций резистентности	314

Часть 3. СПИД

11. Оппортунистические инфекции (ОИ)	318
Пневмоцистная пневмония	320
Церебральный токсоплазмоз	327
Цитомегаловирусный ретинит	332
Кандидоз	337
Туберкулез	340
Инфекции, вызванные атипичными микобактериями	355
Герпетическая инфекция	359
Опоясывающий лишай	362
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия	364
Бактериальная пневмония	368
Криптоспоридиоз	371
Криптококкоз	374
Сальмонеллезный сепсис	378
Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС)	380
Кахектический синдром	385
Редкие оппортунистические инфекции	387
12. Саркома Капоши	396
Патогенез	396
Клинические проявления	397
Диагностика	397
Лечение	398
13. Злокачественные лимфомы	403
Системные неходжкинские лимфомы (НХЛ)	405
Первичная лимфома ЦНС	416
Болезнь Ходжкина	419
Многоочаговая болезнь Кастанеллана	422

Часть 4. ВИЧ-инфекция у женщин и детей

14. Гинекологические заболевания при ВИЧ-инфекции	428
Профилактика	428
Инфекции	429
ВПЧ-ассоциированные заболевания	432
15. Беременность при ВИЧ-инфекции	437
Лечение ВИЧ-инфекции во время беременности	437
Применение антиретровирусных препаратов во время беременности	440
Антиретровирусная профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку	443
Тактика ведения родов	444
Профилактическое применение антиретровирусных препаратов у новорожденных	446
16. ВИЧ-инфекция и желание стать родителями	451
Введение	451
Консультирование перед зачатием	453
ВИЧ-инфекция у мужчины	454
ВИЧ-инфекция у женщины	456
ВИЧ-инфекция у обоих партнеров	457
Психосоциальные аспекты	457
Взгляд в будущее	458
17. Антиретровирусная терапия у детей	460
Особенности ВИЧ-инфекции в детском возрасте	460
Диагностика ВИЧ-инфекции у детей	462
Когда начинать АРТ	463
Общие вопросы лечения ВИЧ-инфекции у детей	464
Стратегия	465
Группы антиретровирусных препаратов	466
Лекарственные взаимодействия	471
Наблюдение для оценки эффективности терапии	471
Изменение схемы лечения	471
Первичная и вторичная профилактика ОИ	472
Заключение	472

Часть 5. Частные вопросы

18. ВИЧ-инфекция и гепатиты В и С	476
1. Сопутствующий гепатит С	476
2. Сопутствующий гепатит В	487
19. Инфекция вирусом GB типа С	494
Оказывает ли вирус GB типа С благоприятное влияние на течение ВИЧ-инфекции?	595
Предположительные механизмы влияния на течение ВИЧ-инфекции	596
Каково значение инфекции вирусом GB типа С в клинической практике?	597
20. Нарушение функции почек при ВИЧ-инфекции	499
Профилактика нарушения функции почек	499
Клинические проявления и диагностика нефропатии	499
Лабораторный контроль функции почек	500
ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН)	501
Постинфекционный гломерулонефрит	502
Основные принципы лечения гломерулонефрита	502
Нефротоксичность антиретровирусной терапии	503
Типичные побочные эффекты антиретровирусной терапии	504
Дозы антиретровирусных препаратов при почечной недостаточности	506
Оппортунистические инфекции и почечная недостаточность	507
21. Заболевания сердца при ВИЧ-инфекции	510
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	510
Застойная сердечная недостаточность	512

Экссудативный перикардит	513
Нарушения ритма сердца	514
Приобретенные пороки	514
Другие болезни сердца	515
22.Нарушение сексуальной функции при ВИЧ-инфекции	517
Введение	517
Определение	517
Этиология нарушения сексуальной функции при ВИЧ-инфекции	517
Текущие исследования	518
Диагностика сексуальной дисфункции	519
Лечение сексуальной дисфункции	520
23.Заболевания, передающиеся половым путем, при ВИЧ-инфекции	523
Эпидемиология	523
Сифилис	523
Гонорея	528
Хламидиоз, венерическая лимфогранулема	529
Мягкий шанкр	530
Остроконечные кондиломы	531
24.Болезни кожи и слизистых при ВИЧ-инфекции	534
Введение	534
Дерматологический осмотр и лечение болезней кожи у ВИЧ-инфицированных	535
Влияние АРТ на болезни кожи и слизистых	536
Приложение. Распространенные болезни кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных	537
25.ВИЧ-1-ассоциированные энцефалопатия и миелопатия	548
ВИЧ-энцефалопатия	548
ВИЧ-ассоциированная миелопатия	553
26.Нервно-мышечные заболевания при ВИЧ-инфекции	556
Полинейропатия и полирадикулопатия	556
Миопатия	563
27.Путешествия и ВИЧ-инфекция	565
Подготовка к путешествию	565
Антиретровирусная терапия (АРТ)	565
Общие меры предосторожности	566
Вакцинации	566
Профилактика малярии	567
Правила въезда и медицинская страховка	567
Отдельные инфекции	568
Медицинские проблемы после путешествия	571
Ссылки	572
28.Вакцинации при ВИЧ-инфекции	573
Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей	574
Практические вопросы проведения вакцинации	575
Сведения об отдельных вакцинах	576
29.Постконтактная профилактика (ПКП)	586
Пути передачи ВИЧ	586
Риск заражения ВИЧ	586
Эффективность ПКП и ее недостатки	587
Показания к ПКП	587
Возможные осложнения ПКП	588
Экстренные меры	588

Начало ПКП	590
Тактика проведения ПКП	591
30.Первичное обследование ВИЧ-инфицированного	593
Сбор первичного анамнеза	593
Лабораторное обследование	594
Врачебные осмотры, инструментальные методы обследования	595

Часть 6. Лекарственные препараты

31.Описания лекарственных препаратов	598
ЗТС (Ламивудин)	598
Абакавир (АВС)	599
Ацикловир	600
Амфотерицин В	600
Атазанавир	601
Атоваквон	602
Атрипла®	603
Азитромицин	603
AZT (зидовудин)	603
Цидофовир	604
Кларитромицин	605
Клиндамицин	606
Комбивир®	606
Триметоприм-сульфаметоксазол (Котримоксазол)	607
d4Т (ставудин)	607
Дапсон	608
Дарукавир	608
ddI (диданозин)	609
Делавирдин	610
Доксорубицин (липосомальный)	610
Эфавиренз	611
Эмтрицитабин (FTC)	611
Этамбутол	612
Этравирин (ТМС-125)	613
Флуконазол	614
Фосампренавир	614
Фоскарнет	615
Ганцикловир	616
Г-КСФ	616
Индинавир	617
Интерферон альфа 2a/2b	618
Изониазид	619
Итраконазол	619
Кивекса® (США: Эпзиком)	620
LPV/g	620
Маравирок	621
Нелфинавир	623
Невирапин	623
Пентамидин	625
Пириметамин	625
Ралтегравир	626
Рибавирин	626
Рифабутин	627
Рифампин	628
Ритонавир	629
Саквинавир	629
Сульфадиазин	630

Т-20 (энфувиртид)	631
Тенофовир	631
Типранавир	632
Тризивир®	633
Трувада®	634
Валганцикловир	634
Вориконазол	635
32. Лекарственные взаимодействия	638
Часть 1. АРВ препарат + АРВ препарат	638
Часть 2: АРВ препарат + сопутствующий препарат	640
Препараты для лечения заболеваний ЖКТ	640
Антиаритмические препараты	640
Антибиотики	641
Антидепрессанты	642
Антигистаминные средства	643
Противосудорожные средства	643
Противогрибковые препараты	644
Блокаторы кальциевых каналов	644
Иммунодепрессанты и химиотерапевтические препараты	645
Контрацептивы	646
Противомаларийные и антипротозойные препараты	646
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	647
Статины и прочие гиполипидемические препараты	647
Препараты для лечения наркотической зависимости	647
Противовирусные препараты	648

Сокращения

A-aDO ₂	– альвеолярно-артериальная разница по кислороду
ACTG	– AIDS Clinical Trials Group – Объединение медицинских учреждений, проводящих клинические исследования в области СПИДа
АРОВЕСЗГ	– apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3G – полипептид типа 3G, каталитический фермент, корректирующий мРНК аполипопротеина В
AUC	– area under curve – площадь под кривой «концентрация–время»
BGA	– анализ газов крови (КЩС – кислотно-щелочное состояние)
CAF	– CD8 antiviral factor – противовирусный фактор лимфоцитов CD8
CDC	– Centers for Disease Control and Prevention – Центры по контролю и профилактике заболеваний (США)
CIN	– Cervical intraepithelial neoplasia – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
CICr	– клиренс креатинина
CROI	– Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections – Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям
CTLA-4	– Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 – антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов
СРБ	– С-реактивный белок
DC-SIGN	– Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin – специфичная для дендритных клеток молекула межклеточной адгезии-3-захватывающего неинтегрин
DHHS	– Department of Health and Human Services – Министерство здравоохранения и социальных служб (США)
DOT	– Directly observed therapy – терапия под медицинским контролем
EACS	– European AIDS Clinical Society – Европейское клиническое общество по борьбе со СПИДом
EAP	– Expanded Access Program – программа расширенного доступа
EC	– Enteric Coated – кишечнорастворимая оболочка
ELISA	– Enzyme Linked Immunosorbent Assay – твердофазный иммуноферментный анализ
ELISPOT	– Enzyme Linked Immunosorbent Spot Assay – модифицированный твердофазный иммуноферментный анализ, при проведении которого иммобилизованные на поверхности гидрофобной мембраны «захватывающие» антитела связывают определенный клеточный продукт в непосредственной близости от секретирующей его клетки.
EMA	– European Medicines Agency – Европейское агентство по оценке качества медицинской продукции
FDA	– US Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США)
FIV	– Feline Immunodeficiency Virus – вирус иммунодефицита кошек (ВИК)
FTA-ABS	– Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption – реакция абсорбции флюоресцирующих антител к трепонемам
GLUT 4	– Glucose transporter type 4 – белок-переносчик глюкозы 4-го типа
HBcAg	– антиген нуклеокапсида вируса гепатита В
HBеAg	– антиген, отражающий активность ДНК-полимеразы вируса
HBsAg	– поверхностный антиген вируса гепатита В
HIVMA	– HIV Medicine Association – Ассоциация по ВИЧ-медицине (при IDSA)
HIV-NAT	– HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration – Сотрудничество по проведению исследований в области ВИЧ-инфекции в Нидерландах, Австралии и Таиланде
HLA	– Human Leukocyte Antigen – человеческий лейкоцитарный антиген; синоним МНС в применении к человеку
hOAT	– Human organic anion transporter – человеческий транспортный белок для переноса органических анионов
HTLV-1	– Human T-cell leukemia virus 1 – Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (вирус Т-клеточной лейкемии человека 1 типа)
IAS	– International AIDS Society – Международное общество борьбы со СПИДом
IAS-USA	– International AIDS Society-USA – Американское отделение Международного общества борьбы со СПИДом
IC ₅₀	– концентрация препарата, подавляющая размножение возбудителя на 50%
ICAM	– intercellular adhesion molecule – молекула межклеточной адгезии
IDSA	– Infectious Diseases Society of America – Американское общество инфекционистов
ITT Analysis	– Intention-to-Treat Analysis – анализ полной выборки в зависимости от исходно назначенного лечения (т.е. исходя из предположения, что все больные получили назначенное лечение) — подход, при котором данные обо всех участниках исследования анализируются в соответствии с тем, к какой группе они были отнесены первоначально, независимо от дальнейшего выполнения протокола исследования
IUATLD	– International Union against Tuberculosis and Lung Diseases – Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями
KIR	– killer cell immunoglobulin like receptors – рецепторы клеток-киллеров, содержащие иммуноглобулиноподобные домены
LAG-3	– Lymphocyte Activation Gene-3 – фактор активации лимфоцитов 3

LTNP	– Long-Term Non-Progressor – длительные непрогрессоры
LTR	– Long Terminal Repeats – длинные концевые повторы
MCV	– mean corpuscular volume of erythrocytes – средний объем эритроцита
MDC	– macrophage-derived chemokine – хемокин, выделяемый макрофагами
MDR	– Multi-Drug Resistant – резистентный ко многим лекарственным препаратам
MHA-TP	– Microhemagglutination assay for antibodies to <i>Treponema pallidum</i> – реакция микроагглютинации для выявления антител к <i>Treponema pallidum</i>
MHC	– Major Histocompatibility Complex – главный комплекс гистосовместимости
MIP	– Macrophage Inflammatory Protein – макрофагальный белок воспаления
NASBA	– Nucleic Acid Sequence Based Amplification – изотермальная реакция транскрипционно опосредованной амплификации последовательностей нуклеиновой кислоты
NCEP	– National Cholesterol Education Program – Национальная образовательная программа по холестерину (США)
NCI	– National Cancer Institute (U.S.) – Национальный онкологический институт (США)
NF-κB	– nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – ядерный фактор каппа-В; дословно «ядерный фактор, усилитель легких цепей каппа активированных В-клеток»
NHLBI	– National Heart, Lung, and Blood Institute – Национальный институт сердца, легких и крови
NIAID	– National Institute of Allergy and Infectious Diseases (U.S.) – Национальный институт аллергии и инфекционных болезней (США)
NIH	– National Institute of Health (U.S.) – Национальный институт здоровья (США)
NYSDOH	– New York State Department of Health – Департамент здравоохранения штата Нью-Йорк
PACTG	– Pediatric AIDS Clinical Trials Group – Объединенная медицинская учреждений, проводящих клинические исследования в области СПИДа у детей
PD-1	– Programmed death 1 – рецептор программируемой смерти 1
PD-1L	– Programmed death 1 ligand – лиганд рецептора программируемой смерти 1
PENTA	– Pediatric European Network for Treatment of AIDS – Европейская сеть по лечению СПИДа у детей
PHS	– Public Health Services (U.S.) – Государственная служба здравоохранения (США)
PPARγ	– Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ – рецептор-γ, активируемый пролифераторами пероксисом
PSA	– Prostate-specific antigen – простатспецифический антиген
RANTES	– regulated upon activation T cell expressed and secreted – регулируемый процессами активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами гликопротеин
RPR	– Rapid Plasma Reagin – экспресс-тест для выявления неспецифических реакиновых антител в плазме (к кардиолипину антигену)
RRE	– rev response elements – Rev-чувствительные регуляторные элементы
sCD4	– soluble CD4 – свободные (растворимые) рецепторы CD4
SCID	– severe combined immunodeficiency – тяжелый комбинированный иммунодефицит
SDF-1	– stromal cell-derived factor-1 – фактор, выделенный из стромальных клеток, 1
SIV	– Simian Immunodeficiency Virus – вирус иммунодефицита обезьян (ВИО)
SREBP-1c	– sterol regulatory element binding protein 1c – белок 1c, связывающийся со стероид-чувствительными регуляторными элементами
TAR	– transactivation-response elements – трансактивируемые регуляторные элементы
TCR	– T cell receptor – Т-клеточный рецептор
TPPA	– <i>Treponema pallidum</i> particle agglutination – реакция агглютинации искусственных частиц для выявления антител к <i>Treponema pallidum</i>
UNAIDS	– Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС)
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory – Тест для выявления неспецифических реакиновых антител к кардиолипину антигену
XR	– Extended release – замедленное высвобождение; препараты пролонгированного действия
АИН	– анальная интраэпителиальная неоплазия
АМК	– азот мочевины крови
АПК	– антигенпредставляющая клетка
АПФ	– ангиотензин-превращающий фермент
АРВ	– антиретровирусный
АРТ	– антиретровирусная терапия
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
ВААРТ	– высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГВ	– вирус гепатита В
ВГС	– вирус гепатита С
ВГЧ-8	– вирус герпеса человека 8-го типа
ВИК	– вирус иммунодефицита кошек
ВИО	– вирус иммунодефицита обезьян
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-АН	– ВИЧ-ассоциированная нефропатия
ВИЧ-Э	– ВИЧ-энцефалопатия

ВКЛ	– волосатоклеточная лейкоплакия
ВЛГ	– венерическая лимфогранулема
ВМИ	– внутриматочная инсеминация
ВМС	– внутриматочное средство
ВН	– вирусная нагрузка
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ВСВИС	– воспалительный синдром восстановления иммунной системы
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барр
Г-6-ФД	– глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа
ГАК	– газы артериальной крови
ГГТ	– гамма-глутамилтрансаминаза
ГД	– гемодиализ
ГКС	– глюкокортикостероиды
Г-КСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГН	– гломерулонефрит
ГОМК	– гамма-оксимасляная кислота (оксибутират)
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые гормоны
ГУС	– гемолитико-уремический синдром
ДГОДГ	– дигидрооротатдегидрогеназа
ДГЭА-С	– дегидроэпиандростерон-сульфат
ДД	– дифференциальная диагностика
ДК	– дендритная клетка
ДКП	– доконтактная профилактика
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭРА	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗППП	– заболевания, передающиеся половым путем
ИАП-1	– ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ИП	– ингибиторы протеазы
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
ИТП	– идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
КТ	– компьютерная томография
КУБ	– кислотоустойчивые бактерии
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛИП	– лимфоцитарная интерстициальная пневмония
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛСД	– диэтиламид лизергиновой кислоты
ЛТБИ	– латентная туберкулезная инфекция
МАК	– комплекс <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
МБТ	– микобактерии туберкулеза
МДМА	– метилendioксиметамфетамин
МЕ	– международная единица
МКПК	– мононуклеарные клетки периферической крови
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МРАН	– мутации резистентности к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов
МРАТ	– мутации резистентности к аналогам тимидина
МРИП	– мутации резистентности к ингибиторам протеазы
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСМ	– мужчины, занимающиеся сексом с мужчинами
мтДНК	– митохондриальная ДНК
МТК	– мониторинг терапевтических концентраций (лекарственных препаратов)
НАДН	– восстановленный никотинамидаденидинуклеотид
НИОТ	– нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НК-клетки	– натуральные (нормальные) киллеры
ННИОТ	– ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПТГ	– неэффективность препаратов трех групп
НХЛ	– неходжкинская лимфома
ОИ	– оппортунистические инфекции

ОПК	– оптимально подобранная комбинация (антиретровирусных препаратов)
ПВЛ	– первичная выпотная лимфома (первичная лимфома полостей тела)
ПИК	– прединтеграционный комплекс
ПИН	– потребители инъекционных наркотиков
ПИФ	– прямая иммунофлуоресценция
ПКП	– постконтактная профилактика
ПЛ ЦНС	– первичная лимфома центральной нервной системы
ПМЛ	– прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ПМР	– передача ВИЧ от матери ребенку
ПНП	– полинейропатия
ПП	– пневмоцистная пневмония
ППМР	– профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку
ПТТГ	– пероральный тест на толерантность к глюкозе
ПФП	– показатели функции печени
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РГЧ	– реакция гиперчувствительности
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РПТГ	– резистентность (вируса) к препаратам трех групп
СДФ	– сексуальная дисфункция
СЖК	– свободные жирные кислоты
СИОЗС	– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СК	– саркома Капоши
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМЖ	– спинномозговая жидкость
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
ТАП	– тканевой активатор плазминогена
ТГК	– тетрагидроканнабинол
ТК-2	– тимидинкиназа 2-го типа
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медия
ТКР	– Т-клеточный рецептор
ТТГ	– тиреотропный гормон
ТЭ	– токсоплазменный энцефалит
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УФК	– усилитель фармакокинетики
ФАДН	– восстановленный флавинадениндинуклеотид
ФДК	– фолликулярные дендритные клетки
ФНО α	– фактор некроза опухоли альфа
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	– хориогонадотропин человека
ЦВК	– центральный венозный катетер
ЦМВ	– цитомегаловирус, цитомегаловирусный
ЦНС	– центральная нервная система
ЦТЛ	– цитотоксические Т-лимфоциты
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭД	– эректильная дисфункция
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение

Сокращения названий антиретровирусных препаратов содержатся в разделе 2 «Обзор антиретровирусных препаратов» главы 6 «АРТ в 2009 году».

Часть 1
БАЗОВЫЕ СВЕДЕНИЯ

1. Введение

Юрген Рокштро

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) впервые был описан и выделен как самостоятельная нозологическая форма еще в 1981 году. В первых публикациях сообщалось о необычном повышении заболеваемости саркомой Капоши (СК) и пневмоцистной пневмонией (ПП); в то время эти заболевания относились к редким. Оба заболевания встречались не только достаточно редко, но и были характерны для совершенно разных групп пациентов (так, саркомой Капоши в основном болели пожилые мужчины средиземноморского происхождения, а пневмоцистная пневмония развивалась у пациентов с лейкозом после интенсивной терапии), и появление этих заболеваний, свидетельствующих о тяжелом иммунодефицитном состоянии, у молодых людей, не входящих в соответствующие группы риска, наблюдалось впервые. Поскольку первые случаи новой болезни были выявлены среди мужчин, вступающих в половые сношения с мужчинами, эта группа населения была подвергнута осуждению, а заболевание стало символом недостойного поведения. Первоначально предполагалось наличие причинно-следственной связи между заболеванием и особенностями образа жизни (поведенческими установками), однако в 1983 году была установлена истинная причина возникновения СПИДа — вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

В 1987 году первый антиретровирусный препарат — AZT (зидовудин, Ретровир®) — был одобрен для лечения ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что монотерапия AZT не обеспечивала длительную супрессию репликации ВИЧ, клинические и лабораторные проявления ВИЧ-инфекции на фоне приема AZT (в суточной дозе 1500 мг) на время уменьшались, а срок наступления стадии СПИДа немного отдался. То, что произошло в дальнейшем — уникально для всей истории медицины: за несколько лет после открытия ВИЧ-инфекция перешла из разряда безнадежных и смертельных в разряд хронических, поддающихся лечению заболеваний. Благодаря быстрому появлению новых классов антиретровирусных препаратов и внедрению концепции высокоактивной антиретровирусной терапии (сокращенно ВААРТ; в этой книге используется сокращение АРТ) появилась возможность добиваться длительной супрессии репликации вируса, тем самым предотвращая дальнейшее прогрессирование заболевания в течение всего времени, пока антиретровирусные препараты принимаются регулярно и переносятся пациентом. Долгосрочные токсические эффекты и формирование резистентности вируса заставляют исследователей разрабатывать новые препараты с иными механизмами действия или с улучшенными профилями резистентности. Одновременно упрощаются схемы приема препаратов и улучшается их переносимость. В 2009 году насчитывалось уже несколько схем АРТ с приемом 1–3 таблеток один раз в сутки.

Все эти достижения не уменьшают значимость возможных проблем, связанных с пожизненным приемом лекарственных препаратов, в частности, обусловленных необходимостью строгого соблюдения режима приема препаратов и долгосрочными токсическими эффектами. За 10 лет применения антиретровирусных препаратов проблемы, связанные с долгосрочными токсическими эффектами, изучены лишь частично. Необходимо по-прежнему принимать все меры, чтобы не допускать новых случаев инфицирования ВИЧ. Помимо дальнейшего улучшения АРТ и разработки новых лечебных стратегий, таких как полное уничтожение вируса, необходимо сосредоточить усилия на профилактике ВИЧ-инфекции для противодействия распространению заболевания.

Эпидемия ВИЧ-инфекции

В 1981 году в *Morbidity and Mortality Weekly Report* («Еженедельном бюллетене CDC по заболеваемости и смертности») и, позднее, в *New England Journal of Medicine* («Медицинском журнале Новой Англии») были опубликованы первые три клинических описания случаев СПИДа. В этих публикациях описывалась эпидемия внебольничной пневмоцистной пневмонии у ранее здоровых гомосексуальных мужчин, в большинстве случаев сопровождающаяся кандидозным

стоматитом, а также изъязвлениями в перианальной области, вызванными хронической генитальной герпетической инфекцией (Gottlieb, 1981a; Gottlieb, 1981b; Masur, 1981; Siegal, 1981). Немного позже, в июне 1982 года, CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Центры по контролю и профилактике заболеваний) сообщили о трех случаях пневмоцистной пневмонии у больных гемофилией (CDC, 1982a). В том же году был описан случай криптоспориоза у больного гемофилией в штате Пенсильвания (Eyster, 1982) и случай появления клинических симптомов СПИДа у ребенка после переливания крови (CDC, 1982b). После регистрации случаев СПИДа среди больных гемофилией было выдвинуто предположение об инфекционной природе этого заболевания (Maix, 1982). В частности, сходство групп риска по развитию СПИДа и гепатита В легло в основу гипотезы о вирусной природе СПИДа.

Исследования случаев СПИДа в разных группах риска быстро выявили несколько общих характеристик: по сравнению со здоровыми лицами, у всех больных СПИДом обнаруживалось сниженное количество Т-лимфоцитов, несущих рецептор CD4 (лимфоцитов CD4). Кроме того, наблюдалось относительное и абсолютное увеличение количества Т-лимфоцитов, несущих рецептор CD8, и уменьшение пролиферативной активности лимфоцитов при их стимуляции митогенами (Gottlieb, 1981; Masur, 1981; Siegal, 1981; Mildvan, 1982; Stahl, 1982). Вскоре выяснилось, что появление клинических симптомов СПИДа не было обязательным условием для развития иммунодефицита. Случаи нарушения клеточного звена иммунитета, сопровождающиеся только генерализованной лимфаденопатией (без характерных симптомов других заболеваний), уже были раньше описаны у мужчин, вступающих половые сношения с мужчинами (Kornfeld, 1982; Stahl, 1982). В январе 1983 года были описаны два случая лимфаденопатии у больных гемофилией; в обоих случаях было выявлено выраженное нарушение функции клеточного звена иммунитета (Ragni, 1983). На основании этих сообщений было сделано два предположения: 1) лимфаденопатия и наблюдаемые нарушения клеточного иммунитета, возможно, предваряют наступление стадии СПИДа, и 2) инфекционный возбудитель СПИДа, возможно, способен передаваться через кровь и ее продукты. Впоследствии появились многочисленные публикации данных исследований нарушений клеточного иммунитета у больных гемофилией. Наиболее важным открытием было обнаружение снижения отношения CD4/CD8 в результате относительного и (или) абсолютного уменьшения количества лимфоцитов CD4 в сочетании с увеличением количества лимфоцитов CD8. Нормальные показатели субпопуляций лимфоцитов обнаруживались только у пациентов, получавших препараты факторов свертывания в небольшом количестве, и у пациентов, препараты факторов свертывания для которых были получены из пулов плазмы, взятой у небольшого количества доноров (Luban, 1983; Rasi, 1984).

Выдвигались разные гипотезы для объяснения выявленных нарушений иммунитета у больных гемофилией. В частности, их пытались объяснить хронической антигенной стимуляцией, обусловленной заместительным введением факторов свертывания. Другие специалисты считали эту гипотезу маловероятной, аргументируя это тем, что до появления СПИДа риск развития инфекционных заболеваний у больных гемофилией был сопоставим с другими группами населения (за исключением вирусных инфекций, в частности, гепатита В и гепатита ни-А-ни-В, передающихся с кровью и ее продуктами). В целом, в то время специалисты не предполагали, что заместительная терапия факторами свертывания может играть роль в развитии СПИДа (Anonynous, 1983; Goldsmith, 1983). Развитие СПИДа, в частности, у мужчин, вступающих в половые сношения с мужчинами, пытались объяснить цитомегаловирусной инфекцией, употреблением внутривенных наркотиков, вдыханием амилнитрита (попперсов), воздействием чужеродных белков (сперматозоидов) (Essex, 1997).

В 1983 году разными группами специалистов была выдвинута гипотеза о том, что СПИД может вызываться вариантом Т-лимфотропного ретровируса (HTLV-I), который был открыт в 1980 году группой ученых под руководством Роберта Галло (Essex, 1983; Gallo, 1983). В пользу этой гипотезы было выдвинуто несколько аргументов. Во-первых, в то время HTLV-I был единственным известным вирусом, способным инфицировать человеческие лимфоциты CD4 (Poiesz, 1980). Во-вторых, пути передачи HTLV-I совпадали с путями передачи предполагаемого инфекционного агента, вызывающего СПИД: половой путь передачи, парентеральный путь передачи (с кровью и ее продуктами) и перинатальный путь передачи (Essex, 1982).

Первые эксперименты по выделению HTLV-I или -II были лишь частично успешными. Хотя у небольшой группы больных СПИДом были обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с геномными последовательностями вирусов HTLV, в целом реакционная способность сыворотки была низкой, и указывала на возможное наличие сопутствующей инфекции вирусом HTLV. Полученные результаты позволили сделать предположение о том, что СПИД вызывает вирус, геном которого в большей степени отличается от генома HTLV-I и -II, что объясняет слабую реакционную способность сыворотки. Действительно, вскоре был открыт вирус HTLV-III, впоследствии названный вирусом иммунодефицита человека I типа (ВИЧ-1) — вирус, который вызывает СПИД (Barré-Sinoussi, 1983; Popovic, 1984). В 2008 году французские ученые Люк Монтанье и Франсуаза Барре-Синусси получили Нобелевскую премию в области медицины за открытие ВИЧ-1.

Пути передачи

Основные пути передачи ВИЧ:

1. половое сношение без презерватива с ВИЧ-инфицированным (особенно в случае определяемого уровня РНК ВИЧ);
2. использование общих принадлежностей для инъекций, особенно среди потребителей инъекционных наркотиков;
3. вертикальный путь передачи ВИЧ от ВИЧ-инфицированной матери ребенку (во время беременности, родов или после родов, через грудное молоко).

Все остальные пути передачи (если рассматривать основную массу случаев заражения ВИЧ-инфекцией) встречаются значительно реже. Среди них следует отметить заражение ВИЧ через переливания крови или ее продуктов в странах, где не введена обязательная проверка всех образцов донорской крови на ВИЧ.

Исключительно редки случаи заражения при попадании инфицированной крови на открытую рану или на слизистую оболочку, а также при укусе (Bartholomew, 2008). Недавно сообщалось о трех случаях передачи вируса от инфицированных матерей новорожденным, предположительно, через пережеванную для малышей пищу (Gaig, 2008). Однако такие способы передачи инфекции носят казуистический характер. Данные крупных регистров, в частности, регистра CDC, которые анализировались на предмет выявления других способов передачи ВИЧ, свидетельствуют о том, что ВИЧ не передается при ежедневных бытовых контактах, например, при совместном использовании ванной комнаты и туалета или при питье из одной чашки. В медицинских учреждениях не было зарегистрировано ни одного случая заражения медработника после попадания слюны, мочи или крови ВИЧ-инфицированного пациента на неповрежденную кожу (Henderson, 1990).

Факторы риска

Половые контакты

Среди всех возможных способов передачи ВИЧ половой контакт остается на первом месте. Предпосылкой для передачи ВИЧ при половом сношении служит непосредственный контакт с выделениями (биологическими жидкостями), содержащими вирус. Наиболее высокие концентрации вирусных частиц обнаруживаются в крови и семенной жидкости. По результатам проведенного в Бонне исследования, в котором изучалась передача ВИЧ при гетеросексуальных половых контактах, частота сероконверсии у половых партнеров ВИЧ-положительных больных гемофилией мужчин составляла 10% (Rockstroh, 1995). Риск заражения партнерши при половом контакте существенно увеличивался, если у ее партнера был выраженный иммунодефицит или симптоматическая стадия ВИЧ-инфекции. Важно отметить, что точный расчет вероятности заражения после полового контакта с ВИЧ-инфицированным партнером или партнершей невозможен. На риск заражения влияют множество факторов, которые сложно учитывать, в том числе особенности полового контакта, наличие других передающихся половым путем заболе-

ваний, наличие повреждений кожи, обрезанность партнера, повреждение слизистых оболочек во время полового контакта. Усредненные величины риска, соответствующие различным видам половых контактов, представлены в таблице 1.1.

Зависимость величины риска заражения от уровня вирусной нагрузки ВИЧ имеет важное эпидемиологическое значение. В ситуациях, когда в течение нескольких дней или недель между многими людьми происходит обмен биологическими жидкостями, такими как кровь или сперма, высока вероятность того, что в числе этих людей окажется недавно инфицированный человек, риск заражения от которого очень велик, поскольку промежуток времени от момента инфицирования до момента накопления количества антител к ВИЧ выше порога обнаружения характеризуется высоким риском передачи инфекции. Аналогично, высока вероятность передачи инфекции другому человеку в промежутке между инфицированием и моментом обнаружения антител. Высоким риском передачи инфекции также характеризуются поздние стадии заболевания, когда течение ВИЧ-инфекции прогрессирует, и вирусная нагрузка вновь возрастает до высоких значений, когда количество лимфоцитов CD4 опускается до уровня ниже 200 мкл^{-1} или наступает стадия СПИДа. Заболевания и инфекции, передающиеся половым путем, разрушают физиологический защитный барьер кожи и слизистых и повышают риск передачи ВИЧ. Особенно ярко это проявляется на эндемичных по ВИЧ-инфекции территориях с высокой распространенностью других передающихся половым путем заболеваний, из которых генитальный герпес, по данным наблюдений, играет наиболее важную роль в повышении риска передачи ВИЧ (Mahiane, 2009).

Таблица 1.1. Вероятность заражения ВИЧ. (С изменениями, внесенными согласно рекомендациям по клиническому ведению и лечению ВИЧ-инфицированных взрослых, составленных Европейским клиническим обществом по борьбе со СПИДом (EACS). *HIV Med* 2008 Feb; 9(2):65–71.)*

Тип полового контакта / партнер	Вероятность заражения при однократном контакте
Риск заражения принимающего партнера при незащищенном анальном половом акте с ВИЧ-инфицированным	0,82% (95% ДИ: 0,24–2,76) Диапазон: 0,1–7,5%
Риск заражения принимающего партнера при незащищенном анальном половом акте с партнером, чей ВИЧ-статус неизвестен	0,27% (95% ДИ: 0,06–0,49)
Риск заражения вводящего партнера при незащищенном анальном половом акте с партнером, чей ВИЧ-статус неизвестен	0,06% (95% ДИ: 0,02–0,19)
Риск заражения партнерши при незащищенном вагинальном половом акте	0,05–0,15%
Риск заражения партнера при незащищенном вагинальном половом акте	0,03–5,6%
Оральный секс	Вероятность неизвестна, однако сообщалось о случаях заражения, в частности после попадания спермы в рот (Lifson, 1990)

Примечание: 95% ДИ = доверительный интервал (по результатам крупного исследования сероконверсии ВИЧ, проведенного в США (US HIV seroconverter Study) (Vittinghoff, 1999))

Поскольку очевидно, что вероятность заражения при незащищенном половом контакте с ВИЧ-инфицированным в значительной степени определяется уровнем РНК ВИЧ, недавно состоялся спор о безопасности незащищенных половых контактов, в котором отстаивались крайне противоположные точки зрения. Швейцарская комиссия по вопросам СПИДа (Eidgenössische Kommission für AIDS-Fragen, ЕКАФ) предложила считать ничтожно малым риск заражения ВИЧ через половые контакты с ВИЧ-инфицированными, которые получают АРТ и у которых уровень РНК ВИЧ в плазме крови в течение 6 месяцев сохраняется ниже порога определения, если они строго соблюдают режим приема препаратов, регулярно проходят медицинские осмотры и у них отсутствуют любые симптомы других заболеваний, передающихся половым путем, и разрешить им вступать в незащищенные половые контакты (Vernazza, 2008). По мнению ЕКАФ, эта рекомендация снизит страх перед передачей ВИЧ при половых контактах и позволит вести нормальную половую жизнь как ВИЧ-инфицированным, так и не инфицирован-

ным ВИЧ людям. Позиция ЕКАФ не была поддержана всеми экспертами по ВИЧ. Недавно поступило сенсационное сообщение из Франкфурта (Stürmer, 2008) о случае передачи ВИЧ несмотря на уровень вирусной нагрузки ниже порога определения и эффективную АРТ (см. также главу 29 «Постконтактная профилактика»).

Использование общих принадлежностей для инъекций

Использование общих принадлежностей для инъекций — наиболее важный путь передачи ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков. На принадлежностях остается достаточно большое количество крови, которым обмениваются ПИН во время введения наркотиков, поэтому этот путь передачи характеризуется высоким риском заражения ВИЧ. Правильность расположения иглы в вене проверяют оттягиванием поршня; если игла попала в вену, то в шприц поступает кровь. При этом формируется «резервуар» с инфицированной кровью, через который происходит передача ВИЧ. Благодаря программам обмена игл, установке автоматов для продажи игл, программам замещающей терапии метадонотерапией и многим другим социальным программам и мерам профилактики частота передачи ВИЧ в странах Западной Европы существенно снизилась. В странах Восточной Европы, в которых потребление инъекционных наркотиков относится к уголовным правонарушениям и не принимаются меры по обеспечению ПИН чистыми иглами, наблюдается постоянный и стабильный рост количества случаев передачи ВИЧ. Остается только надеяться, что успех профилактических программ, проводящихся в странах Западной Европы, будет способствовать распространению более либерального отношения к проблемам ПИН и внедрению эффективных профилактических программ в странах Восточной Европы.

Вертикальная передача ВИЧ

Вероятность рождения ВИЧ-1-инфицированного ребенка у ВИЧ-1-инфицированной матери при отсутствии профилактических мер составляет до 40%. Вирусная нагрузка у матери на момент родов — наиболее важный фактор риска передачи ВИЧ. С 1995 года частота передачи ВИЧ-1 от матери ребенку снизилась до 1–2%. Такая низкая частота передачи ВИЧ была достигнута с помощью проведения антиретровирусной терапии беременным и профилактических мероприятий, в том числе выполнения планового кесарева сечения до начала родовой деятельности, проведения постконтактной химиопрофилактики антиретровирусными препаратами новорожденным и использования заменителей грудного молока при полном отказе от грудного вскармливания. Более подробно эта тема освещена в главе «Беременность и ВИЧ-инфекция», а также в рекомендациях по клиническому ведению и лечению ВИЧ-инфицированных взрослых, составленных Европейским клиническим обществом по борьбе со СПИДом (EACS) (*HIV Med* 2008 Feb; 9(2):65–71).

Передача ВИЧ через кровь

Количество случаев заражения ВИЧ через переливания крови и ее продуктов в значительной степени уменьшилось по всему миру, однако риск заражения этим путем еще сохраняется. В Германии кровь и ее продукты расцениваются как полностью безопасные. С 1985 года вся донорская кровь проходит тестирование на антитела к ВИЧ-1, а с 1989 года также на антитела к ВИЧ-2. В течение последних нескольких лет донорская кровь дополнительно тестируется методом ПЦР, чтобы выявить доноров, находящихся в периоде «окна», когда иммуноферментный анализ на антитела (ELISA) еще дает отрицательный результат. Лица, чей образ жизни связан с повышенным риском заражения ВИЧ, в том числе активные потребители инъекционных наркотиков, лица, вступающие в опасные половые контакты, а также иммигранты из стран с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, не допускаются к сдаче крови.

Заражение ВИЧ на рабочем месте

В целом риск заражения ВИЧ после укола иглой оценивается приблизительно в 0,3%. Риск заражения ВИЧ существенно выше при уколе полую иглой (например, иглой, используемой для забора крови), чем при уколе хирургической иглой. Подробные сведения о постконтактной

профилактике (ПКП) содержатся в соответствующей главе этой книги. Напротив, риск передачи ВИЧ от ВИЧ-инфицированного медработника пациенту крайне низкий. В 1993 году 19 036 пациентов, лечившихся у 57 ВИЧ-инфицированных врачей, стоматологов и студентов медицинских учебных заведений, были проверены на ВИЧ (CDC, 1993а). Было выявлено 92 ВИЧ-положительных пациента, но во всех случаях заражение произошло не от медицинского работника.

Необычные пути передачи

Вообще говоря, передача ВИЧ при повседневных бытовых контактах крайне маловероятна. Важно не допускать попадания крови ВИЧ-инфицированного на поврежденные участки кожи и слизистых. По этой причине нельзя пользоваться общими бритвенными лезвиями и зубными щетками. Использованные канюли или иглы следует помещать в специальный контейнер для острых инструментов и не закрывать их снова пластмассовым колпачком.

Насекомые

Результаты всех исследований, в которых изучалась возможность передачи ВИЧ через насекомых, были однозначными — это невозможно. Следует подчеркнуть, что результаты исследований в Африке, на территориях с высокой распространенностью СПИДа и большими популяциями насекомых, гипотезу о возможности передачи ВИЧ насекомыми также не подтверждают (Castro, 1988).

Естественное течение ВИЧ-инфекции

Естественное течение ВИЧ-инфекции — в отсутствие антиретровирусной терапии — показано на рис. 1.1. Вскоре после инфицирования у некоторых пациентов развивается так называемый острый ретровирусный синдром. Для этого синдрома наиболее характерны лимфаденопатия, лихорадка, макулопапулезная сыпь и миалгии. Как правило, длительность клинических проявлений не превышает четыре недели (см. главу 5 «Острая стадия ВИЧ-инфекции»).

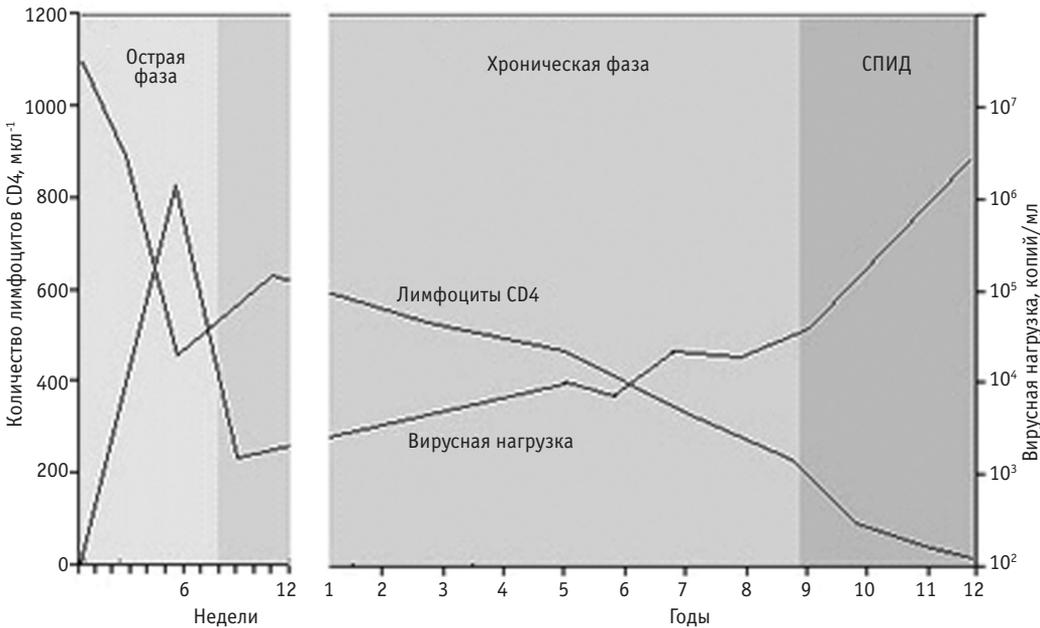


Рис. 1.1. Естественное течение ВИЧ-1-инфекции

Симптомы неспецифичны и непостоянны, поэтому диагноз ВИЧ-инфекции без получения дополнительных результатов тестов на ВИЧ ставится редко. После острой фазы следует период длительностью в несколько лет, во время которого у большинства ВИЧ-инфицированных отсутствуют клинические симптомы заболевания.

Затем могут появиться симптомы или заболевания, относящиеся по классификации CDC к категории В (см. таблицу 1.2). Наибольшее значение имеют кандидозный стоматит (молочница), волосатая лейкоплакия слизистой полости рта и опоясывающий лишай, поскольку при обнаружении этих заболеваний следует всегда исключать у пациента ВИЧ-инфекцию. Заболевания, включенные в категорию В, не являются критериями стадии СПИДа, однако они расцениваются как симптомы ВИЧ-инфекции и указывают на повреждение клеточного звена иммунной системы.

Заболевания, включенные в диагностическое определение стадии СПИДа, появляются еще позже: медианное значение временного интервала от момента инфицирования до появления таких заболеваний, составляет 8–10 лет. Без высокоактивной антиретровирусной терапии эти заболевания через какое-то время приводят к смерти.

Уровень РНК ВИЧ, достигающий крайне высоких значений вскоре после инфицирования, с появлением первых антител к ВИЧ обычно снижается до менее чем 1% от начального уровня и в дальнейшем остается относительно стабильным. Этот уровень называется «установочной точкой» (set point). Величина «установочной точки» вирусной нагрузки определяет скорость

Таблица 1.2. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции, разработанная CDC

<p>Категория А Бессимптомная ВИЧ инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Острая (первичная) симптоматическая фаза ВИЧ инфекции ▪ Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ) <p>Категория В Наличие клинических проявлений заболеваний, не включенных в категорию С, но свидетельствующих о нарушении клеточного иммунного ответа, в том числе перечисленных ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Бациллярный ангиоматоз ▪ Инфекции тазовых органов, в частности, осложнения tuboовариальных абсцессов ▪ Опоясывающий лишай (с поражением более одного дерматомы или рецидив высыпаний в пределах того же дерматомы) ▪ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура ▪ Общие симптомы, например лихорадка или диарея длительностью более 1 месяца ▪ Листериоз ▪ Волосатая лейкоплакия полости рта ▪ Кандидозный стоматит и (или) фарингит (молочница) ▪ Кандидозный вульвовагинит: хронический (> 1 месяца) или плохо поддающийся лечению ▪ Дисплазия шейки матки или рак шейки матки <i>in situ</i> ▪ Периферическая нейропатия 	<p>Категория С Заболевания, включенные в диагностические критерии СПИДа</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Кандидозный бронхит, трахеит, пневмония ▪ Кандидозный эзофагит ▪ Цитомегаловирусная инфекция (кроме поражения печени, селезенки и лимфоузлов) ▪ Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения) ▪ ВИЧ-энцефалопатия ▪ ВПГ-инфекция: хронические герпетические высыпания (> 1 мес) или герпетические бронхит, пневмония или эзофагит ▪ Гистоплазмоз: диссеминированный или внелегочный ▪ Изоспориаз, хронический кишечный (более 1 мес) ▪ Саркома Капоши ▪ Кокцидиоидомикоз: диссеминированный или внелегочный ▪ Криптококкоз, внелегочный ▪ Криптоспоридиоз, хронический кишечный (более 1 мес) ▪ Лимфома Беркитта ▪ Лимфома иммунобластная ▪ Первичная лимфома ЦНС ▪ Инфекция, вызванная <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> или <i>Mycobacterium kansasii</i>, диссеминированная или внелегочная ▪ Микобактериальная инфекция, вызванная другими или неуточненными <i>Mycobacterium spp.</i> ▪ Пневмоцистная пневмония ▪ Бактериальная пневмония, рецидивирующая (> 2 эпизодов в течение года) ▪ Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия ▪ Сальмонеллезный сепсис, рецидивирующий ▪ Туберкулез ▪ Токсоплазменный энцефалит ▪ ВИЧ кахексия ▪ Рак шейки матки, инвазивный
---	---

прогрессирования заболевания. Если у большинства пациентов с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ менее 1000 копий/мл стадия СПИДа не наступает даже через 12 лет после стадии первичной (острой) инфекции, то более чем у 80% пациентов, у которых вирусная нагрузка сохраняется на уровне около 100 000 копий/мл, СПИД развивается уже через 2 года после инфицирования (O'Brien, 1996).

Чем выше величина «установочной точки», тем быстрее происходит снижение количества лимфоцитов CD4. Во время острой (первичной) стадии ВИЧ-инфекции обычно происходит существенное снижение количества лимфоцитов CD4. Через несколько месяцев количество лимфоцитов CD4 возвращается к норме, хотя редко достигает значений, которые были до инфицирования. Диапазон нормальных значений для количества лимфоцитов CD4 каждая лаборатория определяет по-своему, однако все эти диапазоны обычно находятся в следующих пределах (для взрослых): абсолютное количество Т-лимфоцитов CD4+ 435–1600 мкл⁻¹ или процентная доля 31–60% от общего числа лимфоцитов. Для детей установлены другие диапазоны нормальных значений (см. главу 17 «Антиретровирусная терапия у детей»).

В дальнейшем у ВИЧ-инфицированных происходит постепенное снижение количества лимфоцитов CD4. Риск появления СПИД-индикаторных заболеваний возрастает при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня ниже 200 мкл⁻¹. При установлении уровня иммунодефицита необходимо также учитывать величину процентной доли лимфоцитов CD4.

При определенных условиях (например, на фоне интерферонотерапии, оказывающей миелосупрессивное действие) наблюдаются низкие показатели абсолютного количества лимфоцитов CD4 в сочетании с лейкопенией и лимфопенией, однако иммунный статус, оцениваемый по процентному содержанию лимфоцитов CD4, остается в пределах нормы. Количество лимфоцитов CD4, равное 200 мкл⁻¹, соответствует процентной доле, равной приблизительно 15%. И наоборот, абсолютное количество лимфоцитов CD4 может быть ложно высоким, например, после спленэктомии.

По скорости снижения показателей количества лимфоцитов CD4 пациентов можно разделить на следующие категории (Stein, 1997): категорию высокого риска быстрого прогрессирования заболевания (снижение количества лимфоцитов CD4 более чем на 100 мкл⁻¹ за 6 месяцев), категорию умеренного риска прогрессирования заболевания (снижение количества лимфоцитов CD4 на 20–50 мкл⁻¹ за год) и категорию низкого риска прогрессирования заболевания (снижение количества лимфоцитов CD4 менее чем на 20 мкл⁻¹ за год).

При снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня <200 мкл⁻¹ увеличивается общая вероятность наступления стадии СПИДа, однако риск возникновения конкретных СПИД-индикаторных заболеваний и состояний существенно различается (см. часть 3 «СПИД»). Например, оппортунистические инфекции обычно появляются при значительно более выраженном снижении количества лимфоцитов CD4, чем злокачественные новообразования, входящие в диагностическое определение СПИДа (Schwartzländer, 1992). Помимо уровня РНК ВИЧ и показателей количества лимфоцитов CD4, еще одним важным фактором риска быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа служит возраст пациента (рис. 1.2). У 55-летнего пациента с количеством лимфоцитов CD4 50 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой РНК ВИЧ 300 000 копий/мл риск наступления стадии СПИДа в течение ближайших 6 месяцев почти в 2 раза выше, чем у 25-летнего.

До наступления эпохи ВААРТ с момента первых проявлений СПИДа до наступления смерти в среднем проходило 2–4 года. Более 90% ВИЧ-инфицированных при отсутствии лечения умерли бы от СПИДа. Сегодня благодаря доступности АРТ прогрессирование ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа можно остановить. После достижения максимального подавления репликации ВИЧ количество лимфоцитов CD4 обычно восстанавливается и ожидаемая продолжительность жизни таких пациентов почти не отличается от нормальной.

Уровень РНК ВИЧ или «установочная точка» вирусной нагрузки зависит от множества факторов, связанных с организмом инфицированного, в том числе от типа HLA, и других, еще не установленных, факторов. Кроме того, следует учитывать особенности вируса, влияющие на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции.

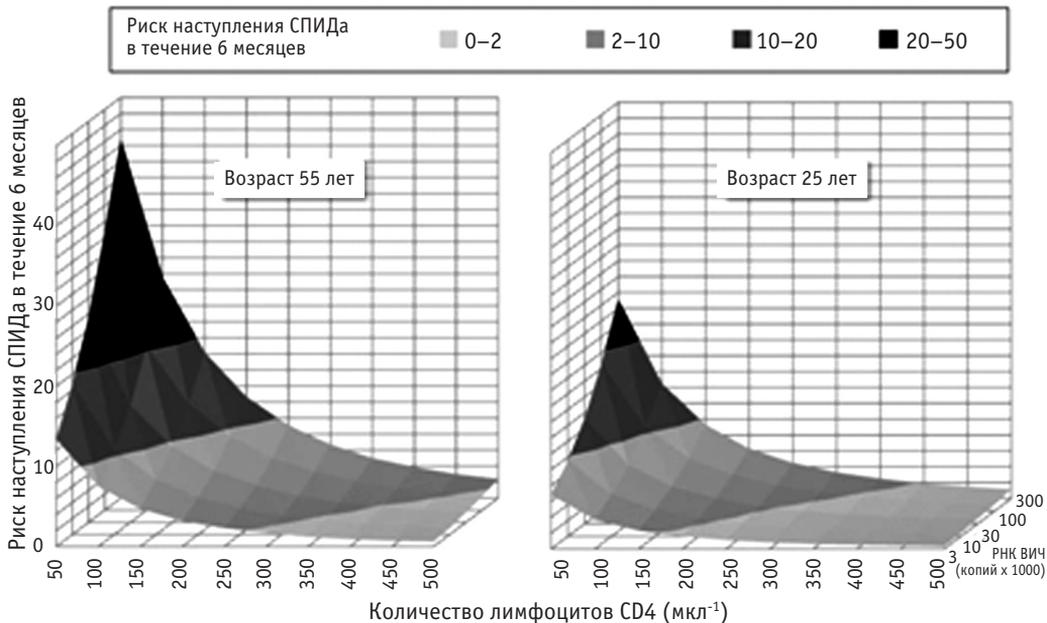


Рис. 1.2. Риск наступления стадии СПИДа в зависимости от количества лимфоцитов CD4, уровня РНК ВИЧ и возраста

Важно осознавать, что уровень вирусной нагрузки в плазме крови представляет собой равновесное состояние между количеством реплицирующихся и гибнущих вирионов.

Стадия прогрессирования ВИЧ-инфекции

Для определения стадии ВИЧ-инфекции применяется классификация CDC 1993 года, в которой учитываются как клинические проявления, так и количество лимфоцитов CD4 (см. таблицу 1.3). В Европе диагноз СПИДа ставится только при наличии соответствующих клинических проявлений, в то время как в США СПИД диагностируется также при обнаружении количества лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹. Стадия заболевания у конкретного пациента со временем меняется по мере прогрессирования заболевания (например, если у пациента не было клинических проявлений болезни и количество лимфоцитов CD4 составляет 530 мкл⁻¹, у него диагностируется стадия A1; но если у него появляется молочница (кандидозный стоматит) и количество лимфоцитов CD4 падает до 320 мкл⁻¹, ему устанавливается диагноз ВИЧ-инфекции в стадии B2). При улучшении состояния стадия на более раннюю не меняется. Если у пациента из ранее приведенного примера после курса противогрибковой терапии флуконазолом на фоне АРТ исчезнут симптомы, а количество лимфоцитов CD4 повысится до 550 мкл⁻¹, то диагноз стадии B2 у этого пациента сохранится.

Таблица 1.3. Классификация стадий ВИЧ-инфекции, предложенная CDC в 1993 году

Симптоматика / лимфоциты CD4	Бессимптомное течение или острая стадия ВИЧ-инфекции	Симптоматическое течение, не соответствующее стадиям А или С	Заболевание, включенное в диагностические критерии СПИДа*
> 500 мкл ⁻¹	A1	B1	C1
200–499 мкл ⁻¹	A2	B2	C2
< 200 мкл ⁻¹	A3	B3	C3

*Заболевания и состояния, включенные в диагностические критерии СПИДа, перечислены в таблице 1.2

Эпидемиология

Вирус иммунодефицита человека, вероятно, появился в 1920–1930-е годы, когда вирус иммунодефицита обезьян (simian immunodeficiency virus, SIV), преодолев межвидовой барьер, перешел от шимпанзе к человеку. Это произошло в Западной Африке (Worobey, 2008). Самый старый ВИЧ-инфицированный образец человеческой крови был обнаружен в Киншасе (Заир, ныне Демократическая Республика Конго) и датируется 1959 годом (Zhu, 1998). После первого описания клинического случая СПИДа в 1981 году ВИЧ-инфекция была зарегистрирована почти во всех странах земного шара.

Первыми инфицируются, как правило, лица из так называемых групп риска (потребители внутривенных наркотиков, работники коммерческого секса, мужчины, вступающие в половые связи с мужчинами); впоследствии инфекция распространяется на другие группы населения через незащищенный секс. В индустриальных странах наиболее распространенный путь передачи инфекции — гомосексуальные контакты, в то время как в странах бывшего Советского Союза основной путь передачи — использование общих принадлежностей для инъекций среди потребителей инъекционных наркотиков. В Африке большинство случаев заражения происходит при гетеросексуальных контактах.

Таблица 1.4. Эпидемия СПИДа согласно данным ЮНЭЙДС на апрель 1998 года (www.unaids.org)

	ВИЧ-инфицированные взрослые и дети	Распространенность ВИЧ-инфекции среди взрослого населения в 2007 г.	Количество новых случаев заражения в 2007 г.	Количество смертей от СПИДа в 2007 г.
Африка южнее Сахары	22 500 000	5,0%	1 700 000	1 600 000
Средний Восток и Северная Африка	380 000	0,3%	35 000	25 000
Южная и Юго-Восточная Азия	4 000 000	0,3%	340 000	270 000
Восточная Азия	800 000	0,1%	92 000	32 000
Океания	75 000	0,4%	14 000	1 200
Латинская Америка	1 600 000	0,5%	100 000	58 000
Карибские острова	230 000	1,0%	17 000	11 000
Восточная Европа и Центральная Азия	1 600 000	0,9%	150 000	55 000
Западная и Центральная Европа	760 000	0,3%	31 000	12 000
Северная Америка	1 300 000	0,6%	46 000	21 000
Всего	33 200 000	0,8%	2 500 000	2 100 000

Распространенность ВИЧ-инфекции и последствия эпидемии в разных странах существенно различаются. В индустриальных странах ВИЧ/СПИД не входит в число основных проблем здравоохранения, тогда как в странах Африки южнее Сахары это самая частая причина смерти. Каждый пятый житель Африки умирает от СПИДа. Величина ожидаемой продолжительности жизни в некоторых африканских государствах уменьшилась на 20 лет. Свыше 10 миллионов детей осиротели. Страны, наиболее пострадавшие от эпидемии ВИЧ-инфекции, сотрясают экономические кризисы. Согласно данным ЮНЭЙДС, в 2007 году всего около 33 миллионов людей во всем мире было инфицировано ВИЧ, 2,7 миллионов человек заразилось ВИЧ, и 2 миллиона человек умерло от СПИДа (см. таблицу 1.4). Наиболее пострадали от эпидемии ВИЧ-инфекции страны Африки южнее Сахары, где ВИЧ-инфицировано более 22 миллионов человек. Наиболее стремительный темп распространения эпидемии и показатели заболеваемости на данный момент наблюдаются в странах бывшего Советского Союза, в частности, в Эстонии, Латвии, России и Украине, а также в Южной и Юго-Восточной Африке.

В Германии в 2008 году заразилось ВИЧ 63 500 человек (см. таблицу 1.5).

Таблица 1.5. Эпидемиологические показатели ВИЧ-инфекции в Германии (с изменениями в соответствии с данными сайта www.rki.de)

Население	Общее количество (нижняя и верхняя оценки)
Количество ВИЧ-инфицированных в 2008 г.	63 500 (60 000–67 000)
Мужчины	51 800 (49 500–54 000)
Женщины	11 700 (10 900–12 400)
Дети	200
Больные СПИДом	10 500
Категории по группам риска	
Мужчины, вступающие в половые контакты с мужчинами	38 700 (37 100–40 300)
Инфицированные через гетеросексуальные половые контакты	8 700 (8 200–9 300)
Лица, приехавшие из регионов или стран с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции	7 300 (6 400–8 100)
Потребители внутривенных наркотиков	8 200 (7 800–8 500)
Больные гемофилией и лица, которым переливали кровь	600
Передача от матери ребенку	200

Заключение

Первые серологические признаки ВИЧ-инфекции были найдены в образцах сыворотки крови человека из Заира, датируемых 1959 годом, из Уганды, датируемых 1972 годом, и из Малави, датируемых 1974 годом, на основании чего можно сделать вывод, что ВИЧ в эти годы уже циркулировал среди африканского населения. Первые случаи СПИДа были описаны в США в 1981 году. Открытие ВИЧ как причины развития СПИДа произошло в 1983 году. С этого времени эпидемия ВИЧ-инфекции приобрела мировой масштаб и продолжает распространяться даже сейчас, через 30 лет после открытия вируса. Ежегодно ВИЧ заражаются 2,7 миллионов жителей планеты. Высокие показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией в странах Восточной Европы и Азии свидетельствуют о наличии огромных трудностей, которые необходимо преодолевать при проведении профилактических мероприятий как в настоящее время, так и в будущем. Хотя благодаря достижениям в области антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции появилась возможность обеспечить ВИЧ-инфицированным нормальную ожидаемую продолжительность жизни, осведомленность о естественном течении ВИЧ-инфекции по-прежнему очень важна. Эти знания необходимы не только для принятия верного решения по поводу начала АРТ у конкретного пациента, но также для установления диагноза ВИЧ-инфекции пациенту с начальными симптомами заболевания, у которого еще нет никаких клинических проявлений СПИДа. В свете того, что в Европе около 50% всех ВИЧ-инфицированных не знают о своем ВИЧ-статусе, проблемы ранней диагностики ВИЧ-инфекции по сей день остаются крайне актуальными и нерешенными. Специалисты предпринимают совместные усилия (www.HIVeurope2007.eu) для увеличения доли случаев ранней диагностики ВИЧ-инфекции, с тем чтобы врачи могли назначать, а пациенты начинать АРТ своевременно. Кроме того, ведется работа по уменьшению количества случаев инфицирования путем консультирования пациентов о возможных путях передачи ВИЧ и мерах профилактики.

Литература

- Anonymous: Acquired immunodeficiency in hemophilia. *Lancet* 1983; 1: 745.
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71.
- Bartholomew CF, Jones AM. Human bites: a rare risk factor for HIV transmission. *AIDS* 2006, 20:631-2.
- Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, et al. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the US. *Science* 1988, 239: 193-7.

- Centers for Disease Control (1982a). epidemiologic notes and reports persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 249.
- Centers for Disease Control (1982b). epidemiologic notes and reports update on kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 294.
- Centers for Disease Control (1993a). Investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993, 42: 329-31.
- Essex M, Adult T-cell leucemia/lymphoma: role of a human retrovirus. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 981-985
- Essex M, McLane MF, Lee TH, et al. Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leucemia virus in patients with AIDS. *Science* 1983; 22: 859-862.
- Essex ME. Origin of acquired immunodeficiency syndrome. In: VT DeVita jun, S Hellman, SA Rosenberg: *AIDS: Biology, diagnosis, treatment and prevention*. 4th edition, Lippincott-Raven Publ, 3-14; 1997
- Eyster ME, Koch KL, Abt AB et al. Cryptosporidiosis in a hemophilic with acquired immunodeficiency. *Blood* 1982; 60 (Suppl 1): 211A (abstract).
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP et al. Isolation of human T-cell leucemia virus in acquired immunodeficiency syndrome. *Science* 1983; 220: 865-867
- Gaur A, Dominguez K, Kalish M, Rivera-Hernandez D, Donohoe M, Mitchell C. Practice of offering a child pre-masticated food: an unrecognized possible risk factor for HIV transmission. Abstract 613b, 15th CROI 2008, Boston.
- Goldsmith JC, Moseley PL, Monick M et al. T-lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 294-296
- Gottlieb MS (1981a), Schanker HM, Fan PT, et al. Pneumocystis Pneumonia — Los Angeles. *MMWR Weekly* 1981, June 5, 1981 / 30(21);250-2
- Gottlieb MS (1981b), Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981, 305:1425-31.
- Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med* 1990, 113:740-6.
- Kornfeld H, Vande-Stouwe RA, Lange M, et al. T-lymphocyte subpopulations in homosexual men. *New Engl J Med* 1982; 307: 729-731.
- Lifson AR, O'Malley PM, Hessel NA, et al. HIV seroconversion in two homosexual men after receptive oral intercourse with ejaculation: implications for counseling concerning safe sexual practices. *Am J Public Health* 1990; 80: 1509-1511.
- Luban NLC, Kelleher JF Jr, Reaman GH. Altered distribution of T-lymphocyte subpopulations in children and adolescents with haemophilia. *Lancet* 1983; 1: 503-505.
- Mahiane SG, Legeai C, Taljaard D et al. Transmission probabilities of HIV and herpes simplex virus type 2, effect of male circumcision and interaction: a longitudinal study in a township of South Africa. *AIDS* 2009; 23: 377-383.
- Marx JL. New disease battles a medical community. *Science* 1982; 217: 618-621.
- Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981, 305:1431-8.
- Mildvan D, Mathur U, Enlow RW, et al. Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96: 700-704.
- O'Brien TR, Blattner, WA, Waters D, et al. Serum HIV-1 RNA-levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA* 1996; 276: 105-110.
- Poiesz PJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and culture lymphocytes of a patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415-7419.
- Popovic M, Sarnagadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500.
- Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, et al. Acquired immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. *Lancet* 1983; 1: 213-214.
- Rasi VP, Koistinen JL, Lohman CM, et al. Normal T-cell subset ratios in patients with severe haemophilia A treated with cryoprecipitate. *Lancet* 1984; 1: 461.
- Rockstroh JK, Ewig S, Bauer T, et al. Male to female transmission of HIV in a cohort of hemophiliacs-frequency, risk-factors and effect of sexual counseling infection 1995; 23: 29-32
- Schwartzländer B, Horsburgh CR Jr, Hamouda O et al. Changes in the spectrum of AIDS-defining conditions and decrease in CD4+ lymphocyte counts at AIDS manifestation in Germany from 1986 to 1991. *AIDS* 1992, 6:413-20.
- Siegel FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerated herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305: 1439-1444.
- Stahl RE, Friedman-Kien A, Dubin R, et al. Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi's sarcoma. *Am J Med* 1982; 73: 171-178.
- Stein DS, Lyles RH, Graham NM et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage HIV infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and beta2-microglobulin. *J Infect Dis* 1997, 176:1161-7.
- Stürmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *AntivirTher* 2008; 13:729-732.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008; 89:5, 165-169. www.aids.ch/d/hivpositiv/pdf/EKAF_d.pdf
- Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, et al. Per-contact risk of hiv transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999, 150:306-11.
- Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008, 455:661-4.

2. Тестирование на ВИЧ

Кристиан Ноах

Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции крайне важна для своевременного обеспечения пациента антиретровирусными препаратами. Несмотря на обширные возможности тестирования на ВИЧ и множество рекомендаций по его проведению, ВИЧ-инфекция продолжает выявляться чаще на поздних стадиях. Почти у каждого третьего пациента на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции уже есть выраженный иммунодефицит со снижением количества лимфоцитов CD4 до уровня <200 мкл⁻¹. У половины таких пациентов одновременно выявляется заболевание, включенное в диагностические критерии СПИДа (RКI, 2007). Быстрая диагностика также важна для предупреждения дальнейшего распространения инфекции. По новым германским стандартам оказания дородовой помощи всем беременным следует предлагать пройти тестирование на ВИЧ. Тестирование на ВИЧ также играет важную роль в обеспечении безопасности переливаемой крови и донорских органов.

Основные сведения о диагностике ВИЧ-инфекции

Фундаментом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции служат скрининговые тесты на ВИЧ. Реактивный результат скринингового теста должен быть обязательно подтвержден другим методом (подтверждающий тест). Для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции следует пользоваться тест-системой 4-го поколения («Combo test»), которая одновременно выявляет как антитела к ВИЧ, так и антиген p24, и обладает относительно высокой чувствительностью (Breast, 2000; Weber, 2002; Sickinger, 2004; Skidmore, 2009). «Серонегативные» случаи ВИЧ-инфекции встречаются крайне редко и в практической работе ими можно пренебречь (Connick, 2005; Kasutto, 2005). Все одобренные к применению скрининговые тест-системы выявляют ВИЧ всех известных типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), групп и подтипов.

В продаже есть множество тест-систем для скрининговой диагностики ВИЧ-инфекции, однако в их основе лежит один и тот же принцип — образование комплексов антиген-антитело. Прототипом всех тест-систем послужила технология ELISA (технология твердофазного иммуноферментного анализа). Ее основным элементом — пластиковая плашка с 96 лунками (микротитровальная плашка). На поверхность каждой лунки нанесены антигены ВИЧ и антитела к ВИЧ. Когда сыворотка или плазма крови пациента, в которой содержатся антитела к ВИЧ, попадает в лунку, антитела связываются с нанесенными на поверхность лунки антигенами ВИЧ. Затем в лунку добавляют меченные ферментом антитела, распознающие человеческие антитела и связывающиеся с ними. Наконец, добавляется субстрат для фермента, которым помечены антитела к человеческим антителам. В результате взаимодействия фермента с субстратом раствор меняет цвет. Степень изменения цвета определяют фотометрическим методом. Оптическая плотность коррелирует с концентрацией антител к ВИЧ — чем выше интенсивность окраски, тем больше антител содержится в образце сыворотки (плазмы) крови пациента.

В этот прототип было внесено несколько улучшений, которые позволили повысить результативность и эффективность скрининговых тест-систем (Pegu, 2008). Процесс работы с современными тест-системами практически полностью автоматизирован, что обеспечивает высокую степень стандартизации и позволяет получить результат менее чем за час. В этих системах твердая фаза представляет собой микрочастицы с нанесенными антигенами вируса и антителами к вирусу. Поэтому метод получил название «иммуноферментный анализ на микрочастицах» (ИФАМ).

Получаемый результат обычно представляет собой величину, не имеющую единицы измерения, вычисляемую как отношение оптической плотности образца биологического материала пациента к оптической плотности отрицательного контроля (Образец/Контроль). Если отношение меньше 1, то результат исследования интерпретируют как «отрицательный», если же оно больше 1, то результат интерпретируют как «реактивный». Такой результат скринингового теста следует называть «реактивным», а не «положительным», поскольку его необходимо подтвердить с по-

мощью второго анализа другим методом.

В случае проведения скрининговых тестов предпочтительно использовать тест-системы с максимальной чувствительностью (чтобы не пропустить ни одного случая инфицирования), в то время как для подтверждающего теста в первую очередь важна высокая специфичность. Одобренные к применению в Германии скрининговые тест-системы обладают специфичностью в 99,5%. Это значит, что при исследовании 200 ВИЧ-отрицательных образцов в одном случае может быть получен ложнореактивный результат. Ложноположительные результаты в том числе могут наблюдаться при состояниях, стимулирующих иммунную систему (например, при вирусных инфекциях, на фоне беременности, после вакцинации, при аутоиммунных заболеваниях). Поэтому у пациентов из определенных групп (беременных или получающих диализ) выше вероятность получения ложнореактивного результата теста на ВИЧ.

Для подтверждения реактивного результата скринингового теста обычно применяется метод иммуноблоттинга (Вестерн блот). Вирусные белки (антигены) разделяются по молекулярному весу электрофорезом и переносятся на мембрану, которая затем используется в качестве тест-полоски. Тест-полоска инкубируется с сывороткой или плазмой крови пациента. При наличии в ней антител к ВИЧ они связываются с антигенами. Аналогично методу ИФА (ELISA) (см. выше) образовавшиеся комплексы антиген-антитело проявляются на тест-полоске с помощью меченных ферментом антител к человеческим антителам и добавления соответствующего субстрата для ферментативной реакции. В соответствии со специфичностью содержащихся в образце антител на тест-полоске появляются определенные сочетания полос.

Белки ВИЧ подразделяются на три функциональные группы («р» — белок, «gp» — гликопротеин; числа соответствуют молекулярному весу):

- белки оболочки (*env*): gp41, gp160, gp120
- белки полимеразы (*pol*): p31/p34, p39/p40, p51/p52, p66/p68
- белки ядра (*gag*): p17/p18, p24/p25, p55

Образование антител после инфицирования подчиняется определенным закономерностям: антитела к p24 и gp120 определяются рано, в то время как полоска, соответствующая наличию антител к p31, появляется позже (Fiebig, 2003). Результат Вестерн блота расценивается как положительный при обнаружении не менее двух или трех полос. Единые международные критерии положительного результата по специфичности антител отсутствуют. Согласно германским рекомендациям, основывающимся на нормативе 58969 часть 41 Немецкого нормативного института (DIN 58 969 Part 41) («серодиагностика инфекционных болезней методом иммуноблоттинга»), результат анализа следует интерпретировать как положительный, если выявлены антитела к белку *env*, а также антитела к белку *gag* и/или к белку *pol*. По критериям ВОЗ результат Вестерн-блота положителен, если выявлены антитела по крайней мере к двум белкам *env*. «Американский красный крест» определяет положительный результат как наличие антител к не менее чем одному белку из каждой группы (*gag*, *pol* и *env*). Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) рекомендует расценивать результат как положительный только при наличии полос, соответствующих белкам p24, p34 и gp41 или gp120/160. Например, при обнаружении двух полос, соответствующих gp120 и p24, по критериям ВОЗ результат следует интерпретировать как сомнительный, а по германским критериям как положительный. Слабое окрашивание полос может указывать на раннюю фазу ВИЧ-инфекции; в этом случае необходимо уточнить диагноз другими методами, например, с помощью ПЦР (см. ниже).

По сравнению с тест-системами 4-го поколения определение антигена p24 не входит в подтверждающий анализ. В случае получения реактивного результата скринингового теста и отрицательного результата подтверждающего теста нельзя исключить острую ВИЧ-инфекцию, при которой ВИЧ-специфические антитела еще не достигли диагностического титра, а антиген p24 уже определяется в крови. В такой ситуации следует повторить тестирование на ВИЧ через 2–3 недели. При подозрении на острую ВИЧ-инфекцию (острый ретровирусный синдром, недавний опасный контакт с биологическими жидкостями ВИЧ-инфицированного) полезно сделать ПЦР на ВИЧ. ПЦР также рекомендуется выполнять в случаях высокоположительного резуль-

тата скринингового теста и отрицательного результата подтверждающего теста. Рекомендуется проконсультироваться с работниками лаборатории для получения информации о порядке проведения исследований.

В идеале лаборатория должна выполнять Вестерн блот, в котором также предусмотрена возможность выявления антител к ВИЧ-2. Как правило, для этой цели используется синтетический белок ВИЧ-2. В случае обнаружения реактивной полосы, соответствующей белку ВИЧ-2, результат следует подтвердить с помощью ВИЧ-2-специфического Вестерн блота.

В качестве альтернативы Вестерн блоту для подтверждения реактивного результата скринингового теста может применяться менее распространенный метод иммунофлюоресценции.

Для того чтобы исключить возможность использования по ошибке чужого образца, второй тест для подтверждения положительного результата скринингового теста проводят только с новым образцом крови. Если у пациента предполагается наличие ВИЧ-инфекции, подтвердить диагноз можно результатом измерения вирусной нагрузки (см. раздел 11 «Лабораторный контроль за течением ВИЧ-инфекции», глава 6). В этом случае в серологическом тесте нет необходимости.

Помимо серологических тест-систем применяются методы выявления вирусной РНК, такие, как ПЦР на ВИЧ. Количественное определение РНК ВИЧ (определение вирусной нагрузки) — одна из основных составляющих наблюдения за течением ВИЧ-инфекции (Berger, 2002; Wittek, 2007).

Однако при установлении первичного диагноза ВИЧ-инфекции применение ПЦР на ВИЧ ограничено только определенными клиническими ситуациями, например, эта методика может применяться при подозрении на острую инфекцию или вертикальную передачу ВИЧ (см. ниже). В общем случае для исключения ВИЧ-инфекции метод ПЦР лишь условно пригоден и не может заменить серологический тест на ВИЧ. Кроме того, имеющиеся в продаже тест-системы еще не валидированы производителями для первичной диагностики ВИЧ-инфекции.

Экспресс-тесты

Экспресс-тесты выполняют ту же функцию, что и обычные скрининговые тесты на ВИЧ, т. е., реактивные результаты должны подтверждаться методом Вестерн блота. Экспресс-тесты выполняются быстро, они просты в использовании и не требуют затрат на дополнительное оборудование. Помимо плазмы и сыворотки крови можно исследовать цельную или капиллярную кровь (из подушечки пальца или мочки уха), поэтому в предварительном центрифугировании крови нет необходимости. Некоторые тест-системы позволяют исследовать мочу или трансудат ротовой полости (не слюну). Результаты получают через 15–30 минут. Большинство экспресс-тестов основано на методе иммунохроматографии. Кроме того, выпускаются экспресс-тесты, основанные на методе агглютинации частиц, модифицированном методе ИФА — иммунодоте (ImmunoDOT) и методе иммунофльтрации (Giles, 1999; Branson, 2003; Greenwald, 2006).

Существующие на сегодняшний день экспресс-тесты способны выявлять только антитела к ВИЧ, но не антиген p24, что соответствует устаревшим скрининговым тест-системам 3-го поколения. Однако компания Inverness Medical, специализирующаяся на производстве диагностического оборудования, объявила о планирующемся выпуске одобренной к применению экспресс-тест-системы 4-го поколения в 2009 году, определяющей наличие или отсутствие антител и антигена p24 по отдельности.

Экспресс-тесты особенно важны в ситуациях, когда необходимо немедленно определиться с дальнейшей тактикой, например, перед экстренными хирургическими вмешательствами или после укола иглой. Кроме того, экспресс-тест незаменим при обследовании поступающих в клинику рожениц с неизвестным ВИЧ-статусом. Однако при этом также следует связаться с обслуживающей клиникой лабораторией и указать на необходимость получения быстрого результата стандартного тестирования на ВИЧ. При необходимости результат стандартного тестирования на ВИЧ можно получить уже через час после доставки образца крови в лабораторию. Экспресс-тесты также служат хорошим подспорьем в странах с недостаточно развитой

инфраструктурой здравоохранения (WHO, 1998, 2004) и для обследования некоторых групп населения, которые иначе не прошли бы обследование на ВИЧ.

К результату экспресс-теста следует относиться только как к ориентировочному, и при первой возможности его необходимо подтвердить результатами стандартного теста на ВИЧ, проводящегося в лаборатории. Результаты исследований показали, что чувствительность некоторых экспресс-тестов ниже по сравнению со стандартными тестами на ВИЧ. В одном исследовании, проведенном в Кейптауне (Южная Африка), у существенной доли ВИЧ-инфицированных детей были получены ложноотрицательные результаты экспресс-тестов (Claassen, 2006).

Диагностическое «окно»

«Диагностический провал» или «диагностическое окно» — период от момента заражения ВИЧ до момента, когда уровень биохимических маркеров ВИЧ-инфекции (антител, антигенов и (или) нуклеиновых кислот) становится выше порога обнаружения (Busch, 1997).

Образование антител к ВИЧ начинается не ранее, чем через две недели после заражения. Специфические антитела к ВИЧ обнаруживаются через 4 недели в 60–65% случаев, через 6 недель в 80% случаев, через 8 недель в 90% случаев, и через 12 недель в 95% случаев. Диагностические тест-системы 4-го поколения способны сократить диагностическое окно, поскольку они способны одновременно выявлять антиген р24 (Gürtler, 1998; Ly, 2001). Антиген р24 обнаруживается приблизительно за 5 дней до сероконверсии (первого появления специфических антител). Наиболее ранний маркер ВИЧ-инфекции — РНК ВИЧ — можно обнаружить примерно на 7 дней раньше, чем антиген р24 (Fiebig, 2003).

Отрицательный результат скринингового тестирования на ВИЧ свидетельствует об отсутствии антител к ВИЧ и антигена р24 на момент тестирования. Тем не менее, степень доверия к такому результату зависит главным образом от времени, прошедшего с момента возможного заражения. Из этого следует несколько важных выводов:

1. Проводить тестирование на ВИЧ сразу после возможного заражения нецелесообразно, поскольку антитела к ВИЧ еще не появились. По этой причине тестирование на ВИЧ следует проводить не раньше третьей недели от момента опасного контакта. Исключение: необходимость официального подтверждения отсутствия ВИЧ-инфекции у пострадавшего на момент опасного контакта с ВИЧ (например, в случае укола иглой при выполнении медицинских манипуляций).
2. В течение трех месяцев с момента возможного заражения отрицательные результаты тестов на ВИЧ не позволяют полностью исключить наличие ВИЧ-инфекции. Тестирования на ВИЧ следует проводить через 2 и 6 недель, а также через 3 месяца после возможного заражения. Дополнительное тестирование на ВИЧ (через 6 месяцев) проводится только в особых случаях, например, при подозрении на острый ретровирусный синдром.
3. Отрицательному результату тестирования на ВИЧ можно доверять только в случае, если тестирование было проведено не менее чем через три месяца, начиная с момента опасного контакта с ВИЧ, при этом в течение трех месяцев, предшествующих данному тестированию, не было повторного опасного контакта с ВИЧ.

Диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных

У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, до 18-месячного возраста в крови могут определяться материнские антитела к ВИЧ (Moodley, 1997; European collaborative study, 1991). Эти антитела проникают в кровь плода через плаценту, начиная с 32-й недели беременности, но, в отличие от антител к другим инфекционным возбудителям, не выполняют никакой защитной функции. По этой причине для подтверждения или исключения факта вертикальной передачи ВИЧ стандартный тест на ВИЧ бесполезен, поскольку в любом случае будет получен положительный результат.

Согласно германско-австрийским рекомендациям 2008 года по лечению ВИЧ-инфекции у беременных и детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, для исключения вертикаль-

ной передачи ВИЧ требуется не менее двух отрицательных результатов ПЦР. Первую ПЦР на ВИЧ необходимо выполнить после первого месяца жизни (чувствительность 96%, специфичность 99%), затем еще раз после исполнения трех месяцев, поскольку в этом возрасте чувствительность и специфичность ПЦР на ВИЧ достигают почти 100%. Необходимо подчеркнуть, что вертикальную передачу ВИЧ можно исключить только в случае отсутствия риска заражения ребенка после родов через грудное вскармливание.

Даже при получении отрицательных результатов ПЦР на ВИЧ необходимо убедиться в исчезновении материнских антител хотя бы однократно. В случае получения положительного результата необходимо повторить тестирование на ВИЧ с другим образом крови.

Диагностика ВИЧ-инфекции после опасного контакта с ВИЧ на рабочем месте

После укола иглой или другого опасного контакта необходимо проверить пациента, с чьей биологической жидкостью произошел контакт, на наличие гепатитов В и С, а также ВИЧ-инфекции (безусловно, только после получения согласия этого пациента). Учитывая необходимость быстрого начала постконтактной профилактики (ПКП), любой укол иглой следует рассматривать как ситуацию, требующую неотложных действий. Чем раньше начинается ПКП, тем больше шансов предотвратить возможное заражение (Puro, 2004; Panlilio, 2005). ПКП лучше всего начинать в первые 24 часа после опасного контакта с ВИЧ. При невозможности быстрого получения результата скринингового теста на ВИЧ по транспортным причинам следует выполнить экспресс-тест на ВИЧ. Для того чтобы не упустить время, ПКП можно начать немедленно, а в случае получения отрицательного результата тестирования на ВИЧ сразу отменить.

Если у пациента, с чьей биологической жидкостью произошел контакт, нет симптомов, характерных для острой ретровирусной инфекции, то отрицательный результат скринингового теста на ВИЧ с достаточно высокой степенью надежности свидетельствует об отсутствии у него ВИЧ-инфекции. К ПЦР на ВИЧ прибегают только в случае наличия у пациента проявлений острой ВИЧ-инфекции.

Если пациент, с чьей биологической жидкостью произошел контакт, инфицирован ВИЧ или его ВИЧ-статус неизвестен, необходимо немедленно выполнить скрининговый тест на ВИЧ пострадавшему. Первое тестирование на ВИЧ должно быть проведено сразу после укола иглой; это необходимо для официального подтверждения отсутствия ВИЧ-инфекции у пострадавшего на момент несчастного случая, что имеет юридическое значение. Повторные тестирования проводят через 6 недель, затем через 3 и 6 месяцев. Если пациент, с чьей биологической жидкостью произошел контакт, инфицирован ВИЧ, рекомендуется провести дополнительное тестирование через 12 месяцев (Ridzon, 1997; Ciesielski, 1997)

Практические вопросы

Юридические аспекты. Перед тестированием на ВИЧ требуется получить информированное согласие пациента, поскольку его результаты могут иметь важные медицинские, социальные и юридические последствия. Тестирование на ВИЧ против воли пациента представляет собой вторжение в частную жизнь с возможными юридическими последствиями для врача. Письменное согласие не требуется, однако выражение согласия должно быть отражено в медицинских документах. Согласие на выполнение тестирования на ВИЧ ребенку следует получить у его родителей или законных опекунов. Особый статус тестирования на ВИЧ сейчас подвергается критике. В настоящее время указывается на необходимость «устранения стигматизации» и «присвоения тесту на ВИЧ статуса обычного медицинского анализа» (Manavi, 2005; Beckwith, 2005). Зачастую из-за сложных требований к получению информированного согласия медработникам проще не проводить тестирование на ВИЧ. Действующие рекомендации CDC позволяют во многих ситуациях пользоваться методом «тестирования на ВИЧ при отсутствии отказа пациента»: пациента уведомляют о проведении тестирования на ВИЧ в числе остальных лабораторных анализов, но без подробных объяснений, и выполняют его, если пациент явно не выразил свое нежелание проходить тестирование на ВИЧ (CDC, 2006).

Консультирование. Ни одно тестирование на ВИЧ не должно проводиться без консультирования и предоставления информации. Пациенту следует рассказать о порядке тестирования на ВИЧ, возможностях и ограничениях применяющихся диагностических тест-систем. В частности, необходимо указать на ограничения использования ПЦР на ВИЧ в первичной диагностике ВИЧ-инфекции: несмотря на чувствительность метода, его применение ограничено только определенными клиническими ситуациями (быстрое исключение наличия острой ВИЧ-инфекции или вертикальной передачи ВИЧ). По причине стрессовой ситуации, в которой находится пациент, высокая стоимость ПЦР редко служит для него сдерживающим фактором. Во время консультирования необходимо подробно рассказать обо всех возможных результатах тестирования на ВИЧ и, особенно, о «диагностическом окне». Желание пациента пройти тестирование на ВИЧ также служит поводом для обсуждения с пациентом риска передачи различных инфекций половым путем и обсуждения подходящих методов профилактики.

Сообщение результатов. Об отрицательном результате теста можно сообщить по телефону, если было проведено консультирование и пациент знает, насколько можно доверять результату этого теста. Диагноз ВИЧ-инфекции следует сообщать во время личной беседы; это должен делать только врач или специалист-вирусолог. При сообщении о положительном результате тестирования по телефону невозможно в полной мере оценить реакцию пациента. У некоторых пациентов после получения такого известия возникают мысли о самоубийстве. Кроме того, отрицательный результат подтверждающего теста после реактивного результата скринингового теста необходимо обсудить с пациентом в частной беседе, поскольку в такой ситуации нельзя исключить возможность острой ВИЧ-инфекции. Пациентов с положительными результатами тестирования следует направлять в учреждения, оказывающие помощь ВИЧ-инфицированным. Кроме того, пациенту должна быть предоставлена информация о местных центрах консультирования и помощи. Нельзя сообщать пациенту результат реактивного скринингового теста на ВИЧ до получения результата подтверждающего теста на ВИЧ.

Интернет-ресурсы о тестировании на ВИЧ

- Отдел основных технологий здравоохранения (Department of Essential Health Technologies): <http://www.who.int/eht/en/>
- Диагностика ВИЧ/СПИДа: <http://www.who.int/hiv/amds/diagnostics/en/index.html>
- Диагностические и лабораторные технологии: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/en/index.html
- Европейская комиссия. Предприятия и индустрия. Медицинские принадлежности: http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/index.htm
Содержит информацию о Директиве о медицинских средствах для лабораторной диагностики *in vitro* (IVDD)
- Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC), США: <http://www.cdc.gov/hiv/testing.htm>, http://www.cdc.gov/hiv/rapid_testing
- Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), Центр биологических исследований (CBER), США: лицензированные и одобренные тесты на ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека (HTLV) и вирусные гепатиты: <http://www.fda.gov/cber/products/testkits.htm>

Литература

- Beckwith CG, Flanigan TP, del Rio C, Simmons E, Wing EJ, Carpenter CCJ, Bartlett JG. It is time to implement routine, not risk-based, HIV testing. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1037–1040.
- Berger A, Preiser W, Doerr HW. The role of viral load determination for the management of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *J Clin Virol* 2001; 20: 23–30.
- Branson BM. Patientennahe Schnelltests für den Nachweis von HIV-Antikörpern. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. *J Lab Med* 2003; 27:288–295.
- Brust S, Duttman H, Feldner J, Gürtler L, Thorstenson R, Simon F. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. *J Virol Meth* 2000; 90:153–165.
- Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997; 102(suppl 5B): 117–24.

- CDC. Interpretation and use of the Western-Blot assay for serodiagnosis of HIV type 1 infections. *MMWR* 1989, 38: 1–7.
- CDC. Protocols for confirmation of reactive rapid HIV tests. *MMWR* 2004; 53: 221–222. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5310a7.htm>
- CDC. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006, 55:1–17. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5514.pdf>
- Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1997; 102 (suppl 5B):115–116.
- Claassen M, van Zyl GU, Korsman SN, Smit L, Cotton MF, Preiser W. Pitfalls with rapid HIV antibody testing in HIV-infected children in the Western Cape, South Africa. *J Clin Virol* 2006; 37: 68–71.
- Connick E. Incomplete antibody evolution and seroreversion after treatment of primary HIV type 1 infection: What is the clinical significance? *Clin Infect Dis* 2005; 40:874–875.
- Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN). DIN-Norm 58969-41. DIN-Taschenbuch 222: Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, 3. Auflage, Stand 2000. Berlin, Wien, Zürich: Beuth-Verlag.
- European Collaborative Study. Children born to women HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337:253260.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implication for diagnosis and staging of primary infection. *AIDS* 2003, 17: 1871–1879.
- Giles RE, Perry KR, Parry JV. Simple/rapid test devices for anti-HIV screening: Do they come up to the mark? *J Med Virol* 1999; 59:104–109.
- Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Current Infectious Disease Reports* 2006, 8:125–131.
- Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996; 348:176–179.
- Gürtler L, Mühlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *J Virol Meth* 1998; 75:27–38.
- Kassutto S, Johnston MN, Rosenberg ES. Incomplete HIV type 1 antibody evolution and seroreversion in acutely infected individuals treated with early antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:868–73.
- Ly TD, Laperche S, Couroucé AM. Early detection of human immunodeficiency virus infection using third-and fourth-generation screening assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:104–110.
- Manavi K, Welsby PD. HIV testing: Should no longer be accorded any special status. *Brit Med J* 2005; 330:492–493.
- Moodley D, Coovadia HM, Bobat RA et al. The relationship between maternal-infant antibody levels and vertical transmission of HIV-1 infection. *J Trop Pediatr* 1997; 43:75–79.
- Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, Heneine W, Ross CS. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1–17. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm>
- Perry KR, Ramskill S, Eglin RP et al. Improvement in the performance of HIV screening kits. *Transfus Med* 2008; 18(4): 228–240.
- Puro V, Cicalini S, De Carli G, et al. Post-exposure prophylaxis of HIV infection in healthcare workers: recommendations for the European setting. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 577–584.
- Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med* 1997; 336:919–922.
- Robert-Koch-Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*.
- Rossi P et al. Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17–18, 1992. Early diagnosis of HIV infection in infants. *JAIDS* 1992, 5: 1169–1178.
- Scarlati G, Lombardi V, Plebani A, et al. Polymerase chain reaction, virus isolation and antigen assay in HIV-1-antibody-positive mothers and their children. *AIDS* 1991, 10: 1173–1178.
- Sickinger E, Stieler M, Kaufman B, et al. Multicenter evaluation of a new, automated enzyme-linked immunoassay for detection of human immunodeficiency virus-specific antibodies and antigen. *J Clin Microbiol* 2004; 21-29.
- Skidmore S, Devendra S, Weaver J, et al. A case study of delayed HIV-1 seroconversion highlights the need for Combo assays. *Int J STD AIDS* 2009, 20: 205–206.
- Tamashiro H, Constantine NT. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples. *Bull World Health Organ* 1994; 72:135–143.
- UNAIDS (1997a): Blood safety and HIV. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection. Geneva: UNAIDS, October 1997. WC 503.3
- UNAIDS (1997b): HIV testing methods. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection. Geneva: UNAIDS, November 1997. WC 503.1
- UNAIDS (2001): Guidelines for using HIV testing technologies in surveillance: selection, evaluation, and implementation. WHO/CDS/CSR/EDC/2001.16. UNAIDS/01.22E.
- UNAIDS / WHO. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Weekly Epidemiological Record* 1992; 67:145–149.
- UNAIDS / WHO. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Weekly Epidemiological Record* 1997;72:81–87.
- Weber B, Gürtler L, Thorstenson R, et al. Multicenter evaluation of a new automated fourth-generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity. *J Clin Microbiol* 2002; 1938–1946.
- WHO / UNAIDS. The importance of simple/rapid assays in HIV testing. *Weekly Epidemiological Record* 1998;73:321–326. <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1998/wer7342.pdf>
- WHO. Rapid HIV tests: Guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource-constrained settings. Geneva 2004. <http://www.who.int/hiv/pub/vct/rapidhivtests/en/>
- WHO. Global programme on AIDS. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Wkly Epidemiol Rec* 1992; 67: 145–152.
- Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Exp Rev Mol Diagn* 2007,7: 237–46.

3. Патогенез ВИЧ-1-инфекции

Андреа Рубберт, Джордж Беренс и Марио Островски

После появления первых описаний вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) в 1983 году (Barre-Sinoussi, 1983; Gallo, 1983) и ВИЧ-2 в 1986 году (Clavel, 1986) было установлено, что эти два вируса вызывают синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Поскольку на сегодняшний день подавляющее большинство случаев СПИДа во всем мире вызвано ВИЧ-1, в основном разговор будет идти о ВИЧ-1-инфекции. Число инфицированных ВИЧ-1 на земном шаре, по данным ЮНЭЙДС, превышает 33 млн человек; большинство из них проживает в развивающихся странах Африки южнее Сахары, Азии и Южной Америки.

Несмотря на все успехи в области лечения ВИЧ-инфекции за последнее десятилетие, включая развитие стратегии «ВААРТ», после заражения ВИЧ полное избавление от вируса невозможно. Более того, появились новые проблемы, связанные с краткосрочной и долгосрочной токсичностью антиретровирусных препаратов и формированием мутаций резистентности как среди штаммов, циркулирующих в организме отдельных больных, так и среди штаммов, передающихся во время заражения. В большинстве стран Юго-Восточной Азии и Африки показатели заболеваемости и распространенности ВИЧ-1-инфекции выше, чем в Европе и Северной Америке, и продолжают расти.

Вследствие высокой стоимости схем антиретровирусной терапии и низкого уровня развития системы здравоохранения в развивающихся странах применение ВААРТ ограничено. Дальнейший рост пандемии ВИЧ-1-инфекции во многом зависит от того, в какой мере развивающиеся страны с высокой распространенностью ВИЧ-1-инфекции смогут воспользоваться достижениями стран Европы и Северной Америки, а также от того, появится ли в ближайшем будущем вакцина для профилактики этой инфекции.

Главное условие, без которого невозможно дальнейшее улучшение стратегий лечения, основанных на рациональном применении антиретровирусных препаратов, разработка методов иммунотерапии и создание профилактических вакцин — это понимание иммунопатогенеза ВИЧ-1-инфекции. Как и при других вирусных заболеваниях, течение ВИЧ-1-инфекции зависит от особенностей как возбудителя, так и организма ВИЧ-1-инфицированного.

Течение ВИЧ-1-инфекции может быть очень разным, даже в случае заражения от одного и того же источника (Liu, 1997). У некоторых пациентов с длительным отсутствием прогрессирования ВИЧ-1-инфекции (т. е., при отсутствии снижения количества лимфоцитов CD4 или при наличии хронической инфекции продолжительностью не менее 7 лет без перехода в стадию СПИДа) были обнаружены дефектные вирионы (Kirchhoff, 1995). Таким образом, при наличии в организме дефектного вируса (со сниженной способностью к репликации) ВИЧ-1-инфекция прогрессирует медленнее. Однако у большинства ВИЧ-1-инфицированных вирус активно реплицируется с высокой степенью обновления популяции вирусных частиц в крови за сутки.

Вероятность быстрого развития клинических проявлений иммунодефицита также зависит от особенностей организма ВИЧ-1-инфицированного, в частности, его принадлежности к группе «длительных непрогрессоров», которая составляет примерно 5% от всего числа инфицированных. С более глубоким пониманием особенностей человеческого организма, влияющих на течение ВИЧ-инфекции, в том числе механизмов иммунной защиты и генетических факторов, связывают перспективы дальнейшего изучения патогенеза ВИЧ-инфекции и разработки методов иммунотерапии и профилактики.

1. Структура ВИЧ-1

ВИЧ относится к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов. Для лентивирусных инфекций характерно хроническое течение с длительным латентным периодом, персистирующей репликацией вируса и поражением центральной нервной системы (ЦНС). Типичными примерами возбудителей лентивирусных инфекций служат вирус висны, вызывающий заболевание

у овец, вирус иммунодефицита обезьян (SIV или ВИО) и вирус иммунодефицита кошек (FIV или ВИК).

С помощью электронной микроскопии было обнаружено, что ВИЧ-1 и ВИЧ-2 очень похожи по структуре. В то же время белки этих вирусов отличаются по молекулярному весу; кроме того, найдены различия в структуре вспомогательных генов. Филогенетически ВИЧ-2 ближе к обнаруженному у дымчатых мангобеев (*Cercocebus atys*) вирусу иммунодефицита обезьян (SIVsm), чем к ВИЧ-1. Предполагается, что ВИЧ-2 перешел к человеку от обезьян. Репликация как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2 происходит в лимфоцитах CD4; оба вируса патогенны, хотя ВИЧ-2-инфекция, как правило, протекает легче.

1.1. Морфология ВИЧ-1

Диаметр вириона ВИЧ-1 составляет 100 нм. Снаружи вирион окружен липидной мембраной, содержащей 72 гликопротеиновых комплекса, каждый из которых образован тремя молекулами трансмембранного гликопротеина (gp41), служащими «якорем» комплекса, и тремя молекулами поверхностного гликопротеина (gp120). Силы связывания между gp120 и gp41 довольно слабые, поэтому поверхностный гликопротеин может спонтанно отсоединяться от вирусной частицы. По этой причине gp120 обнаруживается в сыворотке крови и лимфатической ткани ВИЧ-инфицированных. В результате отпочковывания вириона от клетки в его липопротеиновую оболочку попадают белки клеточной мембраны, в том числе антигены HLA классов I и II и молекулы адгезии, в частности ICAM-1, которые облегчают процесс адгезии вируса к новой клетке-мишени. Изнутри липопротеиновая оболочка выстлана матричным белком p17. В капсиде, состоящем из белка p24, заключены две копии РНК ВИЧ-1. Каждая нить РНК ВИЧ входит в состав белково-нуклеинового комплекса, состоящего из нуклеопротеина p7 и фермента обратной транскриптазы p66 (ОТ). Вирусная частица содержит все необходимые ферменты для репликации: обратную транскриптазу (p66), интегразу (p32) и протеазу (p11) (Gelderbloom, 1993) (рис. 3.1).

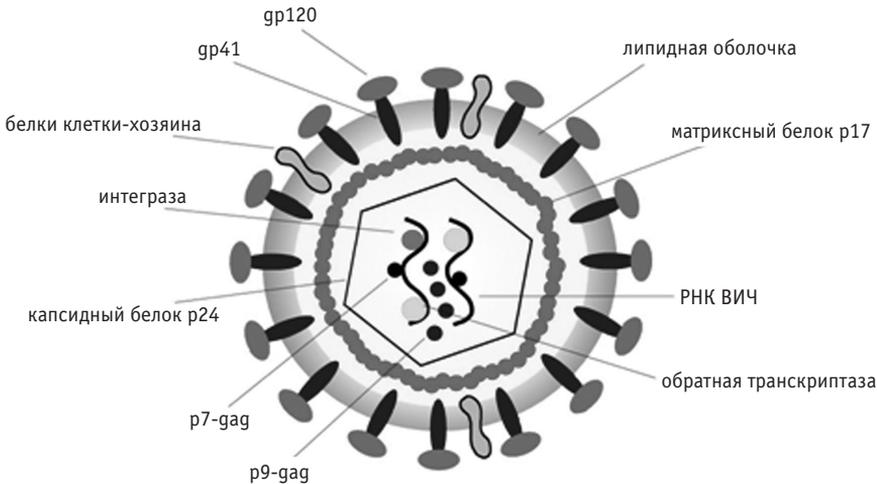


Рис. 3.1. Схема строения вирусной частицы ВИЧ (пояснения в тексте)

1.2. Организация генома ВИЧ

Процесс репликации большинства ретровирусов определяется тремя генами: *gag*, *pol* и *env*: «gag» означает «group-antigen» (групповой антиген), «pol» — сокращение от «polymerase» (полимераза), а «env» означает «envelope» (внешняя оболочка) (Wong-Staal, 1991) (рис. 3.2). Классическая схема структуры генома ретровирусов записывается как 5'LTR-gag-pol-env-LTR 3'. На обоих концах каждой молекулы РНК есть длинные концевые повторы (LTR, long terminal repeats), ко-

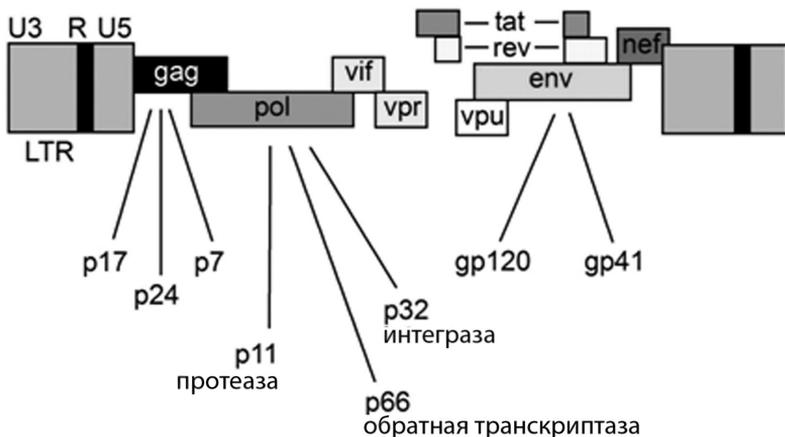


Рис. 3.2. Структура генома ВИЧ (пояснения в тексте)

торые обеспечивают интеграцию в геном клетки-мишени и не кодируют вирусные белки. Гены *gag* и *env* кодируют белки капсида и внешней оболочки, ген *pol* — обратную транскриптазу и другие ферменты. Кроме того, геном ВИЧ-1, состоящий из приблизительно 9000 пар нуклеотидов, содержит еще шесть генов — *vif*, *vpu*, *vpr*, *tat*, *rev* и *nef*, что увеличивает сложность строения его генома. Гены *nef*, *vif*, *vpr* и *vpu* раньше называли вспомогательными, поскольку репликация вируса *in vitro* возможна и без их участия. Однако за последние годы механизмы регуляции и функциональные роли этих генов и кодируемых ими белков стали более понятны. Установлено, что продукты генов *nef*, *tat* и *rev* синтезируются уже на ранней стадии репликации ВИЧ.

Регуляторные белки Tat и Rev накапливаются в ядре и связываются с определенными участками вирусной РНК: первый с трансактивируемыми регуляторными элементами (transactivation-response elements, TAR) на участке длинных концевых повторов, а второй — с Rev-чувствительными регуляторными элементами (rev response elements, RRE) в области гена *env*. Белок Tat активирует транскрипцию промоторной области длинных концевых повторов (LTR) и необходим для репликации вируса *in vitro* почти во всех культурах клеток. Он нуждается в клеточном факторе — циклине T1 (Wei, 1998). Белки Tat и Rev стимулируют транскрипцию провирусной ДНК ВИЧ-1 в РНК, обеспечивают элонгацию РНК и транспорт РНК из ядра в цитоплазму, а также необходимы для процесса трансляции. Белок Rev обеспечивает также транспорт компонентов вируса из ядра и переключает процесс белкового синтеза с образования регуляторных белков на образование структурных белков.

Белок Nef выполняет несколько функций. Он подавляет экспрессию рецепторов CD4 и антигенов HLA класса I (Collins, 1998) на поверхности ВИЧ-1-инфицированных клеток, и тем самым позволяет вирусу уклоняться от атаки цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 и от распознавания лимфоцитами CD4. Белок Nef может также угнетать активацию Т-лимфоцитов, связываясь с различными белками, участвующими в процессе внутриклеточной передачи сигнала (подробнее см. в публикации Peter, 1998). У инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян макак-резусов активная репликация вируса и прогрессирование болезни возможны только при условии интактности гена *nef*. Делеции гена *nef* были обнаружены в штаммах ВИЧ-1, выделенных от группы австралийцев с длительным непрогрессирующим течением инфекции (Kirchhoff, 1995). Однако у некоторых из них со временем появились признаки прогрессирования инфекции, в том числе снижение числа лимфоцитов CD4. Таким образом, хотя делеции гена *nef* и могут замедлять репликацию вируса, их наличие не гарантирует защиту от наступления стадии СПИДа.

Белок Vpr, по-видимому, необходим для репликации вируса в непролиферирующих клетках, например, макрофагах. Этот белок наряду с другими клеточными и вирусными промоторами активирует длинные концевые повторы (LTR) генома ВИЧ. Недавно было установлено, что

белок Vpr играет важную роль в переносе провируса в ядро (подробнее см. в публикации Miller, 1997) и способен блокировать жизненный цикл клетки в фазе G₂.

Белок Vpr играет важную роль в процессе отпочковывания вируса из клетки, поскольку мутации гена *vpr* приводят к накоплению вирусных частиц у поверхности клетки. Молекулы клеточной мембраны, такие, как тезерин (CD317), способны связываться с вирионами ВИЧ-1 с дефектным геном *vpr*, препятствуя высвобождению вируса. Поэтому можно рассматривать ген *vpr* и белок Vpr как важнейшие звенья механизма высвобождения вируса из клетки и искать возможности блокировать их действие (Neil, 2009). Белок Vpr участвует также в разрушении комплексов CD4-gp160 в эндоплазматическом ретикулуме, позволяя тем самым gp160 включаться в формирование новых вирионов (Cullen, 1998).

Согласно последним публикациям белок Vif играет важную роль в процессе репликации вируса (Mariani, 2003). Штаммы ВИЧ-1 без гена *vif* не способны реплицироваться в лимфоцитах CD4, некоторых линиях Т-лимфоцитов («недоступных клетках») и макрофагах. Такие штаммы способны проникать в клетки-мишени и начинать обратную транскрипцию, однако синтез провирусной ДНК остается незавершенным. *In vitro* слияние «доступных» и «недоступных» клеток приводит к «недоступному» фенотипу; это наблюдение позволило предположить, что репликация ВИЧ зависит от наличия или отсутствия некоего клеточного ингибитора. Этот эндогенный ингибирующий фактор был выявлен и получил название «АРОВЕС3G» (Sheehey, 2002). АРОВЕС3G (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G [полипептид типа 3G, каталитический фермент, корректирующий мРНК аполипопротеина В]) принадлежит к семейству внутриклеточных ферментов, превращающих цитозин в урацил в составе мРНК или ДНК путем деаминирования, что приводит к накоплению мутаций гуанин/аденин и распаду провирусной ДНК. Образуя комплекс с АРОВЕС3G, белок Vif блокирует ингибиторную активность АРОВЕС3G (рис. 3.3(a)).

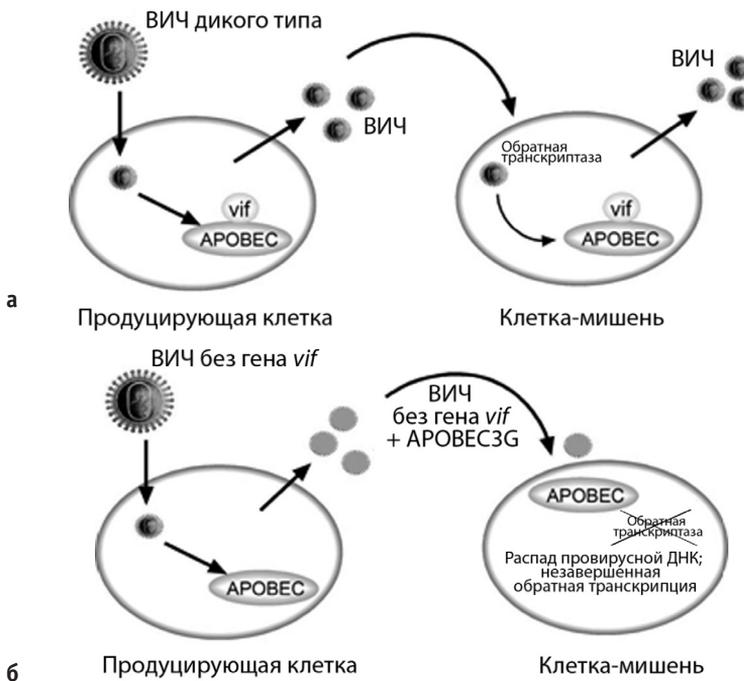


Рис. 3.3. Инфекция ВИЧ дикого типа: белок Vif взаимодействует с АРОВЕС3G, связывается с АРОВЕС3G и препятствует его встраиванию в новые вирусные частицы (рис. 3а). Штаммы ВИЧ с делецией гена *vif* не способны ингибировать внутриклеточный АРОВЕС3G, который встраивается в образующиеся вирусные частицы и блокирует процесс обратной транскрипции в инфицируемых ими клетках-мишенях (рис. 3б)

Примечательно, что противовирусная активность АРОВЕС3G обнаруживается у разных видов животных, в то время как ингибирование АРОВЕС3G белком Vif высокоспецифично для ВИЧ. Белок Vif ВИЧ-1 не связывается с АРОВЕС3G мышей и макак-резусов. В отсутствие гена *vif* АРОВЕС3G встраивается в образующиеся вирусные частицы и блокирует синтез провирусной ДНК в инфицированных ими клетках-мишенях (рис. 3.3(б)). При наличии белка Vif АРОВЕС3G связывается с ним, распадается и не встраивается в новые вирусные частицы. АРОВЕС3G синтезируется в лимфоцитах и макрофагах — основных клетках-мишенях для ВИЧ. В дендритных клетках количество АРОВЕС3G зависит от состояния активности клетки. По мере созревания дендритной клетки экспрессия АРОВЕС3G увеличивается (Pion, 2006).

В настоящее время остается много вопросов о механизмах регуляции внутриклеточного АРОВЕС3G. Например, существует ли пороговое количество внутриклеточного АРОВЕС3G, при котором блокировалось бы распространение ВИЧ с белком Vif, и существуют ли генетические полиморфизмы АРОВЕС3G, способные влиять на течение ВИЧ-инфекции. Кроме того, ферментативная функция внутриклеточного АРОВЕС3G в лимфоцитах, возможно, зависит от состояния клеточной активации (Chiu, 2005). В то же время уже описаны эпитопы, с помощью которых происходит взаимодействие белков Vif и АРОВЕС3G, и пути внутриклеточного распада комплекса АРОВЕС3G-Vif. Следует заметить, что поиск специфических ингибиторов, блокирующих взаимодействие белков Vif и АРОВЕС3G или препятствующих внутриклеточному распаду АРОВЕС3G, крайне перспективен с точки зрения разработки новых методов лечения ВИЧ-инфекции, поскольку теоретически риск развития устойчивости вируса к блоктору клеточных структур минимален.

В целом эти данные объясняют не только то, почему белок Vif необходим для репликации ВИЧ, но также почему репликация ВИЧ видоспецифична. Помимо АРОВЕС3G, был открыт и другой клеточный фактор (см. ниже), который также объясняет видоспецифичность репликации вируса.

Ключевая роль АРОВЕС3G и других цитидиновых деаминаз, возможно, не ограничивается ВИЧ-1. Накопление мутаций гуанин/аденозин было обнаружено у различных штаммов вируса гепатита В (ВГВ). *In vitro* рост уровня ДНК вируса гепатита В резко снижался в присутствии белка АРОВЕС3G, однако ко-трансфекция *vif* устраняла ингибирующий эффект АРОВЕС3G.

2. Цикл репликации ВИЧ

2.1. Проникновение ВИЧ в клетку

CD4 — основной клеточный рецептор для ВИЧ

Рецептор CD4 представляет собой мономерный гликопротеин массой 58 кДа, который обнаруживается на поверхности примерно 60% Т-лимфоцитов, на поверхности клеток-предшественников Т-лимфоцитов, находящихся в костном мозге и тимусе, а также на поверхности моноцитов, макрофагов, эозинофилов, дендритных клеток и клеток микроглии ЦНС. Внеклеточный участок рецептора CD4 на Т-лимфоцитах состоит из 370 аминокислот; гидрофобный трансмембранный домен состоит из 25 аминокислот, а внутриклеточный участок — из 38 аминокислот. Внеклеточный участок содержит четыре иммуноглобулиноподобных домена D1-D4 и область V2 (аминокислоты 40-55), играющую важную роль в присоединении gp120 к CD4. Эта область перекрывается с участком связывания молекул HLA класса II, которые являются естественными лигандами рецептора CD4.

Идентификация участка связывания gp120 на рецепторе CD4 подтолкнула к попыткам использования свободных молекул CD4 (sCD4) для нейтрализации циркулирующего вируса и предотвращения заражения новых клеток. Однако эти попытки не увенчались успехом; несмотря на то, что лабораторные штаммы вируса легко нейтрализовывались sCD4, нейтрализации штаммов, выделенных непосредственно от больных, добиться не удалось.

Более того, оказалось, что sCD4 способны вызывать конформационные изменения внешней оболочки вируса, которые облегчали заражение клеток-мишеней.

Молекулы CD4 соединены с Т-клеточным антигенраспознающим рецепторным комплексом (T-cell receptor, TCR) на поверхности Т-лимфоцитов и связываются с молекулами HLA класса II на поверхности антигенпредставляющих клеток (АПК). Связывание gp120 с CD4 не только служит ключевым моментом в проникновении вируса в клетку, но также нарушает внутриклеточную передачу сигнала и стимулирует апоптоз лимфоцитов CD4 (Banda, 1992). В последние годы возобновился интерес к идее блокирования рецептора CD4 как основного клеточного рецептора для ВИЧ. PRO542 представляет собой полученный генно-инженерными методами тетравалентный белок слияния CD4-IgG2, который не только подавляет репликацию вируса *in vitro*, но и продемонстрировал впечатляющую противовирусную активность у пациентов с высокой вирусной нагрузкой в первых клинических испытаниях (см. главу 6 «АРТ в 2009 году»).

О том, что молекула CD4 является основным и незаменимым клеточным рецептором для связывания ВИЧ-1, ВИЧ-2 и вируса иммунодефицита обезьян, стало известно уже в 1984 году (Dalgleish 1984). Однако позже с помощью экспериментов, в которых выполнялась трансфекция человеческого гена CD4 в клеточные линии животных, было установлено, что для проникновения ВИЧ в клетку наличия только человеческого рецептора CD4 на ее поверхности недостаточно. Был сделан вывод о существовании на человеческих клетках дополнительных рецепторов — корецепторов, необходимых для проникновения ВИЧ. С другой стороны, было обнаружено, что некоторые лабораторные штаммы ВИЧ-1, а также штаммы ВИЧ-2 и вируса иммунодефицита обезьян могут проникать в клетки, лишенные молекул CD4. Примечательно, что моноклональные антитела к конформационно измененным в результате взаимодействия с рецептором CD4 эпитопам gp120 связываются также с gp120 CD4-независимых штаммов вирусов. Это позволило предположить, что у gp120 CD4-независимых штаммов уже есть области, необходимые для распознавания корецепторов и связывания с ними, поэтому связывание с рецептором CD4 для проникновения этих штаммов в клетку не обязательно. CD4-независимые штаммы легко нейтрализуются сывороткой ВИЧ-инфицированных, поэтому можно сделать вывод о том, что иммунный ответ препятствует размножению этих штаммов, обеспечивая селективный отбор (Edwards, 2001).

Хемокиновые рецепторы — корецепторы для проникновения ВИЧ в клетку

Важной вехой в изучении начальной стадии проникновения ВИЧ-1 в клетку стало открытие, сделанное в 1995 г. Cocchi и его коллегами: в совместных культурах лимфоциты CD8, полученные от ВИЧ-инфицированных, способны подавлять размножение ВИЧ в аутологических и аллогенных лимфоцитах CD4, причем этот эффект не связан с цитотоксической активностью (Levy, 1996). В супернатантах культур лимфоцитов CD8, выделенных от ВИЧ-инфицированных, Cocchi обнаружил хемокины MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α [макрофагальный белок воспаления 1 α]), MIP-1 β (macrophage inflammatory protein 1 β [макрофагальный белок воспаления 1 β]) и RANTES (regulated upon activation T cell expressed and secreted [регулируемый процессами активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами]); он смог доказать, что эти хемокины способны дозозависимо подавлять репликацию некоторых из исследовавшихся штаммов вируса (Cocchi, 1995). MIP-1 α , MIP-1 β и RANTES представляют собой естественные лиганды хемокинового рецептора CCR5. Спустя несколько месяцев после публикации результатов группы Cocchi несколько групп исследователей смогли доказать, что CCR5 служит необходимым корецептором для моноцитотропных (М-тропных) штаммов ВИЧ-1 (Deng, 1996; Doranz, 1996; Dragic, 1998). Несколькими неделями раньше было опубликовано сообщение о том, что корецептором для Т-лимфоцитотропных (Т-тропных) штаммов ВИЧ служит хемокиновый рецептор CXCR4 (фузин) (Feng, 1996). Моноцитотропные (М-тропные) штаммы ВИЧ-1 — это штаммы, которые хорошо размножаются в культурах макрофагов, не способные заражать Т-клеточные линии (т. е. «бессмертные» или перевиваемые культуры Т-лимфоцитов), однако легко инфицирующие Т-лимфоциты, непосредственно выделенные из образцов периферической крови. Т-тропные штаммы, наоборот, хорошо культивируются в Т-клеточных линиях и плохо — в макрофагах, но также легко инфицируют Т-лимфоциты, непосредственно выделенные из образцов периферической крови. Таким образом, как М-троп-

ные, так и Т-тропные штаммы ВИЧ-1 легко заражают выделенные из периферической крови (не «бессмертные») Т-лимфоциты человека *in vitro*.

Хемокины (**хемотаксические цитокины**) и их рецепторы изначально были описаны как факторы, усиливающие миграцию лейкоцитов (хемотаксис) и их провоспалительную активность. Хемокины представляют собой белки из 68-120 аминокислот; число аминокислот зависит от структуры общего для всех хемокинов цистеинового мотива. В зависимости от расположения цистеиновых остатков хемокины подразделяются на группы С-Х-С (α -хемокины), С-С (β -хемокины) и С-хемокины (γ -хемокины). Большинство хемокинов высоко гомологичны между собой по структуре и могут связываться с одними и теми же рецепторами. Рецепторы к хемокинам принадлежат к семейству рецепторов с семью трансмембранными доменами и внутриклеточно сопряжены с G-белками.

Естественный лиганд хемокинового рецептора CXCR4 — фактор SDF-1 (stromal cell-derived factor-1 [фактор, выделенный из стромальных клеток, 1]). Этот фактор предотвращает проникновение Т-тропных штаммов ВИЧ-1 в активированные лимфоциты CD4. Хемокины RANTES и макрофагальные белки воспаления MIP-1 α и MIP-1 β являются естественными лигандами рецептора CCR5 и способны воспрепятствовать инфицированию Т-лимфоцитов М-тропными штаммами ВИЧ-1. Роль корецепторов показана на рис. 3.4: Т-тропные штаммы ВИЧ-1 заражают преимущественно активированные Т-лимфоциты CD4 периферической крови и клеточных линий, используя корецептор CXCR4 для проникновения в несущую рецептор CD4 клетку-мишень. М-тропные штаммы способны заражать Т-лимфоциты CD4, моноциты и макрофаги; эти вирусам для проникновения в клетку нужны рецепторы CCR5 и CD4.

Этапы взаимодействия gp120 с клеточными рецепторами сегодня стали более понятны. Гликопротеин gp120 сначала связывается с определенными эпитопами рецептора CD4. После этого gp120 претерпевает конформационные изменения, обеспечивающие более эффективное взаимодействие его петли V3 с соответствующим корецептором. От связывания gp120 с корецептором зависит успешность слияния внешней оболочки вируса с клеточной мембраной. Гликопротеин gp41 (трансмембранная часть гликопротеина gp160 внешней оболочки вируса) играет ключевую роль в слиянии внешней оболочки вируса и клеточной мембраны. Предполагается, что gp41 действует подобно гемагглютинуину вируса гриппа: после связывания gp120 с рецептором CD4 в gp41 происходят конформационные изменения, в результате которых гидрофобный N-концевой фрагмент gp41 внедряется в мембрану клетки-мишени. Предположение о том, что gp41 действует наподобие пружинной защелки, было подтверждено с помощью кристаллографического анализа его эктодоменных структур (Chan, 1997). После того, как были расшифрованы

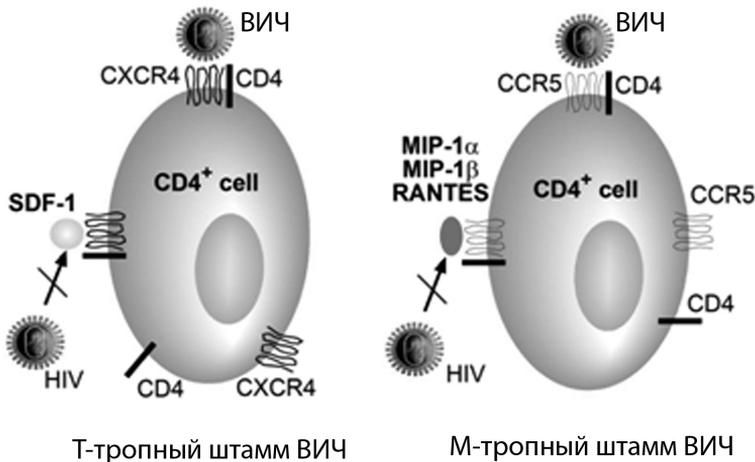


Рис. 3.4. Предотвращение проникновения в клетку М-тропных и Т-тропных штаммов ВИЧ путем связывания рецепторов хемокинов CCR5 и CXCR4 с их естественными лигандами

ваны ключевые для этого процесса аминокислотные последовательности, усилия были направлены на синтез пептидов, способных связываться с доменами gp41 и вызывающих конформационные изменения, тем самым предотвращающих слияние внешней оболочки вируса с клеточной мембраной.

T-20 первым из пептидов, связывающихся с gp41, прошел клинические испытания, в которых оценивалась эффективность подавления репликации вируса (см. главу 6 «АРТ в 2009 году»). В настоящее время T-20 уже используется для лечения пациентов с симптоматическим течением ВИЧ-инфекции. К недостаткам препарата относится невозможность приема внутрь; препарат вводится подкожно два раза в сутки.

С помощью трансфекций клеточных линий были выявлены и другие хемокиновые рецепторы, которые наряду с CCR5 и CXCR4 служат корецепторами для некоторых штаммов ВИЧ — CCR3, CCR2, CCR8, CCR9, STRL33 («Bonzo»), Gpr 15 («Bob»), Gpr 1, APJ и ChemR23 (Deng, 1997; Liao, 1997). ВИЧ-1, возможно, также способен связываться с некоторыми интегринами, например, 4 7, нарушая функции клеток и процессы миграции (Arthos, 2008). По некоторым данным, APJ служит корецептором ВИЧ для проникновения в клетки ЦНС. Несмотря на широкий спектр молекул, которые потенциально могут стать корецепторами для ВИЧ-1, основную роль *in vivo*, по-видимому, играют CCR5 и CXCR4.

Важность CCR5 как основного корецептора для M-тропных штаммов ВИЧ становится видна из следующего наблюдения: большинство людей с дефектным геном CCR5 не восприимчивы к ВИЧ-1 (Liu, 1996). Эксперименты *in vitro* показали, что выделенные из крови этих людей T-лимфоциты устойчивы к M-тропным штаммам ВИЧ-1, но остаются восприимчивыми к T-тропным штаммам. У таких людей лимфоциты не экспрессируют на своей поверхности рецептор CCR5 вследствие делеции (утери) 32 пар нуклеотидов в гене CCR5. Во всем мире известно лишь несколько случаев ВИЧ-1-инфекции у людей, гомозиготных по делеции гена CCR5. Неудивительно, что все они были инфицированы T-тропными штаммами ВИЧ-1, использующими для проникновения в клетку корецептор CXCR4. Эпидемиологические исследования показали, что 10-20% лиц европеоидной расы гетерозиготны по мутантному аллелю гена CCR5 (доля гетерозиготных лиц выше среди выходцев из стран Северной Европы), а гомозиготны — около 1% лиц европеоидной расы (Dean, 1996). У жителей Африки и Азии такой делеции гена CCR5 не обнаружено; это говорит о том, что данная мутация возникла уже после разделения человечества на расы в процессе эволюции.

У лиц, гетерозиготных по делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5, снижена экспрессия рецептора CCR5 на поверхности клеток; они намного чаще встречаются среди лиц с длительным непрогрессирующим течением болезни, нежели среди лиц с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции (Dean, 1996). Кроме того, у ВИЧ-инфицированных лиц, гетерозиготных по делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5, переход в стадию СПИДа происходит медленнее, лучше ответ на ВААРТ и меньше заболеваемость лимфомами. Это говорит о том, что плотность рецепторов CCR5 на поверхности клетки влияет на скорость репликации ВИЧ не только *in vitro*, но и *in vivo*.

Помимо делеции 32 пар оснований гена CCR5 были описаны и другие генетические полиморфизмы рецепторов хемокинов (CCR2) и их промоторов (CCR5), которые влияли на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции. В зависимости от распространенности этих полиморфизмов среди пациентов со сходным течением ВИЧ-инфекции, они распределяются на способствующие более быстрому или более благоприятному течению ВИЧ-инфекции (Anzala, 1998; Winkler, 1998). Недавние исследования пролили свет на влияние CCL3L1-CCR5 генотипа не только на прогрессирование ВИЧ-инфекции, но также на ответ на антиретровирусную терапию (Ahuja, 2008). По-видимому, это зависит не от механизма проникновения ВИЧ в клетку, а от эффективности клеточно-опосредованного иммунного ответа (Dolan, 2007).

У больных с быстрым прогрессированием инфекции (быстрым падением количества лимфоцитов CD4) штаммы, использующие CXCR4 в качестве основного корецептора, выделяются чаще, чем у больных со стабильным количеством лимфоцитов CD4. Экспрессия корецепторов на лимфоцитах CD4 зависит от уровня активации этих клеток.

Рецептор CXCR4 экспрессируется преимущественно на «наивных» Т-лимфоцитах, а рецептор CCR5 — на активированных Т-лимфоцитах, клетках памяти и эффекторных Т-лимфоцитах. На ранней стадии ВИЧ-1-инфекции преобладают М-тропные штаммы ВИЧ. Примечательно, что М-тропные штаммы ВИЧ передаются чаще независимо от того, какие штаммы — Т-тропные или М-тропные — преобладают у источника инфекции. Пока неясно, обусловлено это избирательным транспортом М-тропных штаммов дендритными клетками подслизистого слоя или благоприятным содержанием хемокинов и цитокинов в окружающей среде для размножения М-тропных вирусов. Привлекает внимание гипотеза о том, что благодаря размножению в макрофагах М-тропным вирусам легче ускользнуть от иммунной системы, чем Т-тропным, что дает им преимущество в выживании.

В связи с этим блокада рецепторов CCR5 представляется перспективным направлением в лечении ВИЧ-инфекции (рис. 3.5). Моноклональные антитела к CCR5 (2D7 и другие) *in vitro* способны блокировать проникновение штаммов, использующих CCR5 в качестве корецептора, в лимфоциты CD4 и макрофаги. Уже созданы низкомолекулярные блокаторы рецепторов CCR5; в ходе предварительных клинических испытаний (см. главу 6 «АРТ в 2009 году») было продемонстрировано статистически значимое уменьшение вирусной нагрузки в плазме ВИЧ-инфицированных (Fätkenheuer, 2005). Однако результаты исследований *in vitro*, а также экспериментов на мышах линии SCID (severe combined immunodeficiency [тяжелый комбинированный иммунодефицит]), показали, что подавление штаммов ВИЧ, использующих корецепторы CCR5, может приводить к изменению их тропности в сторону корецепторов CXCR4 (De Clercq, 2001).

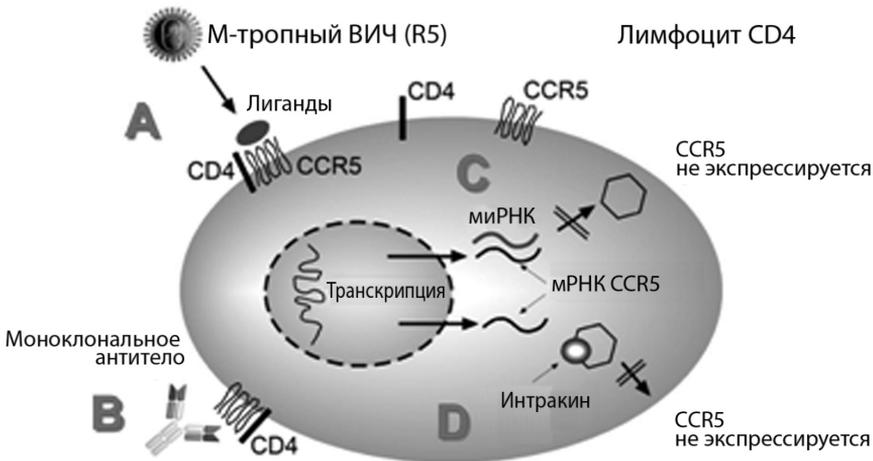


Рис 3.5. Технологии защиты клетки от проникновения CCR5-тропного ВИЧ. Блокада корецепторов CCR5 на поверхности клетки лигандами, которые не являются агонистами (А) или моноклональными антителами (В). Второй путь — уменьшение экспрессии корецептора CCR5 на поверхности клетки с помощью миРНК или интракинов. Подробнее см. в тексте

Низкомолекулярные блокаторы, в том числе Т-22, ALX40-4С и AMD3100, способны блокировать рецепторы CXCR4 (см. главу 6 «АРТ в 2009 году») и в настоящее время проходят доклинические и клинические испытания. Эффективность других блокаторов CCR5 в лекарственных формах для нанесения на слизистые оболочки изучалась на обезьяньих моделях и, возможно, в будущем такие препараты войдут в арсенал средств для профилактики заражения ВИЧ (Veazey, 2005).

Сегодня разрабатываются методы модулирования экспрессии хемокиновых рецепторов. Интракины — это хемокины, которые находятся в цитоплазме и способны связываться со своими рецепторами еще во время транспортировки рецептора к поверхности клетки (Chen, 1997). «Малые интерферирующие РНК» (миРНК) представляют собой новый молекулярный инстру-

мент селективной инактивации генов-мишеней. Двухпочечная РНК расщепляется ферментом *dicer-1* на короткие части («21-23-меры»). Эти олигомеры могут комплементарно связываться с длинными последовательностями РНК, после чего последние распадаются. Такая технология в настоящее время применяется в растениеводстве для защиты растений от вирусов. *In vitro* миРНК против CCR5 способны предотвратить экспрессию CCR5, а инактивация гена *gag* может эффективно блокировать репликацию ВИЧ (Song, 2005).

Хотя применение блокаторов хемокиновых рецепторов кажется перспективным направлением в лечении ВИЧ-инфекции, немало вопросов еще остаются открытыми. Эксперименты на мышах с инактивированными генами CXCR4 или SDF-1 выявили тяжелые нарушения кроветворения и развития мозжечка (Zou, 1997). Пока неясно, может ли блокада рецепторов CXCR4 привести к нарушениям со стороны каких-либо органов или систем у детей или взрослых.

2.2. События после проникновения вируса в клетку

После слияния наружной оболочки вируса с клеточной мембраной вирусное ядро высвобождается в цитоплазму клетки-мишени. Недавно были получены новые сведения о том, как происходят эти «ранние события». ВИЧ способен проникать в лимфоциты макак-резусов, но до начала процесса обратной транскрипции или вскоре после него репликация вируса прекращается. Эта внутриклеточная блокада опосредована клеточным фактором TRIM5 α , который является компонентом цитоплазматических телец, чья основная функция пока не установлена. Молекулы TRIM5 α , выделенные от животных разных видов, проявляют определенную специфичность в отношении взаимодействия с ретровирусами. Например, TRIM5 α макак-резусов (TRIM5 α_{rh}) сильнее подавляет репликацию ВИЧ, чем TRIM5 α человека, в то время как вирус иммунодефицита обезьян, который в естественных условиях патогенен для низших узконосых обезьян (*Cercopithecidae*), менее чувствителен к любым формам TRIM5 α , чем ВИЧ. Отчасти это объясняет видовую специфичность ВИЧ к клеткам человека (Stremlau 2004). TRIM5 α клеток человека и других приматов способен подавлять репликацию других лентивирусов и представляет собой недавно открытый фактор клеточной защиты, биологическое значение которого до конца не ясно. Пока не установлено, как именно TRIM5 α блокирует обратную транскрипцию; предполагается, что TRIM5 α взаимодействует с капсидным белком проникающего в клетку вируса, присоединяя к нему «метки» из мономеров убиквитина для последующего направленного разрушения протеазами.

Проникновение ВИЧ в покоящиеся Т-лимфоциты происходит таким же образом, как проникновение в активированные Т-лимфоциты, однако в покоящихся клетках не завершается синтез

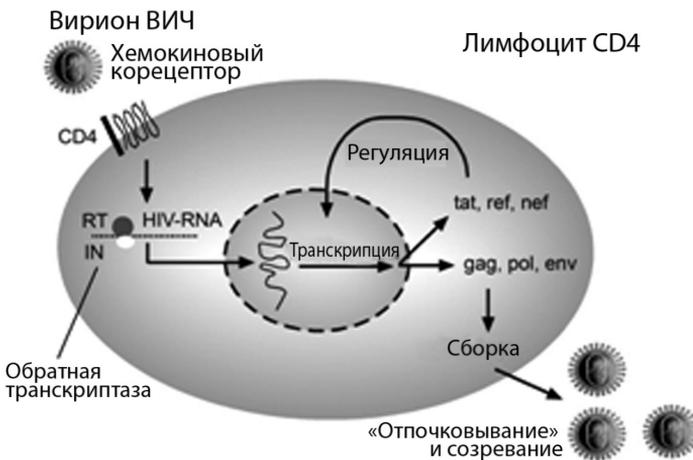


Рис. 3.6. Жизненный цикл ВИЧ

провирусной ДНК (Zack, 1990). Синтез провирусной ДНК на матрице вирусной РНК в цитоплазме клетки под действием фермента обратной транскриптазы — это ключевой момент процесса репликации ВИЧ (рис. 3.6). Блокирование обратной транскриптазы нуклеозидным ингибитором зидовудином было первой попыткой подавить размножение вируса у ВИЧ-1-инфицированных. Начиная с середины 80-х годов арсенал препаратов, относящихся к ингибиторам обратной транскриптазы, значительно пополнился, и сегодня в клинической практике применяются нуклеозидные, нуклеотидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Обратная транскрипция происходит в несколько этапов. После связывания праймеров тРНК в участке PBS (primer binding site [участок связывания праймера]) начинается синтез минус-цепи провирусной ДНК, который завершается на 5'-концевом повторе с образованием короткой цепи ДНК R-U5. Следующий этап — расщепление РНК выше участка PBS вирусным ферментом РНКазой Н и сдвиг рамки ДНК R-U5 с гибридизацией в области R-участка на 3'-концевом участке РНК. После этого завершается синтез полноразмерной провирусной ДНК с последующим расщеплением тРНК. В результате обратной транскрипции образуется двойная цепь ДНК ВИЧ с длинными концевыми повторами (LTR) на каждом конце.

В покоящихся Т-лимфоцитах образованная в результате обратной транскрипции провирусная ДНК не встраивается в геном клетки хозяина. Для того чтобы клеточная ДНК встроилась в ДНК клетки-хозяина, необходима активация клетки и перемещение вирусного преинтеграционного комплекса из цитоплазмы в ядро. *In vitro* активация клеток происходит, например, после стимуляции антигенами или митогенами, *in vivo* активация иммунной системы наблюдается после контакта с антигеном, вакцинации или на фоне оппортунистической инфекции. Кроме того, получены доказательства, что ВИЧ-1 способен самостоятельно активировать зараженные клетки с помощью гликопротеина gp120, обеспечивая встраивание провирусной ДНК в клеточный геном. Помимо моноцитов, макрофагов и клеток микроглии, латентно инфицированные покоящиеся лимфоциты CD4, в цитоплазме которых содержится не встроенная в клеточный геном провирусная ДНК ВИЧ, представляют собой клеточные резервуары ВИЧ, в которых вирус сохраняется длительное время (Chun, 1997), а клеточные микроРНК способствуют сохранению вируса в латентном состоянии в покоящихся первичных лимфоцитах CD4 (Huang, 2007). Поскольку естественное течение ВИЧ-1-инфекции характеризуется постоянной репликацией вируса в активированных лимфоцитах CD4, пребывание вируса в латентном состоянии в покоящихся лимфоцитах CD4 скорее всего является случайным феноменом, не имеющим большого значения в патогенезе этой инфекции. Однако этот небольшой резервуар латентного провируса приобретает особое значение с началом ВААРТ: антивирусные препараты не действуют на нереплицирующиеся провирусы, поэтому ВИЧ, сохраняющий способность к размножению, продолжает персистировать в этих клетках и способен проявиться новым всплеском виремии при отмене препаратов. Именно существование этого резервуара латентного вируса не позволяет добиться полного устранения (элиминации) вируса у ВИЧ-инфицированных с помощью ВААРТ (Chun, 2005).

Лишь недавно стало ясно, почему ВИЧ плохо реплицируется в покоящихся лимфоцитах CD4. Клеточный белок Murr1, участвующий в метаболизме меди, способен подавлять репликацию ВИЧ-1 в нестимулированных лимфоцитах CD4. Белок Murr1 был обнаружен в первичных покоящихся лимфоцитах CD4, в которых он подавляет активацию фактора транскрипции NF-κB, блокируя деградацию ингибиторного белка IκBα. IκBα препятствует перемещению NF-κB в ядро, особенно после цитокиновой стимуляции (например, воздействия ФНОα). Поскольку область LTR ВИЧ содержит множество участков связывания NF-κB, предотвращение миграции NF-κB в ядро должно подавлять репликацию ВИЧ. Ингибирование Murr-1 с помощью мРНК приводит к репликации ВИЧ в покоящихся лимфоцитах CD4 (Ganesh, 2003). Персистирование ВИЧ в покоящихся лимфоцитах CD4 и других клетках-резервуарах считается основной причиной невозможности полной элиминации вируса. Если это в принципе достижимо, получение подробных сведений о том, как и когда появляются клеточные резервуары ВИЧ и как на них можно воздействовать, имеет первостепенное значение для разработки направлений лечения, нацеленных на полное устранение инфекции.

Клеточные факторы транскрипции, в частности NF-κB, также могут связываться с областью LTR ВИЧ. После стимуляции митогенами или цитокинами фактор NF-κB транслоцируется в ядро, где связывается с областью LTR ВИЧ, запуская транскрипцию вирусных генов. В результате транскрипции сначала синтезируются регуляторные вирусные белки, в частности Tat и Rev. В ядре клетки белок Tat связывается с трансактивируемым регуляторным элементом (transactivation-response element, TAR), расположенным в начале вирусной РНК, и стимулирует транскрипцию и образование длинных транскриптов РНК. Белок Rev стимулирует экспрессию генов, отвечающих за синтез структурных белков и ферментов, и подавляет продукцию регуляторных белков, тем самым обеспечивая образование зрелых вирусных частиц. Белки, кодируемые генами *pol* и *gag*, образуют вирусный капсид; продукты гена *env* образуют поверхностный гликопротеин gp120 — «шипы» внешней оболочки вируса. Гликопротеин gp120 образуется в результате расщепления вирусной протеазой своего предшественника — гликопротеина gp160 — на gp120 и gp41. Продукты гена *gag* также образуются в результате расщепления протеазой ВИЧ белка-предшественника массой 53 кДа на белки p24, p17, p9 и p7. Поскольку расщепление молекул-предшественников протеазой ВИЧ — необходимое условие для образования новых полноценных вирусных частиц, этот фермент служит еще одной мишенью для антиретровирусной терапии. Сборка вирусов происходит поэтапно: из вирусной РНК, белков Gag и ферментов Pol образуется нуклеокапсид, который перемещается к клеточной мембране. Крупные молекулы-предшественники расщепляются вирусной протеазой, после чего завершается сборка зрелых вирусов и они отпочковываются от клетки. При отпочковывании в липидную оболочку вируса могут встраиваться различные белки клетки-хозяина, некоторые фосфолипиды и молекулы холестерина. В отличие от Т-лимфоцитов, в которых отпочковывание происходит на поверхности клеток и приводит к выделению вирусов в межклеточное пространство, в моноцитах и макрофагах процесс завершается накоплением вируса внутри клеточных вакуолей.

Репликация ретровирусов происходит с ошибками и характеризуется высокой частотой спонтанных мутаций. В среднем при обратной транскрипции происходит от 1 до 10 ошибок на один геном или на один цикл репликации. Мутации могут приводить к образованию вирионов со сниженной способностью к репликации. С другой стороны, могут появляться и накапливаться мутации, в результате которых вирус приобретает устойчивость к антивирусным препаратам. На фоне селективного воздействия антиретровирусных препаратов при условии неполного подавления репликации вируса в организме ВИЧ-инфицированного начинают преобладать вирусы, резистентные к препаратам.

Кроме того, для ВИЧ характерна высокая скорость репликации и большой «оборот» вирусных частиц: в среднем за сутки образуется и погибает 1 миллиард вирусных частиц. Вследствие высокой скорости размножения вируса и большой частоты мутаций в организме ВИЧ-инфицированного накапливается множество близких вариантов вируса, так называемых «псевдовидов» или «квазивидов» (quasispecies). Преимущество в выживании получают псевдовиды, приобретшие в результате мутаций устойчивость не только к антиретровирусным препаратам, но и к факторам иммунной защиты, таким как нейтрализующие антитела и цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ).

3. ВИЧ и иммунная система

3.1. Роль антигенпредставляющих клеток в патогенезе ВИЧ-инфекции

Дендритные клетки как антигенпредставляющие клетки

К основным антигенпредставляющим клеткам иммунной системы относятся дендритные клетки (ДК), макрофаги и В-клетки. Дендритные клетки являются наиболее мощными индукторами специфического иммунного ответа и играют главную роль в инициации первичных антиген-специфических иммунных реакций. Предшественники дендритных клеток мигрируют из костного мозга в первичные лимфоидные органы и подслизистый слой кишечника, мочеполовой и дыхательной систем. Они способны захватывать и перерабатывать растворимые антигены и мигрировать во вторичные лимфоидные органы, где активируют антиген-специфи-

ческие Т-лимфоциты. Поскольку дендритные клетки играют важную роль в адаптивном иммунном ответе, в настоящее время изучаются возможности их применения для стимуляции образования ВИЧ-специфических Т-лимфоцитов или увеличения их количества. Дендритные клетки, полученные от ВИЧ-инфицированных, очищаются, инкубируются с инактивированными (неинфекционными) вирионами ВИЧ и затем используются для вакцинации (Lu, 2004).

Дендритные клетки — это гетерогенная популяция клеток с различными функциональными возможностями и экспрессируемыми фенотипическими маркерами в зависимости от микроокружения и степени зрелости. Незрелые дендритные клетки могут захватывать и перерабатывать чужеродные антигены, но их способность активировать Т-лимфоциты слаба. Зрелые дендритные клетки, напротив, обладают в основном иммуностимулирующей активностью. У тканевых дендритных клеток и клеток Лангерганса (специализированных клеток кожи и слизистых) более незрелый фенотип, и они могут захватывать антигены. После захвата антигена они мигрируют в лимфоидную ткань, где созревают. Взаимодействие вирусов с toll-подобными рецепторами (toll-like receptors, TLR) плазматцитоидных дендритных клеток вызывает интенсивную выработку интерферона альфа, обладающего противовирусной активностью. Так возникает связь между системами врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунного ответа и, возможно, этот механизм играет определенную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции (Mandl, 2008).

Для стимуляции лимфоцитов CD8 и образования антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) необходимо представление пептидного антигена в комплексе с HLA (МНС) класса I. Дендритные клетки могут инфицироваться вирусами, например вирусом гриппа. При этом в цитоплазме клетки наряду с клеточными белками синтезируются вирусные белки, которые расщепляются на пептиды и переносятся в цитозоль эндоплазматического ретикулула, где связываются с HLA (МНС) класса I. Образовавшийся комплекс перемещается на поверхность дендритной клетки. Дендритная клетка также может забирать чужеродные антигены с поверхности инфицированных клеток для последующего представления в комплексе с HLA (МНС) класса I (Maranon, 2004). Примечательно, что эффективность представления вирусного антигена не зависит от того, заражена ли вирусом сама дендритная клетка.

Число комплексов специфический пептидный антиген — HLA (МНС) класса I обычно ограничено, и этот комплекс распознается лишь одним клоном Т-лимфоцитов из 100 000 и более. Антигенраспознающие рецепторы Т-лимфоцитов (TCR) обладают низкой аффинностью к антигену (не более 1 мМ). Однако высокая плотность дополнительных стимулирующих молекул на поверхности дендритных клеток позволяет усилить взаимодействие антигенраспознающих рецепторов с комплексами пептидный антиген — HLA (МНС) класса I и через активацию сигнальной системы клетки инициировать пролиферацию (клональную экспансию) Т-лимфоцитов. Зараженные вирусом или опухолевые клетки зачастую не экспрессируют на своей поверхности дополнительных стимулирующих молекул и поэтому не способны вызывать клональную экспансию эффекторных клеток. Это лишний раз подчеркивает важность высокоспециализированной системы антигенпредставляющих клеток (в том числе дендритных) для инициации Т-клеточного ответа.

Взаимодействие дендритных клеток с В- и Т-лимфоцитами

Главные эффекторные клетки антиген-специфического иммунного ответа — В- и Т-лимфоциты. Однако их функция регулируется дендритными клетками. Дендритные клетки способны захватывать антигены на периферии, перерабатывать их и представлять на своей поверхности в комплексе с дополнительными стимулирующими молекулами, запускающими процесс активации Т-лимфоцитов. В-лимфоциты могут распознавать антиген после его связывания с антигенраспознающим рецептором на поверхности В-лимфоцита. Распознавание антигена Т-лимфоцитами возможно только после предварительной переработки и представления пептидных фрагментов антигена дендритными клетками. Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности различные антигенраспознающие рецепторы (TCR), которые могут связываться с пептидными фрагментами антигена на поверхности дендритных клеток, при этом комплекс пептидный антиген — HLA (МНС) класса I активирует Т-лимфоциты CD8, а комплекс пептидный

антиген — HLA класса II — Т-лимфоциты CD4. Способность дендритных клеток активировать Т-лимфоциты зависит также от секреции стимулирующих цитокинов, в том числе ИЛ-12 — ключевого цитокина, регулирующего процессы образования и активации Т-хелперов 1-го типа и натуральных киллеров (НК).

Для стимуляции мощного антиген-специфического Т-клеточного ответа достаточно небольшого числа дендритных клеток и небольшого количества антигена, что свидетельствует о высокой иммуностимулирующей способности дендритных клеток. Экспрессия молекул адгезии и лектинов (в частности DC-SIGN) способствует агрегации дендритных клеток и Т-лимфоцитов и усиливает взаимодействие с антигенраспознающими рецепторами Т-лимфоцитов. DC-SIGN — это лектин типа C, который связывается с лентивирусами (в том числе с вирусом иммунодефицита обезьян, ВИЧ-1 и ВИЧ-2) посредством взаимодействия с олигосахаридными участками gp120 (Geijtenbeek, 2000). DC-SIGN способен также связываться с микобактериями и вирусом денге. Иммуногистохимические исследования *in vivo* показали, что DC-SIGN экспрессируется на дендритных клетках подслизистого слоя и кожи. Полагают, что DC-SIGN играет определенную роль в заражении ВИЧ через слизистые и при вертикальной передаче инфекции. Было показано, что экспрессия DC-SIGN способствует проникновению ВИЧ в Т-лимфоциты и повышает эффективность использования корецепторов, если их экспрессия ограничена. Таким образом, DC-SIGN может оказаться тем средством, с помощью которого ВИЧ-1 проникает в дендритные клетки слизистых оболочек. Зараженные дендритные клетки мигрируют в лимфоидную ткань, где ВИЧ-1 передается всем находящимся там лимфоцитам CD4 (Lore, 2005).

3.2. Репликация вируса в лимфоидной ткани

Репликация вируса в лимфоидной ткани крайне интенсивна на ранних стадиях инфекции (Embretson, 2003; Pantaleo, 1993).

Во время начальной фазы ВИЧ-1-инфекции происходит мощный выброс вирусных частиц в плазму («всплеск» вiremии), за которым следует постепенное снижение концентрации вируса в крови. В этот период появляется большое количество ВИЧ-1-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов, что у большинства пациентов сопровождается ранним снижением концентрации вируса в крови. В лимфоидной ткани вирусы захватываются сетью фолликулярных дендритных клеток (ФДК). Главная мишень вируса — макрофаги и лимфоциты CD4, как активированные, так и покоящиеся. Уже на ранних стадиях инфекции формируются постоянные резервуары вируса, главным образом в макрофагах и латентно инфицированных покоящихся Т-лимфоцитах. Наличие таких латентных резервуаров служит главным препятствием, не позволяющим добиться полной элиминации вируса. На всем протяжении ВИЧ-1-инфекции лимфоидная ткань служит основным местом репликации ВИЧ. В лимфоидной ткани доля клеток, содержащих провирусную ДНК, в 5-10 раз выше, чем среди циркулирующих в крови мононуклеаров, а репликация ВИЧ-1 в лимфоидной ткани на 1-2 порядка выше, чем в крови.

После проникновения ВИЧ-1 в покоящийся лимфоцит CD4 и завершения обратной транскрипции, вирусный геном представлен провирусной невстроенной ДНК ВИЧ-1. В экспериментах *in vitro* было показано, что ВИЧ-1 встраивается преимущественно в активные гены («горячие точки») (Schroder, 2002). Таким образом, для встраивания провирусной ДНК в геном клетки-хозяина и, следовательно, для образования новых вирусных частиц, необходима активация Т-лимфоцитов. Поэтому лимфоидная ткань служит наиболее благоприятной средой для репликации ВИЧ-1. Тесный контакт лимфоцитов CD4 и антигенпредставляющих клеток, наличие вирусов на поверхности фолликулярных дендритных клеток и избытие провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α) способствуют началу репликации ВИЧ-1 в инфицированных клетках и поддерживают ее в дальнейшем. Отметим, что ИЛ-1 и ФНО α индуцируют NF- κ B, который связывается с областью LTR ВИЧ-1 и запускает транскрипцию провируса. На важность антигензависимой активации лимфоцитов CD4 указали результаты нескольких исследований *in vivo* и *in vitro*, в которых было обнаружено усиление репликации ВИЧ-1 на фоне вакцинации против столбняка или гриппа, а также на фоне туберкулезной инфекции (O'Brian, 1995). Хотя польза вакцинации против распространенных возбудителей (на-

пример, против гриппа или столбняка) у ВИЧ-1-инфицированных перевешивает риск временного повышения вирусной нагрузки, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что любая активация иммунной системы может сопровождаться повышением репликации ВИЧ.

На фоне ВААРТ в лимфоидной ткани значительно снижается количество Т-лимфоцитов, в которых идет активная репликация вируса (Tenner-Racz, 1998). Однако, несмотря на успешное подавление виремии, у всех пациентов сохраняется пул покоящихся Т-лимфоцитов с латентной формой вируса. Эти клетки способны дать новый всплеск вирусной репликации после отмены антивирусных препаратов.

При естественном течении ВИЧ-1-инфекции у большинства пациентов количество лимфоцитов CD4 постепенно снижается, в то время как концентрация ВИЧ-1 в крови постепенно растет. Если проводить гистологические исследования лимфоидной ткани на протяжении всего периода заболевания, то можно было бы увидеть, что прогрессирование инфекции сопряжено с разрушением архитектоники лимфоидной ткани и снижением захвата вирусных частиц. Различные иммуногистологические исследования показывают, что репликация ВИЧ начинается главным образом в паракортикальной зоне лимфоузлов (Embretson, 1993; Pantaleo, 1993). Заражение окружающих лимфоцитов CD4, а также их активация дендритными клетками способствуют распространению ВИЧ-1 по лимфоидной ткани. Как и при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита обезьян у макак-резусов, при ВИЧ-инфекции на всех ее стадиях процессы репликации вируса и разрушения лимфоцитов CD4 происходят намного активнее в собственной пластинке слизистой и подслизистой кишечника, чем в лимфоузлах (Veazey, 1998; Brenchley, 2004). Это обусловлено тем, что в кишечнике представлена основная популяция несущих рецептор CCR5 эффекторных клеток памяти CD4, которые служат лучшей мишенью для репликации ВИЧ по сравнению со смешанной популяцией лимфоцитов CD4 в лимфоузлах. Кроме того, белок Nef ВИЧ-1, по-видимому, утратил функцию, которая есть у вируса иммунодефицита обезьян — подавление экспрессии CD3 и Т-клеточного антигенраспознающего рецептора (TCR), что приводит к снижению уровня хронической активации клетки и, соответственно, ее восприимчивости к апоптозу (Schindler, 2006). Результаты нескольких исследований показали, что снижение количества CD4⁺CCR5⁺ клеток памяти в лимфоидной ткани подслизистого слоя в периоде острой инфекции характерны как для инфекции ВИЧ, так и для инфекции ВИО (SIV). На ранней стадии ВИО-инфекции до 60% всех лимфоцитов CD4, находящихся в собственной пластинке стенки кишечника, экспрессируют вирусную РНК. Большинство этих клеток разрушаются под воздействием прямых и непрямых факторов в течение нескольких дней. Дальнейшее прогрессирование заболевания, по-видимому, зависит главным образом от способности организма восстановить пул клеток памяти в лимфоидной ткани подслизистого слоя. Опираясь на эти сведения, некоторые исследователи считают, что начало АРТ на стадии острой ВИЧ-инфекции позволит уменьшить отдаленные последствия повреждения иммунной системы, происходящие на этой стадии.

Сегодня изучается также влияние ВИЧ-инфекции на тимус и его роль в снижении числа лимфоцитов CD4 и поддержании гомеостаза. Недавно полученные результаты позволили предположить, что образование в тимусе лимфоцитов CD4 на фоне ВИЧ-инфекции снижается, особенно у пациентов пожилого возраста, и что этот эффект связан с нарушениями процессов пролиферации Т-лимфоцитов в тимусе; механизм этого остается неясным, поскольку тимоциты не экспрессируют CCR5 и не являются обычной мишенью для ВИЧ (Douek, 2001).

3.3. Система HLA и иммунный ответ на ВИЧ

Лимфоциты CD8 распознают «свой» антиген (пептидный фрагмент) в комплексе с молекулами HLA класса I на поверхности антигенпредставляющей клетки, а лимфоциты CD4 — в комплексе с молекулами HLA класса II. Таким образом, формирование специфического иммунного ответа на ВИЧ-1 зависит от индивидуального набора антигенов HLA.

На антигенпредставляющих клетках пептиды ВИЧ могут по-разному связываться с молекулами HLA класса I. В результате активация лимфоцитов CD8 может быть достаточной, недостаточной или вообще не произойти. В крупных когортных исследованиях были предприняты по-

пытки найти зависимость между характером естественного течения ВИЧ-1-инфекции (быстрое или медленное прогрессирование) и определенными антигенами HLA. Связь между наличием определенных антигенов HLA и благоприятным течением инфекции прослеживалась примерно у 40% ВИЧ-1-инфицированных с длительным непрогрессирующим течением инфекции. Протективным фактором от прогрессирования ВИЧ признана гомозиготность по HLA-Bw4. У гетерозигот по локусам HLA класса I иммунодефицит развивается медленнее, чем у гомозигот (Carrington, 1999). Первое исследование Kaslow в 1996 г. показало, что у носителей HLA-B14, B27, B51, B57 и C8 инфекция прогрессирует медленнее, а у носителей HLA-A23, B37 и B49 иммунодефицит развивается быстро (Kaslow, 1996). У всех ВИЧ-1-инфицированных с HLA-B35 стадия СПИДа наступала через 8 лет после заражения. Результаты недавних исследований показали, что у половых партнеров, «не совпадающих» по HLA класса I, риск заражения ВИЧ при гетеросексуальных контактах ниже (Lockett, 2001).

Исследования *in vitro* обнаружили у носителей HLA-B57 специфичные к пептидам ВИЧ-1 ЦТЛ с ограниченной по HLA-B57 цитотоксичностью. Однако вполне возможно, что протективный эффект некоторых аллелей HLA или пептидов ВИЧ, определяющих ограниченную по HLA цитотоксичность, не обязательно найдет применение в создании профилактических вакцин. Kaul и соавт. обнаружили, что лимфоциты CD8 контактировавших с ВИЧ-1, но не заразившихся африканок и лимфоциты CD8 ВИЧ-инфицированных африканок распознавали разные эпитопы ВИЧ-1 (Kaul, 2001). Это свидетельствует о том, что эпитопы, на которые направлено действие иммунной системы во время борьбы с инфекцией, и эпитопы, необходимые для защиты от инфекции, могут не совпадать. Кроме того, индивидуальный набор антигенов HLA может влиять на приобретенный (адаптивный) иммунный ответ и развитие мутаций вируса, направленных на защиту от иммунной системы (Friedrich, 2004; Leslie, 2004). ЦТЛ, выделенные от пациентов с HLA B57 и B58, могут привести к формированию у вируса определенных мутаций в гене *gag*, позволяющих вирусу уклоняться от атаки ЦТЛ, однако эти мутации снижают репликативную способность вируса и в результате вирусная нагрузка снижается (Goepfert, 2008). Если такой штамм вируса будет передан человеку с другим набором антигенов HLA, то при отсутствии селективного воздействия иммунной системы, обусловленного ЦТЛ, вирус может мутировать обратно до исходного генотипа с восстановлением полноценной способности к репликации.

Антигены HLA класса II играют ключевую роль в формировании ВИЧ-1-специфического клеточного иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD4. Rosenberg в 1997 г. впервые обнаружил у лиц с длительным непрогрессирующим течением инфекции ВИЧ-1-специфичные лимфоциты CD4, способные к пролиферации в ответ на антигены ВИЧ. Зависимость характера течения ВИЧ-инфекции от присутствия определенных аллелей HLA класса II изучена в меньшей степени. В когортных исследованиях с участием перинатально инфицированных детей и ВИЧ-инфицированных взрослых протективный эффект обнаружен у HLA-DR13 (Keet, 1999).

Рецепторы KIR (killer cell immunoglobulin like receptors [рецепторы клеток-киллеров, содержащие иммуноглобулиноподобные домены]) представляют собой лиганды, которые связываются с антигенами HLA класса I и, действуя либо как ингибиторы, либо как активаторы, регулируют активацию НК-клеток. Обнаружены зависимости между наличием полиморфизмов генов KIR и медленным или быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции, особенно, если в анализ включали известные полиморфизмы HLA класса I (Fauci, 2005). Во время ВИЧ-1-инфекции может наблюдаться не только количественное уменьшение НК-клеток, но и снижение их цитолитической активности. Предварительные результаты исследований позволяют предположить, что при низком количестве НК-клеток ускоряется прогрессирование болезни.

В заключение следует сказать, что на сегодняшний день выявлены различные генетические полиморфизмы, оказывающие определенное влияние на течение ВИЧ-инфекции. Однако пока нет оснований для того, чтобы рекомендовать проведение генетических исследований всем ВИЧ-1-инфицированным или опираться на результаты генетических анализов при выборе тактики лечения.

3.4. ВИЧ-специфический клеточный иммунный ответ

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) способны распознавать и элиминировать инфицированные вирусом клетки. Результаты ряда исследований четко продемонстрировали, что цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в сдерживании репликации ВИЧ-1 и существенно влияют на прогрессирование болезни. Однако значимая роль этих клеток в первичной защите от инфекции пока не доказана.

По сравнению с ВИЧ-1-инфицированными, у которых количество лимфоцитов CD4 быстро снижается, у пациентов с длительным стабильным, непрогрессирующим течением болезни в избытке обнаруживаются предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичные ко многим белкам ВИЧ-1. Связь более быстрого или медленного прогрессирования инфекции с определенными аллелями HLA может объясняться различной способностью этих аллелей к представлению вирусных антигенов, от которой зависит сила иммунного ответа (см. выше).

Описаны случаи, когда через несколько лет стабильного течения ВИЧ-инфекции с выраженным Т-клеточным цитотоксическим ответом появлялись «ускользающие» от цитотоксических Т-лимфоцитов мутантные штаммы ВИЧ-1. Появление таких «ускользающих» мутантных штаммов совпадало с быстрым снижением числа лимфоцитов CD4, что свидетельствует о защитной роли цитотоксических Т-лимфоцитов (Goulder 1997).

ВИЧ-1-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты были обнаружены у контактировавших с ВИЧ, но не заразившихся людей. У ВИЧ-отрицательных гетеросексуальных половых партнеров ВИЧ-инфицированных были обнаружены цитотоксические Т-лимфоциты, специфичные к белку Nef, а у ВИЧ-отрицательных медицинских работников, уколовшихся ВИЧ-1-инфицированной иглой — специфичные к белку Env (Pinto, 1995). К сожалению, даже сильный цитотоксический ответ не защищает ВИЧ-1-инфицированных от суперинфекции другим, близким штаммом ВИЧ-1 (Altfeld, 2002).

Рост числа ВИЧ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов совпадает не только со спадом вирусемии в начальной стадии ВИЧ-1-инфекции, но также с перерывами в антиретровирусной терапии, особенно если она была начата на ранней стадии инфекции, как было обнаружено у лиц, которым проводилось структурированное прерывание терапии.

Однако до сих пор неясно, почему сильный Т-клеточный цитотоксический ответ в большинстве случаев со временем ослабевает (Pantaleo, 2004). Возможно, при появлении «ускользающих» мутантных штаммов распознанные ранее эпитопы перестают быть иммунодоминантными.

Белок Nef может подавлять экспрессию антигенов HLA класса I и тем самым препятствовать распознаванию инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. Цитотоксические Т-лимфоциты определяются в достаточном количестве у большинства ВИЧ-инфицированных, однако непонятно, почему они не способны противостоять инфекции. Интересно, что цитотоксическим Т-лимфоцитам ВИЧ-1-инфицированных присущи недостаток перфорина и незрелый фенотип по сравнению с эффекторными клетками, направленными против цитомегаловируса (Nagai, 2002), хотя их способность секретировать хемокины и цитокины не нарушается (Arrau, 2000). В другом недавно проведенном исследовании было доказано, что цитотоксическая активность ВИЧ-1-специфичных ЦТЛ связана с их способностью одновременно продуцировать интерферон- γ и ФНО α (Lichtenfeld, 2004). Поверхностные молекулы, например PD-1 (Programmed death 1 [рецептор программируемой смерти 1]) на ЦТЛ, которые появляются только на период клеточной активации, могут сохраняться при длительной антигенной стимуляции. Однако персистирующая экспрессия PD-1 может вызывать нарушение функции ЦТЛ; обратить этот эффект можно, заблокировав взаимодействие находящихся на поверхности ЦТЛ рецепторов PD-1 и находящихся на поверхности дендритных клеток лигандов PD-1L (Programmed death 1 ligand [лиганд рецептора программируемой смерти 1]) путем введения антител к PD-1. Это приводит к восстановлению функций ЦТЛ, таких как продукция цитокинов и цитотоксичность (Trautmann, 2006; Velu, 2009).

Лимфоциты CD8 также могут заражаться ВИЧ-1 (Bevan, 2004), хотя среди ВИЧ-1-специфичных Т-лимфоцитов CD8 зараженных клеток обнаружено не было. Неясно, могут ли лимфоциты CD8 на какое-то время экспрессировать молекулы CD4 и какие корецепторы хемокинов участвуют в проникновении ВИЧ-1 в эти клетки.

Пролиферация и активация ЦТЛ регулируется антиген-специфичными Т-хелперами. Начало АРТ во время острой ВИЧ-1-инфекции способствует сохранению ВИЧ-1-специфичного ответа лимфоцитов CD4, который не обнаруживается на стадии хронической инфекции (Rosenberg, 1997). ВИЧ-специфичные Т-лимфоциты CD4 в основном распознают эпитопы белков Gag и Nef (Kaufmann, 2004). ВИЧ-1 поражает в первую очередь активированные лимфоциты CD4, а поскольку ВИЧ-1-специфичные лимфоциты входят в число первых клеток, активируемых в ходе ВИЧ-1-инфекции, они становятся первыми жертвами инфекции (Douek, 2002). Поэтому пока неясно, является ли утрата ВИЧ-1-специфического цитотоксического ответа первичной (т. е. она является следствием функциональной несостоятельности самих ЦТЛ), или она вторична (как следствие нарушения регуляции со стороны специфичных Т-хелперов CD4 по причине уменьшения их количества).

В последние годы велось множество разработок лечебных вакцин, большинство из которых тестировались на макаках-резусах, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян. С помощью вакцины исследователи пытались вызвать ВИО-специфический цитотоксический иммунный ответ, который бы изменил естественное течение инфекции. Недавно Lu и соавт. опубликовали обнадеживающие результаты экспериментов на инфицированных ВИО макаках-резусах, которым вводили аутологичные дендритные клетки, обработанные инактивированным вирусом (Lu, 2003). По сравнению с контрольной группой у вакцинированных обезьян отмечено выраженное снижение вирусной нагрузки и развитие специфического гуморального и клеточного иммунного ответа. Сейчас проходит предварительное испытание вакцины в группе из 18 ВИЧ-инфицированных со стабильной вирусной нагрузкой, которые не получали антиретровирусные препараты. Этим пациентам ввели вакцину из аутологичных дендритных клеток моноцитарного происхождения, обработанных инактивированным аутологичным вирусом. В последующие 112 дней медиана снижения вирусной нагрузки составила 80%, и у 8 пациентов низкая вирусная нагрузка сохранялась более года. Параллельно были выявлены gag-специфичные лимфоциты CD8 и ВИЧ-1-специфичные лимфоциты CD4, продуцирующие интерферон- γ и ИЛ-2 (Lu, 2004). Создание лечебных вакцин на основе аутологичных дендритных клеток, по-видимому, является перспективным методом иммунотерапии, однако необходимо проведение дальнейших контролируемых клинических исследований.

Помимо цитотоксического действия на ВИЧ-1-инфицированные клетки, лимфоциты CD8, выделенные от ВИЧ-1-инфицированных, обладают выраженной гуморальной ингибиторной активностью в отношении ВИЧ-1, подавляя репликацию ВИЧ-1 в аутологичных и аллогенных культурах клеток (Walker, 1986). Несмотря на многочисленные попытки, гуморальный фактор, условно обозначенный аббревиатурой CAF (CD8 antiviral factor [противовирусный фактор лимфоцитов CD8]), пока идентифицировать не удалось. Возможно, что хотя бы отчасти гуморальная активность против ВИЧ-1 связана с хемокинами, в частности с MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES (Cocchi, 1995), ИЛ-16 (Baier, 1995), хемокином MDC (macrophage-derived chemokine [хемокин, выделяемый макрофагами]) (Pal, 1997) и дефенсинами.

3.5. Роль Т-хелперов 1-го и 2-го типа в иммунном ответе против ВИЧ

В зависимости от набора секретируемых цитокинов лимфоциты CD4 делят на Т-хелперы 1-го и 2-го типа. Т-хелперы 1-го типа вырабатывают в основном интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерферон- γ . Эти цитокины стимулируют эффекторные функции иммунной системы (цитотоксические Т-лимфоциты, НК, макрофаги). Т-хелперы 2-го типа вырабатывают преимущественно ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-5 и ИЛ-6. Эти цитокины активируют гуморальный иммунный ответ. Цитокины, вырабатываемые Т-хелперами 1-го типа, необходимы для образования пула ЦТЛ, поэтому появление ВИЧ-специфичных Т-хелперов 1-го типа рассматривают как эффективную защитную реакцию иммунной системы. Исследования *in vitro* показали, что после стимуляции вирусными антигенами *env* (gp120/gp160) и пептидами Т-лимфоциты контактировавших с ВИЧ, но не заразившихся людей секретируют ИЛ-2, а контрольные Т-лимфоциты, полученные от не контактировавших с ВИЧ лиц — нет (Clerici, 1991). Подобные результаты были получены также при исследовании Т-лимфоцитов, взятых у медицинских работников, уколотившихся инфицированной иглой, и у новорожденных, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей.

Хотя это может свидетельствовать о защитной роли Т-хелперов 1-го типа, следует учесть и другую возможность: подобный иммунный ответ мог быть вызван контактом с дефектными вирусными частицами, не способными вызывать инфекцию, и поэтому не обязательно подразумевает защиту от способного к репликации вируса.

3.6. Специфический гуморальный иммунный ответ против ВИЧ-1

Влияние специфического гуморального иммунного ответа на течение ВИЧ-инфекции изучено в меньшей степени.

В экспериментах с ВИО инъекция смеси различных нейтрализующих антител предотвращала развитие инфекции после попадания вируса на слизистую оболочку (Ferrantelli, 2004), следовательно, наличие гуморального иммунного ответа с широким спектром антител способно обеспечить защиту от заражения. Поэтому при разработке профилактической вакцины против ВИЧ следует помнить о необходимости стимуляции выработки ВИЧ-специфических антител. При уже развившейся инфекции, напротив, снижение количества В-лимфоцитов путем введения моноклональных антител к В-лимфоцитам не влияло на концентрацию вирусной РНК (ВИО) в крови обезьян (Schmitz, 2003).

Медленное прогрессирование иммунодефицита наблюдалось у пациентов с высокими титрами антител к р24 (Hogervorst, 1995), стабильными титрами нейтрализующих антител к первичным и аутологичным штаммам вируса (Montefiori, 1996) и отсутствием антител к некоторым эпитопам gp120 (Wong, 1993).

У пациентов с длительным непрогрессирующим течением инфекции часто обнаруживается широкий спектр нейтрализующих антител к ряду первичных штаммов и стабильные титры нейтрализующих антител против аутологичного штамма вируса. Пока неясно, играют ли нейтрализующие антитела защитную роль или просто отражают сохранность относительно интактной иммунной системы. К числу людей с высоким риском ВИЧ-1-инфекции — контактировавших с ВИЧ-1, но не заболевших — по определению относят лиц, у которых не определяются антитела к ВИЧ-1. Это определение подразумевает, что системный гуморальный ответ, возможно, не играет ведущей роли в защите от инфекции. У этих людей на слизистых обнаруживаются секреторные IgA к белкам ВИЧ-1, которые не выявляются обычными серологическими методами (Saha, 2001). Таким образом, защита от ВИЧ-1-инфекции может обеспечиваться местными секреторными IgA, а не циркулирующими IgG. Кроме того, получены некоторые доказательства того, что определенные антитела к ВИЧ-1 способны облегчать проникновение вируса в лимфоциты CD4.

Наличие нейтрализующих антител у ВИЧ-1-инфицированных подтверждено рядом исследований, проведенных в разное время. Однако их выработка запаздывает: к моменту появления в плазме антител к запустившим гуморальный ответ штаммам успевают возникнуть новые штаммы вируса, которые не способны связываться этими нейтрализующими антителами, хотя в плазме присутствуют и «старые» вирусы, чувствительные к выработавшимся антителам. Таким образом, гуморальный ответ напоминает игру в догонялки — часть популяции вируса постоянно ускользает от антител. Возможно, дальнейшее изучение механизмов «ускользания» вируса от гуморального ответа позволит разработать новые способы воздействия на вирус.

Несколько лет назад были предприняты попытки переливания плазмы от ВИЧ-инфицированных с ранними стадиями ВИЧ-1-инфекции ВИЧ-1-инфицированным с поздними стадиями ВИЧ-1-инфекции, однако это не привело к заметным изменениям течения болезни (Jacobson, 1998). Применение с лечебной целью нейтрализующих антител с определенной специфичностью, по-видимому, более перспективно, поскольку у нескольких пациентов с острой и хронической ВИЧ-1-инфекцией введение нейтрализующих антител после прекращения антиретровирусной терапии привело к подавлению вирусной нагрузки по крайней мере на короткое время (Trkola, 2005). Было установлено, что в антительной защите против ВИЧ-1 важную роль играют Fc-рецепторы, но не связывание комплемента (Hessel, 2007), а некоторые нейтрализующие антитела распознают участок связывания с CD4 на гликопротеине gp120 (Li, 2007).

3.7. Вакцина против ВИЧ-1?

Расширение знаний в области патофизиологии ВИЧ-1-инфекции позволяет не только совершенствовать антиретровирусную терапию, но и открывать новые перспективы в лечении ВИЧ-1-инфекции, включающие применение цитокинов (например, ИЛ-2) и лечебную вакцинацию. Однако самой важной задачей, для решения которой требуется дальнейшее изучение иммунопатогенеза ВИЧ-1-инфекции, остается создание профилактической вакцины, которую необходимо создать как можно скорее для прекращения эпидемии.

Данные о случаях опасного контакта с ВИЧ-1 без последующего заражения и наличие ВИЧ-1-инфицированных с длительным непрогрессирующим течением заболевания свидетельствуют о том, что наряду с генетической предрасположенностью ВИЧ-1-специфические защитные иммунные механизмы потенциально способны обеспечить протективный (защитный) и даже превентивный (профилактический) иммунитет. Результаты экспериментов на животных показали, что полноценная иммунная защита может быть сформирована на фоне адекватной стимуляции. У низших приматов стимуляция ВИЧ-1-специфического клеточного иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD8, приводила к улучшению течения заболевания. С другой стороны, уменьшение количества лимфоцитов CD8 у низших приматов *in vivo* с помощью моноклональных антител приводило к росту вирусной нагрузки. Введение низшим приматам иммуногенов, стимулирующих образование нейтрализующих антител, предотвращало инфицирование гомологичным штаммом вируса. Введение нейтрализующих антител неинфицированным приматам или мышам линии SCID с пересаженными человеческими клетками способно предотвратить инфицирование гомологичным штаммом ВИЧ.

Спектр направлений разработки вакцин против ВИЧ включает применение пептидов или белков ВИЧ, вирусных или бактериальных векторов, «обнаженной» ДНК, псевдовироионов или живых аттенуированных (ослабленных) штаммов ВИЧ. Дискуссия о том, какой именно протективный иммунитет должна в первую очередь формировать вакцина — гуморальный или клеточный, привела к общему мнению, что защиту обеспечивают оба звена иммунитета в равной мере.

Ингибирующее действие многих нейтрализующих антител в отношении первичных изолятов ВИЧ либо отсутствует, либо недостаточно выражено. Главная проблема кроется в высокой вариабельности вирусного гликопротеина gp120. Кроме того, эпитопы gp120 могут избыточно гликозилироваться; этот механизм позволяет вирусу по крайней мере на некоторое время «спрятать» определенные иммунодоминантные структурные домены от распознавания иммунной системой (Chen, 2005; Derdeyn, 2005). Кроме того, не получено доказательств, что иммунный ответ, опосредованный ЦТЛ, способен защитить неинфицированного человека от заражения ВИЧ. Примечательно сообщение Altfeld, опубликованное в 2002 году. В нем приводятся данные о наблюдении за ВИЧ-инфицированным пациентом, начавшим принимать АРТ во время первичной (острой) инфекции. У этого пациента сформировался хорошо выраженный иммунный ответ против ВИЧ, опосредованный ВИЧ-специфичными Т-лимфоцитами CD8 (ЦТЛ). За этим иммунным ответом велось тщательное наблюдение с проведением экспериментов *in vitro*. Сильный иммунный ответ, опосредованный ЦТЛ, оказался не способен предотвратить суперинфекцию вторым штаммом ВИЧ несмотря на наличие у вируса эпитопов, перекрестно реагирующих с ЦТЛ пациента.

Спор о том, каким образом лучше отслеживать формирование и оценивать эффективность протективного иммунного ответа, пока не окончен. Какой показатель лучше отражает степень иммунной защиты, опосредованной ЦТЛ — их цитолитическая активность или уровень продукции цитокинов *in vitro*? Как результаты тестов *in vitro* соотносятся с уровнем защиты *in vivo*? Несмотря на все предпринятые усилия, путь до создания эффективной и универсальной профилактической вакцины против ВИЧ еще очень долг и труден.

Литература

- Ahuja SK, Kulkarni H, Catano G, et al. CCL3L1-CCR5 genotype influences durability of immune recovery during antiretroviral therapy of HIV-1-infected individuals. *Nat Med* 2008; 14:413-20.
- Altfield M, Allen TM, Yu XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *Walker. Nature*. 2002; 420: 434-9.
- Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. *Lancet* 1998, 351: 1632-3.
- Apay V, Nixon DF, Donahoe SM et al. HIV-specific CD8+ T cells produce antiviral cytokines but are impaired in cytolytic function. *J Exp Med* 2000; 192: 63-75.
- Arthos J, Cicala C, Martinelli E et al. HIV-1 envelope protein binds to and signals through integrin $\alpha 4\beta 7$, the gut mucosal homing receptor for peripheral T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 301-309.
- Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. *Nature* 1995, 378: 563.
- Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. *J Exp Med* 1992, 176: 1099-106.
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71.
- Bevan MJ. Helping the CD8(+) T-cell response. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 595-602.
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12: 1365-71.
- Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 1999: 12, 28: 1748-52.
- Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997, 89: 263-73.
- Chen B, Vogan EM, Gong H, Skehel JJ, Wiley DC, Harrison SC. Structure of an unliganded simian immunodeficiency virus gp120 core. *Nature* 2005; 433: 834-41.
- Chiu YL, Soros VB, Kreisberg JF, Stopak K, Yonemoto W, Greene WC. Cellular APOBEC3G restricts HIV-1 infection in resting CD4+ T cells. *Nature* 2005; 435: 108-14. Epub 2005 Apr 13.
- Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997;387:183-8.
- Chun TW, Nickle DC, Justement JS, et al. HIV-infected individuals receiving effective antiviral therapy for extended periods of time continually replenish their viral reservoir. *J Clin Invest* 2005; 115: 3250-3255.
- Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986, 233: 343
- Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to HIV (HIV) type-1 in seronegative homosexual men with a recent sexual exposure to HIV-1. *J Infect Dis* 1992, 165: 1012-9.
- Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995, 270: 1811-5.
- Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998, 391: 397-401.
- Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. *Cell* 1998, 93: 685-92.
- Dalglish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984, 312: 763-7.
- Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restrictions of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 1996, 273: 1856-62.
- De Clercq E, Schols D. Inhibition of HIV infection by CXCR4 and CCR5 chemokine receptor antagonists. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12: Suppl 1:19-31.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996, 381: 661-6.
- Deng HK, Unutmaz D, Kewalramani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 1997, 388: 296-300.
- Dolan MJ, Kulkarni H, Camargo JF, et al. CCL3L1 and CCR5 influence cell-mediated immunity and affect HIV-AIDS pathogenesis via viral entry-independent mechanisms. *Nat Immunol* 2007; 8: 1324-36.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemo-kine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996, 85: 1149-58.
- Douek DC, Brenchley JM, Betts MR et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002; 417: 95-98.
- Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996, 381: 667-73.
- Edwards TG, Hoffman TL, Baribaud F, et al. Relationships between CD4 independence, neutralization sensitivity and exposure of a CD4-induced epitope in an HIV-1 envelope protein. *J Virol* 2001, 75:5230-9.
- Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993, 362: 359-62.
- Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005; 11: 1170-2.
- Fauci AS, Mavilio D, Kottlilil S. NK cells in HIV infection: Paradigm for protection or targets for ambush. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 835-43.
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996, 272: 872-7.
- Ferrantelli F, Rasmussen RA, Buckley KA et al. Complete protection of neonatal rhesus macaques against oral exposure to pathogenic simian-human immunodeficiency virus by human anti-HIV monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 2004; 189: 2167-2173.
- Friedrich TC, Dodds EJ, Yant LJ, et al. Reversion of CTL escape-variant immunodeficiency viruses in vivo. *Nat Med* 2004; 10: 275-81.
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220: 865-7.

- Ganesh L, Burstein E, Guha-Niyogi A et al. The gene product murr1 restricts HIV-1 replication in resting CD4+ lymphocytes. *Nature* 2003; 426: 853-857.
- Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000, 100: 575-85.
- Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli G. Zur Struktur und Funktion bei HIV. *AIFO* 1993, 5: 231.
- Goepfert PA, Lumm W, Farmer P, et al. Transmission of HIV-1 Gag immune escape mutations is associated with reduced viral load in linked recipients. *J Exp Med* 2008; 205:1009-17.
- Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat Med* 1997, 3: 212-7.
- Harari A, Rizzardi GP, Ellefsen K et al. Analysis of HIV-1 and CMV specific memory CD4 T cell responses during primary and chronic infection. *Blood* 2002; 100: 1381-1387.
- Hessell AJ, Hangartner L, Hunter M, et al. Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. *Nature* 2007; 449: 101-4.
- Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non- and slow progression in HIV type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *J Infect Dis* 1995, 171: 811-21.
- Huang J, Wang F, Argyris E, et al. Cellular microRNAs contribute to HIV-1 latency in resting primary CD4+ T lymphocytes. *Nat Med* 2007; 13:1241-7.
- Jacobson JM. Passive immunization for the treatment of HIV infection. *Mt Sinai J Med* 1998; 65: 22 – 26.
- Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996: 2: 405-11.
- Kaufmann DE, Bailey PM, Sidney J, et al. Comprehensive analysis of HIV type 1-specific CD4 responses reveals marked immunodominance of gag and nef and the presence of broadly recognized peptides. *J Virol* 2004; 78: 4463-77.
- Kaul R, Rowland-Jones SL, Kimani J, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. *Immunol Lett* 2001, 79: 3-13.
- Keet IP, Tang J, Klein MR, et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of HIV type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1999, 180: 299-309.
- Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 228-32.
- Leslie AJ, Pfafferoth KJ, Chetty P, et al. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 2004; 10: 282-9.
- Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of the noncytotoxic anti-HIV response of CD8+ T cells. *Immunol Today* 1996, 17: 217-24.
- Li Y, Migueles SA, Welcher B, et al. Broad HIV-1 neutralization mediated by CD4-binding site antibodies. *Nat Med* 2007; 13:1032-4.
- Liao F, Alkhatib G, Peden KWC, Sharma G, Berger EA, Farber JM. STRL-33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. *J Exp Med* 1997, 185: 2015-23.
- Lichterfeld M, Yu XG, Waring MT et al. HIV-1 specific cytotoxicity is preferentially mediated by a subset of CD8+ T cells producing both interferon gamma and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 2004; 104, 487-494.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996, 86: 367-77.
- Liu SL, Schacker T, Musey L, et al. Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: HIV type 1 evolution and antiviral responses. *J Virol* 1997, 71: 4284-95.
- Lockett SF, Robertson JR, Brettler RP, et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. *JAIDS* 2001; 27: 277-80.
- Lore K, Smed-Sorensen A, Vasudevan J, Mascola JR, Koup RA. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells transfer HIV-1 preferentially to antigen-specific CD4+ T cells. *J Exp Med* 2005; 201: 2023-33.
- Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004; 10: 1359-1365.
- Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003; 9: 13-14.
- Mandl JM, Barry AP, Vanderford TH et al. Divergent TLR7 and TLR9 signaling and type I interferon production distinguish pathogenic and non-pathogenic AIDS virus infections. *Nat Med* 2008; 14: 1077-1087.
- Maranon C, Desoutter JF, Hoeffel G, Cohen W, Hanau D, Hosmalin A. Dendritic cells cross-present HIV antigens from live as well as apoptotic infected CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6092-7.
- Mariani R, Chen D, Schräpfelbauer B et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. *Cell* 2003; 114: 21-31
- Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. *Nat Med* 1997, 3: 389-94.
- Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to HIV type 1 in long-term nonprogressors. *J Infect Dis* 1996, 173: 60-7.
- Neil SID, Zang T, Bieniasz. Thetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 2009; 451: 425-431.
- O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86: 1082-9.
- Pal R, Garzino-Demo A, Markham PD, et al. Inhibition of HIV-1 infection by the β -chemokine MDC. *Science* 1997, 278: 695-8.
- Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993, 362: 355-8.
- Pantaleo G, Koup RA. Correlates of immune protection in HIV-1 infection: what we know, what we don't know, what we should know. *Nat Med* 2004; 10: 806-10.
- Peter F. HIV nef: The mother of all evil? *Immunity*, 1998, 9: 433-7.
- Pinto LA, Sullivan J, Berzofsky JA, et al. Env-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV contaminated body fluids. *J Clin Invest* 1995, 96: 867-76.
- Pion M, Granelli-Piperno A, Mangeat B, et al. APOBEC3G/3F mediates intrinsic resistance of monocyte-derived dendritic cells to HIV-1 infection. *J Exp Med* 2006; 203: 2887-93.
- Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997, 278: 1447-50.

- Saha K, Zhang J, Gupta A et al. Isolation of primary HIV-1 that target CD8+ T lymphocytes using CD8 as a receptor. *Nat Med* 2001, 7: 65-72.
- Schindler M, Münch J, Kutsch O, et al. Nef-mediated suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1. *Cell* 2006; 125: 1055-67.
- Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S et al. Effect of humoral immune responses on controlling viremia during primary infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2003; 77: 2165-2173.
- Schroder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* 2002; 110: 521-9.
- Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD et al. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral vif protein. *Nature* 2002; 418: 646-650.
- Song E, Zhu P, Lee SK, et al. Antibody mediated in vivo delivery of small interfering RNAs via cell-surface receptors. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 709-17.
- Stremlau M, Owens CM, Perron MJ et al. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkey. *Nature* 2004; 427: 848-853.
- Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. *J Exp Med* 1998, 187: 949-59.
- Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006; 12: 1198-202.
- Trkola A, Kuster H, Rusert P, et al. Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat Med* 2005; 11: 615-22.
- Veazey RS, Klasse PJ, Schader SM, et al. Protection of macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion. *Nature* 2005; 438: 99-102.
- Velu V, Titanji K, Zhu B et al. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature* 2009; 458: 206-10
- Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication. *Science* 1986, 234: 1563-6.
- Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* 1998, 92: 451-62.
- Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 1998, 279: 389-93.
- Wong MT, Warren RQ, Anderson SA, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to HIV type 1 gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1 infected subjects. *J Infect Dis* 1993, 168: 1523-7.
- Wong-Staal F. HIVs and their replication. In: *Fundamental Virology*, Ed.: Fields BN, Knipe DM et al. Raven Press, Ltd., New York 1991.
- Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 1990, 61: 213-22.
- Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998, 393: 595-9.

4. Профилактическая вакцина против ВИЧ-1

Томас Гарпер

Хотя в области антиретровирусной терапии и профилактики ВИЧ-1-инфекции удалось достичь огромных успехов, остановить пандемию ВИЧ-1 можно только с помощью эффективной профилактической вакцины. Однако, несмотря на интенсивные научные исследования, проводившиеся на протяжении более двух десятилетий, эффективная профилактическая вакцина против ВИЧ-1 так и не была создана. В этой главе содержится краткий обзор текущей ситуации в области разработки вакцины против ВИЧ.

Стимуляция выработки нейтрализующих антител

Первые попытки были направлены на разработку вакцины, стимулирующей образование нейтрализующих антител, поскольку подобные вакцины против других инфекционных возбудителей, например, против вируса гепатита В, уже доказали свою эффективность. Было проведено множество исследований, в которых изучалась безопасность и эффективность вакцин, содержащих gp120, gp160, отдельные компоненты gp160 и пептиды gp160, которые должны были вызывать образование антител к белкам наружной оболочки ВИЧ-1. Эти иммуногены стимулировали продукцию типоспецифических антител, которые нейтрализовывали лабораторные штаммы ВИЧ *in vitro*, однако такие вакцины оказались не способны обеспечить образование достаточно широкого спектра антител, достаточного для нейтрализации штаммов ВИЧ-1, непосредственно выделенных от ВИЧ-инфицированных (Mascola, 1996).

Две вакцины на основе gp120 проходили испытания в двух крупных клинических исследованиях III фазы (AIDS Vax Trial [«Испытание вакцины против СПИДа»]) на здоровых добровольцах: вакцина, содержащая gp120 генетической группы В (В-Clade), полученный от штамма ВИЧ-1-MN, и gp120, полученный от штамма ВИЧ-1 рекомбинантной формы CRF01-АЕ, изучалась в исследовании VAX003-Study в Таиланде (Pitisuttithum, 2006), а вакцина, содержащая белки gp120 генетической группы В (В-Clade), выделенные от штаммов ВИЧ-1-MN и ВИЧ-1-GNE8, изучалась в исследовании VAX004-Study (США, Нидерланды; Flynn, 2005). Несмотря на индукцию антител против gp120, в обоих исследованиях вакцинация не повлияла на риск заражения ВИЧ-инфекцией. Эти и другие исследования показали, что нейтрализовать биологическую активность молекулы gp160 наружной оболочки вируса с помощью антител очень сложно. До начала присоединения gp120 к рецептору CD4 консервативные функционально важные эпитопы спрятаны в углублениях молекул gp120, дополнительно прикрыты гликановыми «щитами» и петлями с вариабельными участками (Kwong, 2002). Поэтому антителам очень сложно воспрепятствовать присоединению gp120 к рецептору CD4.

Связывание тримера gp120 с рецептором CD4 вызывает конформационные изменения петли V3, в результате которых на молекуле gp120 обнажается консервативный участок высокоаффинного связывания с корецептором. Последующее связывание с корецептором CCR5 или CXCR4 запускает структурные изменения вирусной трансмембранной молекулы gp41, необходимые для слияния наружной оболочки вируса с мембраной клетки-мишени. Антитела к петле V3 способны нейтрализовывать эти активированные участки связывания, однако они становятся доступными для антител только на короткий промежуток времени. Поэтому для эффективной нейтрализации необходимы большие концентрации антител. Кроме того, связыванию антител с участком связывания с корецептором петли V3 препятствует прикрытие этого участка тримером gp120 (Labrijn, 2003).

У ВИЧ-1-инфицированных пациентов образуются нейтрализующие антитела, однако у большинства из них они направлены против различных вариабельных участков gp120. Вследствие высокой вариабельности аминокислотных последовательностей данных участков молекулы gp120 ВИЧ-1 избегает антительного ответа путем быстрого формирования соответствующих мутаций. Поэтому у большинства пациентов образуются антитела, распознающие штамм, цир-

кулирующий в их организме, но слабо нейтрализующие штаммы ВИЧ-1, выделенные от других пациентов. Зарегистрированы единичные случаи выработки широкого спектра перекрестно реагирующих нейтрализующих антител, включавшего антитела к консервативным участкам связывания с рецептором CD4 и корцепторам на молекуле gp120 и важному домену слияния на молекуле gp41. Вакцинация путем введения рекомбинантной молекулы gp120 не вызывала образование таких антител, поскольку эпитопы петли V3 на молекуле gp120 недоступны для антител. Для повышения стимуляции образования антител к важным эпитопам петли V3 предпринимаются попытки создания соединений из молекул gp120 и CD4, имитирующих конформационные изменения в молекуле gp120 после связывания с рецептором CD4 (Kwong, 1998).

Стимуляция формирования пула ВИЧ-1-специфичных Т-лимфоцитов

После того, как попытки добиться эффективного нейтрализующего антительного ответа не увенчались успехом по причине вышеописанных трудностей, исследователи переключились на создание вакцин, стимулирующих ВИЧ-1-специфический Т-клеточный иммунный ответ. Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) играют важную роль в сдерживании ВИЧ-1-инфекции у людей (Koup, 1994; Harger, 1996b; Pantaleo, 1997), а также в сдерживании ВИО-инфекции в ВИО-моделях. Уменьшение количества лимфоцитов CD8 у ВИО-инфицированных обезьян в рамках эксперимента приводило к устранению иммунной защиты против ВИО-инфекции и сопровождалось устойчивым ростом репликации вируса (Schmitz, 1999). В отличие от нейтрализующих антител ЦТЛ не способны полностью элиминировать возбудитель из организма, поскольку они распознают только инфицированные вирусом клетки. Тем не менее, наблюдение за пулом ВИЧ-1-специфичных ЦТЛ у лиц, не заразившихся после опасного контакта с ВИЧ-1, вселяет надежду, что вакцина против ВИЧ-1 на основе Т-клеток будет способна остановить развитие ВИЧ-1-инфекции путем ограничения и ликвидации мелких очагов вирусной инфекции (Herr, 1998; Rowland-Jones, 1998). Даже если Т-клеточная вакцина не сможет воспрепятствовать заражению, остается вероятность, что она сможет повлиять на течение заболевания путем уменьшения вiremии после заражения, как это было продемонстрировано на моделях с ВИО-инфицированными обезьянами (Letvin, 2006). Вирусная нагрузка по прошествии четырех месяцев после заражения, «установочная точка» вирусной нагрузки, является одним из самых важных прогностических факторов в отношении характера течения ВИЧ-1-инфекции. Вакцина уже принесла бы клиническую пользу, если бы она привела к снижению «установочной точки» на 0,5 lg (Johnston, 2007). Кроме того, такая вакцина способствовала бы уменьшению распространения ВИЧ-1, поскольку чем ниже вирусная нагрузка, тем меньше риск передачи вируса. Оценить пользу от вакцин, которые не защищают от заражения, а только влияют на течение болезни, очень сложно, поскольку для этого необходимо наблюдать за большим количеством пациентов в течение длительного времени.

ВИЧ-1 способен ускользать от распознавания ЦТЛ путем формирования мутаций, изменяющих эпитопы для Т-клеток или участки расщепления протеосомами (Mauger, 2008). Наконец, ЦТЛ-опосредованное селективное воздействие на вирусы служит основной движущей силой образования полиморфизмов генов, кодирующих консервативные белки, таких как Gag или протеаза (Mueller, 2007). Наши собственные наблюдения за пациентами с длительно непрогрессирующим течением инфекции подтверждают важную роль качественного ЦТЛ-ответа с распознаванием консервативных эпитопов (Harger, 1996a; Wagner, 1999). Эффективная вакцина должна содержать достаточное количество высоко консервативных распознающихся ЦТЛ эпитопов с учетом индивидуальных аллелей HLA.

Ответ ЦТЛ формируется только при условии связывания вирусных белков, содержащихся в вакцине, с молекулами HLA класса I — молекулами дендритных клеток, представляющих эти пептиды цитотоксическим лимфоцитам. Это условие выполняется при применении вакцин, содержащих живые аттенуированные вирусы, например, вакцины против кори, и такая вакцина формировала эффективный иммунитет против ВИО у макак-резусов, однако живые аттенуированные вакцины против ВИЧ вряд ли будут применяться у людей по причине опасений по поводу риска развития инфекции. Вакцины, содержащие только ДНК, не обладают достаточно

сильными иммуногенными свойствами для человеческого организма, однако оказалось, что ДНК-вакцина усиливает иммуногенность вирусных векторов. Это позволило разработать методику комбинированной вакцинации, когда сначала вводят ДНК-вакцину (праймирование иммунного ответа), а затем вводят вирусные векторы (бустирование иммунного ответа). Индуцировать ЦТЛ также способны липопептиды, однако спектр эпитопов, которые можно представить ЦТЛ таким способом, ограничен.

Рекомбинантные вирусные векторы

Рекомбинантные вирусные векторы способны вызывать индукцию ЦТЛ; при этом по сравнению с применением живых аттенуированных вакцин отсутствует риск развития инфекции. В клинических исследованиях применялись несколько векторов: на основе аденовируса 5-го типа (Ad5), вируса канареечной оспы ALVAC, вируса MVA (модифицированного вируса коровьей оспы Анкара), вируса NYVAC (Gomez, 2007a+b), аденовирус-ассоциированного вируса и вируса птичьей оспы.

Досрочное прекращение двух плацебо-контролируемых клинических исследований II фазы — HVTN 502 (STEP trial; Buchbinder, 2008), и HVTN 503 (Phambili Study; www.stepstudies.com) принесло огромное разочарование. В обоих исследованиях применялись трехвалентная вакцина MRKAd5 (V520) производства компании Merck, представляющая собой смесь векторов Ad5, экспрессирующих бедки ВИЧ-1 Gag, Pol и Nef. В исследовании STEP, начавшемся в декабре 2004 года, приняли участие 3 000 добровольцев из Северной Америки, Южной Америки, Карибских островов и Австралии. Вакцина была иммуногенной и вызывала ВИЧ-1-специфический клеточный ответ, опосредованный лимфоцитами CD8, у 73% вакцинированных, а ВИЧ-1-специфический клеточный ответ, опосредованный лимфоцитами CD4, у 41% вакцинированных (McElrath, 2008). Тем не менее, исследование было прекращено досрочно, в сентябре 2007 года, по причине отсутствия эффективности вакцины. Вакцина оказалась не только не способна предотвратить заражение ВИЧ-1, но и не уменьшала «установочную точку» вирусной нагрузки у вакцинированных пациентов, впоследствии заразившихся ВИЧ-1. За весь период исследования 83 участника заразились ВИЧ. Поскольку среди них была всего одна женщина, ее данные были исключены из последующего анализа. В группе вакцинированных было больше случаев заражения ВИЧ-1 (40 случаев среди 914 участников исследования), чем в группе плацебо (33 случая среди 922 участников исследования), хотя разница оказалась статистически незначимой. Примечательно, что среди участников, у которых на момент включения в исследование были высокие титры нейтрализующих антител (>200), доля заразившихся была больше в группе вакцинированных (21 случай инфицирования), чем в группе плацебо (9 случаев). Напротив, среди участников с низкими (<200) или не определяющимися титрами нейтрализующих антител доли заразившихся были сопоставимы (28 случаев инфицирования среди вакцинированных и 24 случая в группе плацебо). Испытание Phambili в Южной Америке также было досрочно прекращено по причине возможного риска применения вакцины MRKAd5 у участников с выраженным иммунным ответом против аденовируса 5-го типа.

Исследование STEP позволило сформулировать ряд важных вопросов, ответы на которые можно получить только в ходе дальнейших обследований инфицировавшихся участников исследования и исследований штаммов ВИЧ-1, которыми они заразились. Результаты исследования STEP не указывают на невозможность создания вакцины против ВИЧ, а только свидетельствуют о том, что использовавшийся при создании вакцины вектор не способен вызвать защитный иммунный ответ. Повышение риска заражения только у лиц с высокими титрами антител к вектору свидетельствует об отсутствии общего риска негативных последствий иммунизации против ВИЧ-1, но указывает на важность наличия иммунитета к вектору. Оптимальное праймирование иммунного ответа вакциной, по-видимому, является ключевым фактором, определяющим ее эффективность. Поэтому необходимы дальнейшие научные исследования для достижения более глубокого понимания механизмов иммунологической защиты от ВИЧ-1.

В отличие от результатов исследования STEP, недавно объявленные (www.iavireport.org), но еще не опубликованные результаты исследования RV144, в котором участвовали более 16 000 доб-

ровольцев из Таиланда, свидетельствуют об умеренном защитном эффекте (со статистически значимым снижением частоты заражения ВИЧ-1 примерно на 31%) вакцины производства Sanoofi Pasteur на основе вируса канареечной оспы ALVAC-HIV (vCP1521), экспрессирующей белки Gag и протеазу ВИЧ-1 подтипа В и оболочечные белки ВИЧ-1 подтипа Е, в комбинации с вакциной AIDSVAX В/Е с белками gp120 (MN gp120/ВИЧ-1 плюс A244 gp120/ВИЧ-1). За трехлетний период наблюдения среди 8198 участников, получавших плацебо, было зарегистрировано 74 случая заражения ВИЧ-1, а среди другой половины участников, получивших четыре дозы вакцины ALVAC-HIV и две дозы вакцины AIDSVAX В/Е на основе гликопротеинов gp120 в течение 6 месяцев, был зарегистрирован 51 случай инфицирования ВИЧ-1. Вакцина не влияла на уровень «установочной точки» вирусной нагрузки у инфицировавшихся несмотря на вакцинацию. По этой причине было выдвинуто предположение, что защитный эффект вакцины, возможно, обусловлен не индукцией клеточного ответа, опосредованного лимфоцитами CD8, а антительным ответом, обусловленным env-экспрессирующей вакциной ALVAC и молекулами gp120, содержащимися в вакцине AIDSVAX В/Е.

Перспективный подход к созданию более эффективных вакцин против ВИЧ-1 состоит в проведении лечебной вакцинации ВИЧ-1-инфицированных, получающих антиретровирусную терапию, с последующей временной отменой АРТ (Harrer, 2005). Изучение способности вакцин подавлять репликацию ВИЧ-1 на фоне прерывания антиретровирусного лечения представляется эффективным способом выявления вакцин, которые, возможно, также будут обеспечивать достаточную профилактическую защиту от заражения ВИЧ.

Литература

- Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, DW Fitzgerald, Mogg R, Li D, Gilbert PB, Lama JR, Marmor M, del Rio C, McElrath MJ, Casimiro DR, Gottesdiener KM, Chodakewitz JA, Corey L, Robertson MN and the Step Study Protocol Team. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61591-3/fulltext-fn1#fn1](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61591-3/fulltext-fn1#fn1)
- Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet* 2008; 372: 1881 – 1893.
- Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, Para MF. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 191:654-65.
- Gomez CE, Najera JL, Jimenez EP, et al. Head-to-head comparison on the immunogenicity of two HIV/AIDS vaccine candidates based on the attenuated poxvirus strains MVA and NYVAC co-expressing in a single locus the HIV-1BX08 gp120 and HIV-1(III)B Gag-Pol-Nef proteins of clade B. *Vaccine* 2007a; 25:2863-85.
- Gomez CE, Najera JL, Jimenez V, et al. Generation and immunogenicity of novel HIV/AIDS vaccine candidates targeting HIV-1 Env/Gag-Pol-Nef antigens of clade C. *Vaccine* 2007b; 25:1969-92.
- Harrer E, Bauerle M, Ferstl B, et al. Therapeutic vaccination of HIV-1-infected patients on HAART with a recombinant HIV-1 nef-expressing MVA: safety, immunogenicity and influence on viral load during treatment interruption. *Antivir Ther* 2005; 10:285-300
- Harrer T, Harrer E, Kalams SA, et al. Cytotoxic T lymphocytes in asymptomatic long-term nonprogressing HIV-1 infection. Breadth and specificity of the response and relation to in vivo viral quasispecies in a person with prolonged infection and low viral load. *J Immunol* 1996a; 156:2616-23.
- Harrer T, Harrer E, Kalams SA, et al. Strong cytotoxic T cell and weak neutralizing antibody responses in a subset of persons with stable nonprogressing HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996b; 12:585-92.
- Herr W, Protzer U, Lohse AW, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde KH, Wölfel T. Quantification of CD8+ T lymphocytes responsive to human immunodeficiency virus (HIV) peptide antigens in HIV-infected patients and seronegative persons at high risk for recent HIV exposure. *JID* 1998; 178:260-265.
- Johnston MI, Fauci AS. An HIV vaccine-evolving concepts. *NEJM* 2007; 356:2073-81.
- Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650-4655.
- Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, et al. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature* 2002; 420:678-82.
- Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998; 393:648-59.
- Labrijn AF, Poignard P, Raja A, et al. Access of antibody molecules to the conserved coreceptor binding site on glycoprotein gp120 is sterically restricted on primary human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2003; 77:10557-65.
- Letvin NL, Mascola JR, Sun Y, et al. Preserved CD4+ central memory T cells and survival in vaccinated SIV-challenged monkeys. *Science* 2006; 312:1530-3.
- Mascola JR, Snyder SW, Weislow OS, et al. Immunization with envelope subunit vaccine products elicits neutralizing antibodies against laboratory-adapted but not primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1996; 173:340-8.
- Maurer K, Harrer EG, Goldwisch A, Eismann K, Bergmann S., Schmitt-Haendle M, Spriewald B, Mueller SM, Harrer T. Role of CTL-mediated immune selection in a dominant HLA-B8-restricted CTL epitope in Nef. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(2):133-141.
- McElrath MJ, de Rosa SC, Moodie Z, Dubey S, Kierstead L, Janes H, Defawe OD, Carter DK, Hural J, Akondy R, Buchbinder SO, Robertson MN, Mehrotra DV, Self SG, Corey L, Shiver JW, Casimiro DR, the Step Study Protocol Team. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case—cohort analysis. *Lancet* 2008; 372 : 1894 – 1905.

Mueller SM, Schaetz B, Eismann K, et al. Dual selection pressure by drugs and HLA class I-restricted immune responses on HIV-1 protease. *J Virol* 2007; 3:3.

Pantaleo G, Demarest JF, Schacker T, et al. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *PNAS* 1997; 94:254-258.

Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2006; 194:1661-71.

Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999; 283:857-60.

Wagner R, Leschonsky B, Harrer E, et al. Molecular and functional analysis of a conserved CTL epitope in HIV-1 p24 recognized from a long-term nonprogressor: constraints on immune escape associated with targeting a sequence essential for viral replication. *J Immunol* 1999; 162:3727-34.

5. Острая стадия ВИЧ-1-инфекции

Хендрик Стрик и Маркус Альтфельд

Введение

В 40–90% случаев острая стадия ВИЧ-1-инфекции протекает с преходящей симптоматикой. Для этой стадии характерны высокие уровни репликации ВИЧ-1 и интенсивный вирус-специфический иммунный ответ. В ситуации, когда ежедневно во всем мире регистрируется 14 000 новых случаев ВИЧ-1-инфекции, крайне важно исключать ее у пациентов с лихорадкой неясного происхождения, макулопапулезной сыпью или лимфаденопатией.

ВИЧ-1-инфекция в острой стадии в большинстве случаев не диагностируется, поскольку ее проявления обычно приписываются другой вирусной инфекции (например, гриппу), а специфические антитела к ВИЧ-1 на этой стадии еще не определяются. В этих обстоятельствах диагностика ВИЧ-1-инфекции возможна только при высокой настороженности врача к клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции, который должен проводить целенаправленный сбор анамнеза с выяснением факторов риска заражения ВИЧ и вероятности заражения в недавнем прошлом с последующим проведением лабораторных анализов, подтверждающих диагноз ВИЧ-1-инфекции (обнаружение РНК ВИЧ или антигена p24 при отсутствии ВИЧ-1 антител).

Точная диагностика ВИЧ-1-инфекции на ранней стадии особенно важна, поскольку доля случаев заражения ВИЧ половым путем от ВИЧ-инфицированного партнера в острой стадии ВИЧ-1-инфекции составляет приблизительно 50% (Brenner, 2007). В то время как с помощью филогенетического анализа стало возможным отслеживать передачу штаммов ВИЧ-1 от пациентов с первичной ВИЧ-1-инфекцией, приводящую к быстрому формированию групп (кластеров) пациентов, инфицированных генетически сходными штаммами ВИЧ-1, «каталитический» эффект острой ВИЧ-инфекции на течение пандемии ВИЧ-1 можно предотвратить с помощью ранней диагностики и, возможно, антиретровирусной терапии. Сейчас специалисты еще не пришли к единому мнению о том, способна ли антиретровирусная терапия, начатая на ранней стадии, сохранить специфические функции иммунной системы, однако не исключено, что эта стратегия может улучшить долгосрочные результаты лечения ВИЧ-1-инфицированных (см. ниже).

Иммунологические и вирусологические изменения в острой стадии ВИЧ-инфекции

Заражение ВИЧ-1 в основном происходит при контакте ВИЧ со слизистыми оболочками, за которым следует репликация вируса в лимфоидных фолликулах подслизистого слоя и ближайших лимфоузлах с последующим развитием системной инфекции. В отсутствие адаптивного (приобретенного) иммунного ответа количество вирусных частиц возрастает экспоненциально, достигая уровня более чем 100 млн копий РНК ВИЧ-1 в 1 мл. Предполагается, что во время начального цикла репликации вируса происходят важные патогенетические процессы. К ним относятся образование резервуаров («хранилищ») вируса в тканях, разрушение лимфоцитов CD4, в частности, в лимфоидной ткани кишечника. Обычно очень высокая вирусемия бывает непродолжительной, что указывает на способность организма к выработке иммунного ответа, подавляющего репликацию вируса. В течение нескольких недель уровень вирусемии снижается на несколько порядков, достигая так называемой «установочной точки». Величина «установочной точки» после завершения острой стадии служит важным прогностическим фактором в отношении скорости дальнейшего прогрессирования инфекции (Mellors, 1995, 2007). Поэтому крайне важно досконально изучить иммунные реакции на начальной стадии ВИЧ-1-инфекции, поскольку именно они обеспечивают первичное подавление репликации вируса.

В отличие от гепатитов В и С, репликация ВИЧ-1 в острой стадии сопровождается мощной активацией цитокинового каскада; пик уровней некоторых цитокинов, медиаторов врожденного иммунного ответа, продуцируемых наиболее быстро, наблюдается уже на 7-й день после пер-

вого обнаружения вiremии в плазме крови, а уровень многих других цитокинов начинает повышаться по мере роста вирусной нагрузки до пиковой величины. Некоторые цитокины/хемокины, вырабатываемые в острую фазу ВИЧ-1-инфекции, возможно, способствуют подавлению репликации ВИЧ-1, но в тоже время чрезмерный цитокиновый ответ, по-видимому, вносит определенный вклад в нарушение иммунного ответа на ранней стадии инфекции с долгосрочными неблагоприятными последствиями (Stacey, 2009). Кроме того, в острой стадии происходит специфическая активация и экспансия натуральных киллеров (Alter, 2007), а также существенные изменения в популяции В-лимфоцитов.

На репликацию вируса в острой стадии и величину «установочной точки» влияют несколько факторов. К ним относятся жизнеспособность вируса, генетические особенности организма и иммунный ответ. В то время как у передающихся при заражении/первоначальных штаммов открытые рамки считывания основного гена интактны и геном кодирует вирионы с нормальной способностью к репликации (Salazar-Gonzalez, 2009), у вирусов в организме пациентов с длительно непрогрессирующим течением заболевания («элитных контроллеров») кодируемый геном *env* белок наружной оболочки обеспечивает менее эффективное проникновение вируса в клетку по сравнению с белком наружной оболочки вирусов в организме пациентов с прогрессирующим течением заболевания («хронических прогрессоров») (Troyer, 2009). Примечательно, что в острой стадии ВИЧ-инфекции фенотипические свойства белков наружной оболочки промежуточные и мало отличаются от свойств белков наружной оболочки вирусов, выделенных от пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Эти результаты позволяют предположить, что снижение жизнеспособности вируса, обусловленное изменениями свойств белков наружной оболочки, происходит достаточно рано, и способствует подавлению репликации вируса у пациентов с длительно непрогрессирующим течением заболевания.

Нейтрализующие *антитела* к ВИЧ-1 редко обнаруживаются на стадии первичной ВИЧ-1-инфекции и, следовательно, не играют существенной роли в подавлении репликации ВИЧ-1 на начальной стадии. По результатам ряда исследований была установлена важная роль ВИЧ-1-специфического клеточного ответа в подавлении вирусной репликации в острой стадии ВИЧ-1-инфекции. На этой стадии была описана интенсивная олигоклональная экспансия (размножение) *лимфоцитов CD8* (Pantaleo, 1994), при этом появление ВИЧ-1-специфических лимфоцитов CD8 совпало по времени с начальным спадом вiremии (Coop, 1994; Vogtow, 1994). Эти лимфоциты CD8 способны уничтожать ВИЧ-1-инфицированные клетки напрямую путем опосредованного HLA класса I цитолиза или посредством вырабатываемых ими цитокинов, хемокинов и других растворимых факторов, которые препятствуют образованию новых вирусных частиц (Yang, 1997). Доказательства биологической значимости ВИЧ-1-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 (ЦТЛ) в острой стадии ВИЧ-инфекции была получены в двух недавних исследованиях *in vivo*, в которых было продемонстрировано резкое повышение концентрации вируса иммунодефицита обезьян (ВИО) и ускорение прогрессирования инфекции у макак после искусственного снижения количества лимфоцитов CD8 (Schmitz 1999, Jin 1999). О противовирусном действии ВИЧ-1-специфических лимфоцитов CD8 во время острой фазы инфекции свидетельствует также быстрая селекция штаммов вируса с мутациями эпитопов для рецептора CD8, которые обнаруживаются уже через несколько недель после заражения (Price, 1997). В ходе недавно проведенного когортного исследования с участием более 420 ВИЧ-инфицированных, в котором оценивалось влияние раннего ВИЧ-1-специфического клеточного ответа, опосредованного лимфоцитами CD8, на величину «установочной точки» вирусной нагрузки, была установлена связь между развитием мощного иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD8, на стадии первичной (острой) ВИЧ-1-инфекции и более низкими значениями «установочной точки» вирусной нагрузки (Streeck, 2009). Кроме того, проведенное у трех пациентов исследование иммунного ответа лимфоцитов CD8 против аутологичных белков, выделенных от циркулирующих в организме этих пациентов вирусов, позволило предположить, что во время острой инфекции протекает больше иммунных реакций с участием лимфоцитов CD8, пока не поддающихся выявлению, вклад каждой из которых в подавление вирусной нагрузки на начальной стадии составляет до 15% (Goonetilleke, 2009).

Многие реакции клеточного иммунитета на ранней стадии ВИЧ-1-инфекции с участием лимфоцитов CD8 ограничены аллелями HLA класса I, например, аллелями HLA-B57 или B27, которые, как было установлено ранее, связаны с более медленным прогрессированием заболевания. Кроме того, эти ограниченные HLA реакции преимущественно направлены против эпитопов p24/Gag, кодирующихся в пределах короткого высококонсервативного участка гена (Streeck, 2007). Этот участок кодирует белки капсида ВИЧ-1, которые, как было установлено, необходимы для стабильности вириона (Schneidewind, 2007). Сохранение силы раннего иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD8, замедляет прогрессирование заболевания (Streeck, 2009); возможно, это связано с присутствием ВИЧ-1-специфических лимфоцитов CD4 (Т-хелперов) и ролью в праймировании ЦТЛ. Во время острой ВИЧ-1-инфекции количество лимфоцитов CD4 падает, иногда до величин, не способных обеспечить защиту от оппортунистических инфекций (Gupta, 1993; Vento, 1993). Хотя после завершения стадии острой инфекции количество лимфоцитов CD4 начинает расти, оно редко достигает исходного уровня без антиретровирусной терапии. Помимо снижения количества лимфоцитов CD4, для ВИЧ-1-инфекции типичны качественные нарушения функции лимфоцитов, возможно, их следует рассматривать как основной элемент иммунопатогенеза ВИЧ-1-инфекции. Нарушение функции ВИЧ-1-специфических лимфоцитов CD4 возникает на стадии острой ВИЧ-1-инфекции очень рано (Rosenberg, 1997; Lichterfeld, 2004), возможно, это обусловлено тем, что ВИЧ-1 преимущественно инфицирует вирус-специфические лимфоциты CD4 (Douek, 2002). Нарушение функции лимфоцитов CD4 приводит к нарушению ответа на другие уже встречавшиеся антигены, а также на новые антигены (Lange, 2003). Нарушение функции ВИЧ-1-специфических лимфоцитов CD4 (Т-хелперов) влечет за собой нарушение функции ВИЧ-1-специфических лимфоцитов CD8 (Lichterfeld, 2004).

Роль Т-лимфоцитов CD4 (Т-хелперов) в иммунном ответе против ВИЧ-1 пока полностью не установлена. Недавно были опубликованы сообщения об ускользании ВИЧ-1 от взаимодействия со специфическими рецепторами лимфоцитов CD4 во время острой ВИЧ-1-инфекции (Rychert, 2009; Jones, 2009). Однако, поскольку лимфоциты CD4 действуют на вирусы косвенно, влияя на эффекторные клетки, точный вклад этих клеток оценить сложно. Первые исследования, проведенные на мышах, зараженных вирусом лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ-модель), позволили установить, что сила и длительность ответа со стороны клеток памяти CD8 зависит от наличия ответа со стороны лимфоцитов CD4 (Janssen, 2003; Williams, 2006). Тем не менее, пока неизвестно, какие сигналы со стороны лимфоцитов CD4 необходимы для образования и поддержания эффективного иммунного ответа, опосредованного ВИЧ-1-специфическими лимфоцитами CD8. Отсутствие лимфоцитов CD4 (Т-хелперов) и хроническая антигенная стимуляция считаются основными причинами функциональной недостаточности иммунного ответа со стороны лимфоцитов CD8, которая возникает вскоре после завершения ранней стадии инфекции. При функциональной недостаточности, которая связана с нарушением иерархической регуляции и включает недостаточность секреции интерлейкина-2 (ИЛ-2), утрату цитолитической активности до полного истощения и анергию, ВИЧ-1-специфические лимфоциты CD8 экспрессируют на своей поверхности ингибиторные молекулы, в том числе PD-1 (programmed death-1 [рецептор программируемой смерти 1]), CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 [антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов]) или LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3 [фактор активации лимфоцитов 3]) (Day, 2006; Trautmann, 2006; Kaufmann, 2007; Blackburn, 2009). Идентификация этих рецепторов, возможно, поможет создать иммунотерапевтические препараты, усиливающие функцию ВИЧ-1-специфических лимфоцитов CD8.

Помимо особенностей иммунного ответа, на восприимчивость к заражению ВИЧ-1 и скорость прогрессирования ВИЧ-1-инфекции существенно влияют генетические особенности организма. Самая важная из них — делеция в гене, кодирующем главный корецептор ВИЧ на лимфоцитах CD4 — хемокиновый рецептор CCR5 (Samson, 1996). У лиц, гомозиготных по делеции 32 пар оснований (CCR5delta32), на поверхности клеток нет рецептора CCR5, поэтому они могут заразиться только штаммами ВИЧ, которые используют другие корецепторы, например CXCR4. Итак, несмотря на то, что лица, гомозиготные по мутации CCR5delta32, в значительной степени невосприимчивы к заражению ВИЧ-1 (Samson, 1996), среди них все же были зарегистрированы случаи инфицирования штаммами ВИЧ-1, использующими рецептор CXCR4

(O'Brien, 1997; Biti, 1997). У лиц, гетерозиготных по этой делеции, для ВИЧ-инфекции характерны более низкая величина «установочной точки» и более медленное прогрессирование (стадия СПИДа наступает значительно позже). Кроме того, низкий уровень «установочной точки» вирусной нагрузки и медленная скорость прогрессирования инфекции наблюдаются у лиц с определенными аллелями HLA класса I, в частности, аллелями HLA-B27 и B57 (O'Brien, 2001; Kaslow, 1996). По данным исследований, у лиц, экспрессирующих HLA-B57, значительно реже развиваются клинические проявления острой ВИЧ-инфекции и достигается более эффективное подавление репликации ВИЧ после острой стадии (Altfeld, 2003). Также был выявлен ряд генетических полиморфизмов, возможно, влияющих на скорость прогрессирования ВИЧ-1-инфекции. Необходимо подчеркнуть, что грань между патологической активацией иммунной системы и полезными иммунными реакциями не установлена; сейчас ведутся научные исследования в этой области. Например, было показано, что полиморфизмы промоторного участка гена ИЛ-10, с одной стороны, напрямую ингибируют репликацию ВИЧ, а с другой стороны, способствуют персистенции вируса, подавляя эффекторный иммунный ответ (Naicker, 2009). Эти данные свидетельствуют о том, что клинические проявления острой ВИЧ-1-инфекции, величина «установочной точки» вирусной нагрузки и скорость прогрессирования заболевания могут зависеть от генетических особенностей ВИЧ-инфицированного.

Клинические проявления

После инкубационного периода, который длится от нескольких дней до нескольких недель, в большинстве случаев развивается острое заболевание с клиническими проявлениями, похожими на симптомы гриппа. Острая ВИЧ-1-инфекция может протекать по-разному. Отмечено, что чем тяжелее ее симптомы и чем дольше они сохраняются, тем быстрее развивается СПИД (Vanhems, 1998; Pedersen, 1989; Keet, 1993). Впервые клинические проявления острой ВИЧ-1-инфекции были описаны в 1985 году как мононуклеозоподобный синдром (Соорег, 1985). Самые частые симптомы — лихорадка, макулопапулезная сыпь, язвы на слизистой оболочке полости рта, лимфаденопатия, артралгия, фарингит, недомогание, потеря веса, асептический менингит и миалгия (см. таблицу 5.1) (Kahn 1998). В исследовании Hecht и соавт. (Hecht, 2002) наиболее чувствительными клиническими критериями острой ВИЧ-1-инфекции оказались лихорадка (80%) и недомогание (68%), а наиболее специфичными — потеря веса (86%) и язвы слизистой оболочки полости рта (85%). В этом же исследовании наибольшая прогностическая ценность положительного результата (наличия острой ВИЧ-1-инфекции) была у лихорадки и сыпи (особенно при их сочетании), язвы слизистой оболочки полости рта и фарингит обладали несколько меньшей прогностической ценностью. В исследовании Дааг и соавт. наибольшей прогностической ценностью обладали лихорадка, сыпь, миалгии, артралгии и ночные поты (Дааг, 2001).

Таблица 5.1. Основные симптомы острой ВИЧ-1-инфекции (Hecht, 2002)

Симптомы	Частота	ОШ (95%-ый ДИ)
Лихорадка	80%	5,2 (2,3–11,7)
Сыпь	51%	4,8 (2,4–9,8)
Язвы в полости рта	37%	3,1 (1,5–6,6)
Артралгии	54%	2,6 (1,3–5,1)
Фарингит	44%	2,6 (1,3–5,1)
Потеря аппетита	54%	2,5 (1,2–4,8)
Потеря веса > 2,5 кг	32%	2,8 (1,3–6,0)
Недомогание	68%	2,2 (1,1–4,5)
Миалгии	49%	2,1 (1,1–4,2)
Лихорадка и сыпь	46%	8,3 (3,6–19,3)

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

Симптоматический период острой ВИЧ-1-инфекции обычно продолжается 7–10 дней, реже — более 14 дней. Из-за неспецифичности симптомов диагностика ВИЧ-инфекции на этой стадии представляет собой крайне трудную задачу, в решении которой помогает целенаправленный сбор анамнеза с выяснением факторов риска заражения ВИЧ-1 и вероятности заражения в недавнем прошлом.

Диагностика

В настоящее время выпускаются четыре разных тест-системы для диагностики ВИЧ-инфекции, однако все они обладают ограниченной чувствительностью в отношении выявления острой ВИЧ-1-инфекции. Для того чтобы правильно интерпретировать положительный или отрицательный результат теста при наличии (или отсутствии) симптомов острой ВИЧ-1-инфекции, важно знать о различиях в чувствительности этих тест-систем.

ИФА-тест-системы 1-го и 2-го поколения способны выявлять ВИЧ-1-инфекцию с высокими чувствительностью и специфичностью, но только после ВИЧ-1-сероконверсии, поскольку для положительного результата необходимо присутствие в крови достаточного титра антител класса IgG к белку p24 ВИЧ-1. ИФА-тест-системы 3-го поколения способны обнаруживать антитела к ВИЧ-1 класса IgM и, следовательно, могут выявлять ВИЧ-инфекцию на более раннем сроке, чем тест-системы 1-го и 2-го поколения (Hecht, 2002). Недавно разработанная ИФА-тест-система 4-го поколения обнаруживает антиген p24 и антитела к p24, и поэтому способна выявлять ВИЧ-1-инфекцию до сероконверсии (Лу, 2007). Однако, хотя эта тест-система способна выявлять ВИЧ-1-инфекцию на намного более раннем сроке, чем все предыдущие тест-системы, у нее есть второе «диагностическое окно» — тест-система дает ложноотрицательный результат, если в крови пациента уровни антигена p24 и антител к p24 одинаковы. Наиболее обоснованным диагнозом острой ВИЧ-1-инфекции будет при обнаружении репликации ВИЧ-1 при отсутствии антител к ВИЧ-1 (стадия до сероконверсии). Из этого следует, что наиболее чувствительный метод диагностики острой ВИЧ-1-инфекции — выявление РНК ВИЧ-1 в плазме крови.

В исследовании, проведенном Hecht, сравнивались разные методики обнаружения РНК ВИЧ-1 (метод разветвленных ДНК, ПЦР и GenProbe [метод амплификации посредством транскрипции]). Все эти методики обладают 100% чувствительностью, однако иногда (в 2–5% случаев) дают ложноположительные результаты (Hecht, 2002). В большинстве случаев ложноположительные результаты показывали концентрацию РНК ВИЧ-1 менее 2000 копий/мл, что намного ниже типичных для этой стадии ВИЧ-1-инфекции показателей вирусной нагрузки (по результатам наших собственных исследований, средняя концентрация РНК ВИЧ-1 в периоде острой ВИЧ-инфекции составляет 13×10^6 копий/мл, а диапазон — 0,25–95,5 $\times 10^6$ копий/мл). Во всех случаях получения ложноположительного результата при повторном определении РНК ВИЧ-1 в том же образце плазмы тем же методом были получены отрицательные результаты. Таким образом, чувствительность и специфичность двукратного определения РНК ВИЧ-1 в одном образце составляют 100%. В то же время чувствительность определения антигена p24 составляет лишь 79%, а специфичность — 99,5–99,96%. Диагноз острой ВИЧ-1-инфекции необходимо подтвердить через несколько недель при помощи положительного результата анализа на антитела к ВИЧ (обнаружения сероконверсии).

Во время острой стадии ВИЧ-1-инфекции нередко отмечается выраженное снижение количества лимфоцитов CD4, которое впоследствии возрастает, но, как правило, не достигает исходного уровня. Напротив, количество лимфоцитов CD8 на начальной стадии инфекции возрастает, поэтому отношение количества лимфоцитов CD4/CD8 может стать < 1. Дифференциальный диагноз следует проводить прежде всего с инфекционным мононуклеозом. Кроме того, необходимо исключить гепатит, грипп, токсоплазмоз, сифилис и побочные эффекты лекарственных препаратов.

В заключение следует отметить, что в диагностике острой ВИЧ-1-инфекции наиболее важно включать ее в дифференциальный диагноз. Предположение о наличии у пациента острой ВИЧ-

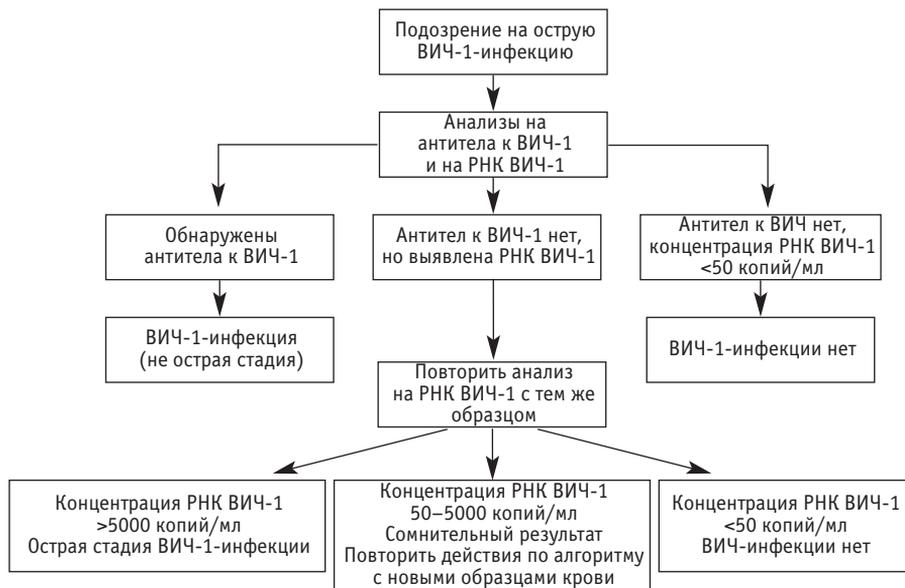


Рис. 5.1. Алгоритм диагностики острой ВИЧ-1-инфекции

1-инфекции влечет за собой выполнение анализа на антитела к ВИЧ-1 и, при необходимости, определение вирусной нагрузки, как показано на рис. 5.1 (источник: Necht, 2002, с изменениями).

Лечение

Цели проведения антиретровирусной терапии во время острой ВИЧ-1-инфекции — сократить симптоматический период заболевания, уменьшить количество зараженных клеток, сохранить ВИЧ-1-специфический иммунный ответ и, возможно, снизить «установочную точку» вирусной нагрузки на длительное время. В проведенных недавно нескольких исследованиях было показано, что антиретровирусная терапия, назначенная в острой стадии ВИЧ-1-инфекции, позволяет добиться длительного снижения вирусной нагрузки, сохранить и даже увеличить количество ВИЧ-1-специфических Т-хелперов и сохранить высокую гомогенность популяции вируса.

Результаты первых исследований с участием пациентов, получавших антиретровирусную терапию во время острой ВИЧ-1-инфекции с последующим плановым прерыванием АРТ, показали, что у них может усиливаться ВИЧ-1-специфический иммунный ответ (Rosenberg, 2000; Vogel, 2006). У большинства пациентов через некоторое время АРТ была отменена на фоне подавления репликации вируса, при этом низкая вирусная нагрузка сохранялась еще в течение некоторого времени. У некоторых пациентов концентрация РНК ВИЧ сохранялась на уровне <5000 копий/мл в течение более 3 лет. Однако у большинства пациентов в одном исследовании (Kaufmann, 2004), а также в других исследованиях, в которых оценивалась динамика вирусной нагрузки после антиретровирусного лечения первичной инфекции (Markowitz, 1999), со временем наблюдался рост вирусной нагрузки, что требовало возобновления антиретровирусной терапии.

Отдаленная клиническая польза раннего начала антиретровирусной терапии пока не доказана. Кроме того, не установлена продолжительность периода от начала острой ВИЧ-1-инфекции, в течение которого начало антиретровирусной терапии позволяет добиться иммунологического, вирусологического и клинического успеха. До тех пор, пока ответы на эти вопросы не найдены,

лечение пациентов с острой ВИЧ-1-инфекцией должно проводиться в рамках контролируемых клинических исследований (DHHS, 2008). Если включение в клиническое исследование не представляется возможным, с пациентом следует обсудить возможность начала АРТ и предложить стандартную схему терапии первого ряда. Во время консультирования перед началом антиретровирусной терапии следует четко разъяснить пациенту, что польза раннего начала антиретровирусного лечения пока не доказана, рассказать о возможных неблагоприятных последствиях антиретровирусной терапии и ее последующего прерывания (в том числе о побочных эффектах АРТ, о риске формирования вирусной резистентности, о риске развития острого ретровирусного синдрома во время подъема вирусной нагрузки), а также о риске передачи ВИЧ-1 и суперинфекции в периоде прерывания терапии.

Литература

- Alter G, Martin MP, Teigen T, et al. Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes. *J Exp Med* 2007, 204:3027-3036.
- Altfeld M, Kalife ET, Qi Y, et al. HLA alleles associated with delayed progression to AIDS contribute strongly to the initial CD8(+) T cell response against HIV-1. *PLoS Med* 2006, 3:e403.
- Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, et al. Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS*. 2003, 17:2581-91.
- Biti R, Ffrench R, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nat Med* 1997,3:252-253.
- Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1994, 68:6103-6110.
- Blackburn, S.D., H. Shin, W.N. Haining, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol* 2009, 10:29-37.
- Brenner BG, Roger M, Routy JP, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007, 195:951-959.
- Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985,1:537-540.
- Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001,134:25-29.
- Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006, 443:350-354.
- Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002, 417:95-98.
- Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, Ferrari G, et al. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med*.2009, 206:1253-72.
- Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N Engl J Med* 1993,328:288-289.
- Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002,16:1119-1129.
- Janssen EM, Lemmens EE, Wolfe T, et al. CD4+ T cells are required for secondary expansion and memory in CD8+ T lymphocytes. *Nature* 2003, 421:852-856.
- Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettice A, Blanchard J, et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med* 1999,189:991-998
- Jones, R.B., Yue, F.Y., Gu, X.X et al. Human immunodeficiency virus type 1 escapes from interleukin-2-producing CD4+ T-cell responses without high-frequency fixation of mutations. *J Virol* 2009 83, 8722-8732
- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *NEJM* 1998, 339:33-39
- Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996, 2:405-411.
- Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfeld M, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *Plos Med* 2004, 1:e36.
- Kaufmann DE, Kavanagh DG, Pereyra F, et al. Upregulation of CTLA-4 by HIV-specific CD4+ T cells correlates with disease progression and defines a reversible immune dysfunction. *Nat Immunol* 2007 8:1246-54.
- Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993,7:51-57.
- Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994,68:4650-4655.
- Lange CG, Lederman MM, Medvik K, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2003,17:2015-2023.
- Lichterfeld M, Kaufmann DE, Yu XG, et al. Loss of HIV-1-specific CD8+ T cell proliferation after acute HIV-1 infection and restoration by vaccine-induced HIV-1-specific CD4+ T cells. *J Exp Med* 2004, 200:701-12.
- Ly TD, Ebel A, Faucher V, Fihman V, Laperche S. Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? *J Virol Methods* 2007, 143:86-94.
- Markowitz M, Vesanan M, Tenner-Racz K, et al. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses. *J Infect Dis* 1999,179:527-537.
- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Int Med* 1995,122:573-9.
- Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA* 2007, 297:2349-2350.
- Naicker DD, Werner L, Kormuth E, Passmore JA, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms influence HIV-1 susceptibility and primary HIV 1 pathogenesis. *J Infect Dis* 2009, 200:448-452.

- O'Brien TR, Winkler C, Dean M, Nelson JA, Carrington M, Michael NL, et al. HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5 delta 32. *Lancet* 1997,349:1219.
- O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001,7:379-381.
- Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyrs H, et al. Major expansion of CD8+ T cells with a predominant V beta usage during the primary immune response to HIV. *Nature* 1994,370:463-467.
- Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989,299:154-157.
- Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, et al. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997,94:1890-1895.
- Rosenberg ES, Altfield M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000,407:523-526.
- Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997,278:1447-1450.
- Rychert, J., Saindon, S., Placek, S. et al. Sequence variation occurs in CD4 epitopes during early HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 46, 261-267.
- Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Keele BF, et al. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* 2009, 206:1273-89.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996,382:722-725.
- Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999,283:857-860.
- Schneidewind A, Brockman MA, Yang R, et al. Escape from the dominant HLA-B27-restricted cytotoxic T-lymphocyte response in Gag is associated with a dramatic reduction in HIV type 1 replication. *J Virol* 2007, 81:12382-12393.
- Streeck H, Lichtenfeld M, Alter G, et al. Recognition of a defined region within p24 gag by CD8+ T cells during primary HIV type 1 infection in individuals expressing protective HLA class I alleles. *J Virol* 2007, 81:7725-7731.
- Streeck H, Jolin JS, Qi Y, et al. Human immunodeficiency virus type 1-specific CD8+ T-cell responses during primary infection are major determinants of the viral set point and loss of CD4+ T cells. *J Virol*. 2009, 83:7641-8.
- Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol* 2009, 83:3719-33.
- Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006, 12:1198-1202.
- Troyer RM, McNevin J, Liu Y, et al. Variable fitness impact of HIV-1 escape mutations to cytotoxic T lymphocyte (CTL) response. *PLoS Pathog*. 2009 Apr;5(4):e1000365. Epub 2009 Apr 3.
- Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Carr A, Hirschel B, et al. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose- response relationship. *Clin Infect Dis* 1998,26:323-329.
- Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. 1993. *Pneumocystis carinii* pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet* 342:24-5
- Vogel M, Lichtenfeld M, Kaufmann DE. Structured treatment interruptions following immediate initiation of HAART in eight patients with acute HIV-1 seroconversion. *Eur J Med Res* 2006. 11:273-8.
- Yang OO, Kalams SA, Trocha A, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8+ cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. *J Virol* 1997, 71:3120-8.
- Williams MA, Tyznik AJ, Bevan MJ. Interleukin-2 signals during priming are required for secondary expansion of CD8+ memory T cells. *Nature* 2006, 441:890-893.

Часть 2

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

6. АРТ в 2009 году

1. Исторический экскурс

Кристиан Хоффман

Развитие антиретровирусной терапии — одна из самых ярких и захватывающих глав в истории медицины. На коротком пути становления АРТ были как головокружительные успехи, так и неудачные попытки. На пути к последним крупным достижениям было много взлетов и падений.

Первые годы (1987–1990 г.) принесли надежду и первые скромные успехи монотерапии антиретровирусными препаратами (Volberding, 1990; Fischl, 1990). Однако вскоре результаты исследования Concorde (Hamilton, 1992; Concorde, 1994) на несколько лет лишили радужных иллюзий и больных, и врачей. В 1985 году клинические испытания прошел первый антиретровирусный препарат AZT (зидовудин), на который возлагались большие надежды. В марте 1987 года он был одобрен для лечения ВИЧ-инфекции. Однако поначалу результаты его применения в качестве монопрепарата не оправдывали ожиданий. То же самое произошло и с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ddC (зальцитабином), ddI (диданозином) и d4T (ставудином), которые появились в 1991–1994 годах. Других серьезных возможностей лечения ВИЧ-инфекции тогда не было, и несколько лет все споры сводились к обсуждению выбора НИОТ, сроков начала терапии, а также режима приема препаратов. Например, обсуждался вопрос, следует ли пациентам просыпаться ночью, чтобы принять шестую дозу зидовудина.

Многие больные, заразившиеся ВИЧ в начале или середине 1980-х годов, начали умирать. Открывались хосписы, появлялись все новые группы поддержки для больных и службы амбулаторного сестринского ухода. СПИД и связанная с ним смертность стали обыденностью. В то же время были достигнуты значительные успехи в борьбе с оппортунистическими инфекциями (ОИ): котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол, ГМП-СМК), пентамидин, ганцикловир, фоскарнет и флуконазол продлили, пусть и ненадолго, многие жизни. Появились мысли о возможности спасительной «всеобъемлющей профилактики». Но в целом преобладало ощущение безнадежности. Многие помнят, какой мрачной и подавленной была атмосфера IX Всемирной конференции по СПИДу в Берлине, прошедшей в июне 1993 года. С 1989 по 1994 год показатели заболеваемости и смертности практически не изменились.

Однако вскоре — в сентябре 1995 года — внимание медицинской общественности привлекли предварительные результаты европейско-австралийского исследования DELTA (Delta, 1995) и американского исследования ACTG 175 (Hammer, 1996). Из них следовало, что комбинированная терапия двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы намного эффективнее монотерапии любым из препаратов в отдельности, о чем свидетельствовала статистически значимая разница между показателями, выбранными в качестве клинических конечных точек (наступление стадии СПИДа и наступление смерти), на фоне двухкомпонентной терапии и монотерапии. В обоих исследованиях было показано, что, по-видимому, крайне важно сразу назначать два препарата, а не использовать их по очереди.

Это, безусловно, ознаменовало прорыв в антиретровирусной терапии. К тому времени уже несколько месяцев шли первые исследования препаратов совершенно нового класса — ингибиторов протеазы (ИП). Они были синтезированы в условиях научных лабораторий только на основании данных о молекулярной структуре ВИЧ и его протеазы; их клиническое значение поначалу не было установлено. Между тем, стали известны предварительные результаты клинических испытаний ингибиторов протеазы, и постепенно об их эффективности поползли слухи. Врачи и пациенты томились в ожидании. Осенью 1995 года между тремя фармацевтическими компаниями (Abbott, Roche и MSD) разразилась жесточайшая борьба. В стремлении вывести на рынок первый ингибитор протеазы, каждая из них проводила интенсивные клинические испытания своего препарата — ритонавира, саквинавира и индинавира. Мониторы клинических исследований неделями не покидали клинические базы. Исследователи ночами обрабатывали данные историй болезни и заполняли тысячи бланков. В результате такой напряженной работы с декабря 1995 года по март 1996 года для лечения ВИЧ-инфекции были одобрены все три препарата: первым — саквинавир, затем — ритонавир и, наконец, — индинавир.

Многие врачи (в том числе автор) в то время не получали достаточной информации о текущей ситуации в области лечения ВИЧ-инфекции. СПИД не был побежден. Хотя заболеваемость СПИДом за период с 1992 года по 1996 год снизилась примерно вдвое, многие ВИЧ-инфицированные умирали. Сомнения оставались. Слишком много раз за последние годы надежды на чудодейственные лекарства терпели крах. В начале января 1996 года, во время проведения 5-й Конференции по СПИДу в Мюнхене, в числе наиболее актуальных тем обсуждались оказание паллиативной помощи, лечение болевого синдрома, и даже эвтаназия. Несколько коротких сообщений о «новых подходах», не более. Сдержанный, спокойный оптимизм был самой яркой из эмоций среди собравшихся. Никто не хотел объявлять о прорыве.

В феврале 1996 года на 3-й Конференции по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, CROI), проводившейся в Вашингтоне, участники вечернего заседания, затаив дыхание, слушали доклад Билла Кэмерона (Bill Cameron) о первых результатах исследования препарата АВТ-247. В полной тишине слушатели ловили каждое слово докладчика, который рассказывал о том, что простое добавление к схеме терапии ритонавира в форме раствора для приема внутрь привело к уменьшению частоты наступления стадии СПИДа и смертности с 38% до 22% (Cameron, 1998). Таких сенсационных результатов в области антиретровирусной терапии еще не было!

Всемирная конференция по СПИДу, которая проводилась несколькими месяцами позже (в июне 1996 года) в Ванкувере, на которой прозвучали доклады, раскрывающие огромный потенциал применения ингибиторов протеазы, превратилась в настоящее торжество во славу этих препаратов. Даже обычные новостные каналы в подробностях рассказывали о новых «коктейлях против СПИДа». Безудержно распространялся странный и абсолютно ненаучный термин «высокоактивная антиретровирусная терапия» (ВААРТ).

К этому времени Дэвид Хо (David Ho), признанный в 1996 году американским журналом «Тайм» (Time) «Человеком года», успешно завершил свое исследование жизненного цикла ВИЧ, о котором ранее сложились абсолютно неверные представления (Ho, 1995; Petelson, 1996), сделал важнейшие открытия в этой области. Лозунг «бить [вирус] рано и сильно», провозглашенный Хо годом раньше, теперь подхватили почти все врачи. Узнав о том, что в организме человека ВИЧ воспроизводится в огромном количестве, безжалостно, день за днем, уничтожая лимфоциты CD4, никто из специалистов больше не думал о «латентной фазе ВИЧ-инфекции» и не представлял ведения больного без антиретровирусной терапии. Во многих центрах лечения ВИЧ-инфекции почти все больные получали ВААРТ. Всего за три года — с 1994 по 1997 год — в Европе доля больных, не получающих антиретровирусную терапию, сократилась с 37% до примерно 9%, а доля получающих ВААРТ возросла с 2% до 64% (Kirk, 1998).

Казалось, все складывалось благополучно. К июню 1996 года был зарегистрирован первый нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы невирапин, и в распоряжение врачей поступил новый класс антиретровирусных препаратов. Появился еще один ингибитор протеазы — нелфинавир. Теперь врачи располагали довольно большим арсеналом препаратов и могли выбирать. Переносились препараты в большинстве случаев неплохо. Надо принимать 30 таблеток в сутки? Пожалуйста, лишь бы помогло! И это действительно помогало! Количество случаев СПИДа резко сократилось. Всего за 4 года, с 1994 по 1998 год, заболеваемость СПИДом в Европе сократилась более чем в 10 раз — с 30,7% до 2,5%. Некоторые страшные оппортунистические инфекции практически перестали встречаться (Mocroft, 2000). Офтальмологам, которые занимались заболеваниями глаз при ВИЧ-инфекции, пришлось переквалифицироваться. Запланированные всего несколькими месяцами раньше крупные клинические исследования, посвященные лечению оппортунистических инфекций, не могли набрать нужное количество пациентов. Хосписы, на содержание которых раньше тратились значительные средства, были вынуждены закрываться или менять сферу деятельности. Первые больные стали покидать хосписы и возвращаться к работе. Службы амбулаторного сестринского ухода прекратили свое существование за ненадобностью. Палаты для больных СПИДом стали заполняться другими пациентами.

В начале 1997 года появились первые жалобы больных на рост жировых отложений в области живота. Но специалисты поначалу расценили это как добрый знак после многих лет борьбы с истощением и применения пищевых добавок. В состав ингибиторов протеазы входят лактоза с желатином, а на фоне низкой вирусемии энергозатраты падают. Кроме того, специалисты сочли, что повышенный аппетит для пациентов на фоне меньшей подавленности настроения и хоро-

шего физического самочувствия вполне нормален. Пожалуй, единственное, что несколько смущало врачей — это худые лица располневших больных. Тем временем росло недовольство пациентов необходимостью принимать таблетки горстями.

В июне 1997 года Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) опубликовало первое предупреждение о повышенном риске развития сахарного диабета на фоне приема ингибиторов протеазы. В феврале 1998 года на Конференции по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям в Чикаго, врачи окончательно убедились в том, что ингибиторы протеазы действуют не так уж избирательно, как долгое время считалось. Плакат за плакатом, и вот уже все стены заполнены фотографиями пациентов с огромными животами, «бычьими горбами», тонкими руками и ногами, худыми лицами. Так в начале 1998 года появилось новое понятие — липодистрофия, с которым отныне следовало считаться при проведении антиретровирусной терапии. Древняя медицинская мудрость вновь подтвердилась — теперь и в отношении ВААРТ — все эффективные препараты оказывают побочные эффекты. Однако истинная причина липодистрофии в то время еще не была установлена. Но уже в начале 1999 года в Нидерландах возникло предположение, что липодистрофия обусловлена токсическим действием препаратов на митохондрии (Brinkmann, 1999). Сегодня с понятием «токсическое действие на митохондрии» знаком каждый, кто занимается лечением ВИЧ-инфекции.

Надежда на возможность полного уничтожения вируса (и, соответственно, на полное излечение от ВИЧ-инфекции), которая поначалу казалась такой осуществимой, со временем развеялась. Со временем стало ясно, что математические модели разошлись с реальностью. В 1997 году на основании математических моделей было сделано предположение, что для полного и окончательного уничтожения ВИЧ в организме требуется самое большее три года эффективного подавления репликации вируса антиретровирусными средствами, поскольку за это время должны погибнуть все инфицированные клетки. Уничтожение — вот волшебное слово тех времен. Однако изначально отведенный на него срок увеличивался с каждой следующей конференцией. Сейчас предполагаемый срок приема антиретровирусных препаратов для полного уничтожения вируса возрос до 60–70 лет (Silicano, 2003). Эти данные свидетельствуют об одном: в ближайшее время ВИЧ-инфекция не перейдет в разряд излечимых болезней. Результаты недавно проведенных исследований, выявившие сохранение ВИЧ в латентно инфицированных клетках даже после длительного подавления репликации вируса, не вселяют оптимизма. Тем не менее, необходимо говорить о возможности излечения от болезни, как бы утопично и нереально это ни звучало. Если не будет веры в существование способа излечения, он никогда не будет найден.

Примечательно, что сегодняшняя реальность еще 10 лет назад казалась невозможной: ВИЧ-инфекция стала рассматриваться как хроническое заболевание, которое, хотя и неизлечимо, но может успешно контролироваться при помощи пожизненного приема препаратов даже при наличии вирусной резистентности. Новые препараты, в том числе ингибиторы проникновения вируса в клетку, такие как антагонисты рецепторов CCR5, а также ингибиторы интегразы, открыли новые возможности в лечении ВИЧ-инфекции. Стало возможным снизить вирусную нагрузку до уровня ниже порога определения у большинства пациентов. В клинических испытаниях переносимость новых препаратов маравирока и ралтегравира была настолько хорошей, что эти результаты вызвали некоторое недоверие. Даже учитывая отсутствие результатов долгосрочных исследований и страх перед очередным крахом надежд, все же можно утверждать, что новые классы препаратов принесут глобальные изменения в текущие рекомендации по АРТ. Возможно, изменится до сих пор непреложное правило о включении в любую схему терапии двух препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, а ИП отойдут на второй план. Через несколько лет исчезнут многие широко используемые в настоящее время антиретровирусные препараты. Прекращение применения Хивиды®, Агенеразы® и Фортовазы® будет только началом. Даже такие «заслуженные» препараты, как AZT, d4T, ddI, нелфинавир и индинавир потеряют свои позиции, хотя они верой и правдой служили нам в девяностых годах.

Необходимость приема препаратов десятилетиями представляет большую проблему для пациентов, врачей и фармацевтической промышленности. Необходимо разрабатывать более удобные лекарственные формы. Немногие пациенты способны принимать препараты несколько раз в сутки в одно и то же время десятилетиями. Однако, возможно, скоро в этом не будет необходимости. Появятся новые схемы лечения и улучшенные лекарственные формы. Уже есть схемы АРТ, подразумевающие однократный прием препаратов в сутки. В 2007 году на фарма-

цветическом рынке появился комбинированный препарат Атрипла®, «суточная доза АРТ в одной таблетке», в состав которого вошли три антиретровирусных препарата.

В то же самое время на простой вопрос «когда начинать АРТ» ответа до сих пор нет. Вместо распространенной в 90-х годах рекомендации Дэвида Хо «бить [вирус] рано и сильно», сейчас преобладает позиция «бить ВИЧ как можно сильнее, но только при необходимости» (Harrington, 2000). Это звучит разумно, однако непонятно, когда же конкретно возникает такая необходимость. При количестве лимфоцитов CD4, равном или меньше 350 мкл⁻¹? Какую роль играют вирусная нагрузка, динамика абсолютного количества и процентной доли лимфоцитов CD4, возраст, пол, особенности организма и тропизм вируса? А как поступать с пациентами с острой ВИЧ-инфекцией? Ответы на некоторые из этих стратегически важных вопросов, возможно, будут найдены при помощи проводящихся в настоящее время крупных исследований, например, исследования START. До получения определенных результатов исследований этот вопрос следует решать индивидуально с каждым пациентом.

Врачам, работающим с ВИЧ-инфицированными, необходимо постоянно быть открытыми к восприятию новых стратегий и методик лечения. Врач, не утруждающий себя приобретением новых знаний и не посещающий по несколько раз в год тематические конференции, не способен должным образом лечить своих пациентов, ведь подходы к лечению ВИЧ-инфекции меняются по крайней мере каждые два-три года. Врач, неукоснительно следующий принципам доказательной медицины и в своей практике ни на шаг не отступающий от официальных рекомендаций, быстро оказывается в арьергарде. ВИЧ-медицина постоянно развивается. Рекомендации остаются всего лишь рекомендациями. Многие из них устаревают уже к моменту публикации. В этой области нет непреложных законов, высеченных на скрижалях. В то же время врач, путающий свободу выбора схем терапии с возможностью применения любых комбинаций препаратов и полагающий, что данные фундаментальных исследований можно не принимать во внимание, тоже ошибается. Индивидуальный подход к лечению не означает, что лечить можно, как придется. Кроме того, следует запомнить раз и навсегда: ответственность за недостаточное соблюдение режима лечения с больным разделяет врач. И еще. Даже многие опытные врачи пренебрегают важным правилом: каждый больной имеет право знать, почему ему назначено или не назначено то или иное лечение. Чем больше пациенты будут знать о своем лечении, тем лучше будут его долгосрочные результаты.

ВИЧ — опасный и коварный противник. Борьба с ним врачам и пациентам необходимо соборна.

Литература

- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5.
- Brodth HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.
- Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81.
- Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91.
- Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1009-14.
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90.
- Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000, 355:2147-52.
- Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995, 333:450-1.
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6.
- Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. *AIDS* 1998, 12: 2031-9.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6.
- Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med* 2003;9:727-728.
- Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9.

2. Обзор антиретровирусных препаратов

Кристиан Хоффман

В настоящее время (сентябрь 2009) доступны 5 разных групп антиретровирусных препаратов, действующих на разных стадиях жизненного цикла ВИЧ. В общей сложности для лечения ВИЧ-инфекции зарегистрировано около 30 препаратов, в том числе комбинированных лекарственных форм (см. таблицу 6.2.1).

В этой главе представлен обзор антиретровирусных препаратов, их особенностей и недостатков. Основные комбинации препаратов описаны в главе, посвященной началу АРТ.

Таблица 6.2.1. Антиретровирусные препараты

Торговое название	Распространенное сокращение	Международное название	Компания-производитель
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)			
Видекс®	ddI	Диданозин	Bristol-Myers Squibb
Виреад®	TDF	Тенофовир	Gilead
Зерит®	d4T	Ставудин	Bristol-Myers Squibb
Зиаген®	ABC	Абакавир	GlaxoSmithKline
Ретровир®	AZT	Зидовудин	GlaxoSmithKline
Эмтрива®	FTC	Эмтрицитабин	Gilead
Эпивир®	3TC	Ламивудин	GlaxoSmithKline
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			
Вирумун®	NVP	Невирапин	Boehringer Ingelheim
Интеленс®	ETV	Этравирин	Tibotec/Janssen-Cilag
Рескриптор®	DLV	Делавирдин	Pfizer
Стокрин®, Сустива®	EFV	Эфавиренз	Bristol-Myers Squibb/MSD
Ингибиторы протеазы (ИП)			
Аптивус®	TPV	Типранавир*	Boehringer Ingelheim
Вирасепт®	NFV	Нелфинавир	Roche/Pfizer
Инвираза®	SQV-INV	Саквинавир*	Roche
Калетра®	LPV/r	Лопинавир/ритонавир	Abbott
Криксиван®	IDV	Индинавир*	MSD
Лексива®, Телзир®	FPV	Фосампренавир*	GlaxoSmithKline
Норвир®	RTV	Ритонавир	Abbott
Презиста®	DRV	Дарунавир*	Tibotec/Janssen-Cilag
Реатаз®	ATV	Атазанавир*	Bristol-Myers Squibb
Ингибиторы слияния			
Селзенри®	MVC	Маравирик	Pfizer
Фузеон®	T-20	Энфувиртид	Roche
Ингибиторы интегразы			
Исентресс®	RAL	Ралтегравир	MSD
Комбинированные препараты			
Атрипла®	ATP	TDF+FTC+EFV	Gilead + BMS+ MSD
Кивекса®, Эпзиком®	KVX	3TC+ABC	GlaxoSmithKline
Комбивир®	CBV	AZT+3TC	GlaxoSmithKline
Тризивир®	TZV	AZT+3TC+ABC	GlaxoSmithKline
Трувада®	TVD	TDF+FTC	Gilead

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Механизм действия

Как следует из названия, действие НИОТ направлено на обратную транскриптазу — фермент ВИЧ. НИОТ, представляющие собой «дефектный строительный материал», конкурируют с естественными нуклеозидами, от которых они отличаются лишь небольшим изменением в молекуле рибозы. Встраивание аналога нуклеозида в формирующуюся цепь ДНК приводит к прекращению синтеза ДНК из-за неспособности этого соединения образовывать фосфодиэфирную связь, необходимую для стабилизации двойной цепи ДНК.

НИОТ — это пролекарства. Они превращаются в активные метаболиты только после эндоситоза, в процессе которого фосфорилируются до трифосфатных производных. Только трифосфатные формы обладают противовирусной активностью.

НИОТ или аналоги нуклеозидов были первыми антиретровирусными препаратами, выпущенными на фармацевтический рынок. AZT (зидовудин, Ретровир®) был одобрен для лечения ВИЧ-инфекции в 1987 году. Многие НИОТ достаточно принимать один раз в сутки. В целом они хорошо переносятся. Тем не менее, в первые недели приема этих препаратов пациенты часто жалуются на слабость, головные боли и нарушения работы ЖКТ, которые могут проявляться по-разному — от легких неприятных ощущений в животе до тошноты, рвоты и диареи и хорошо поддаются симптоматической терапии (см. главу 7 «Устранение побочных эффектов АРТ»).

НИОТ способны вызывать широкий спектр отдаленных побочных эффектов, в том числе угнетение костного мозга, лактацидоз, полинейропатию и панкреатит. Они также играют роль в развитии метаболических расстройств, особенно липоатрофии (Galli, 2002). Отдаленные побочные эффекты НИОТ, обусловленные токсическим действием на митохондрии, впервые были описаны в 1999 году (Brinkmann, 1999). Митохондриям тоже нужны нуклеозиды. Встраивание «ложных» нуклеозидов нарушает метаболизм этих важных органелл, и они разрушаются. Судя по последним клиническим и научным данным, НИОТ существенно отличаются друг от друга по выраженности токсического действия на митохондрии. Например, ставудин или диданозин более токсичны, чем абакавир или ЗТС, поэтому они применяются все реже, а зальцитабин совсем исчез из арсенала антиретровирусных средств. Подробнее об этом написано в главе о токсическом действии антиретровирусных средств на митохондрии.

НИОТ большей частью выводятся почками, поэтому они не взаимодействуют с препаратами, которые метаболизируются ферментами печени. В связи с этим в лекарственные взаимодействия НИОТ вступают относительно редко. Однако рибавирин, применяемый для лечения гепатита С, способен замедлять процесс внутриклеточного фосфорилирования зидовудина и ставудина (Piscitelli, 2001). Пациентам с почечной недостаточностью дозы НИОТ необходимо корректировать, в отличие от доз ингибиторов протеазы или ННИОТ. Зидовудин и ставудин представляют собой аналоги тимидина, а эмтрицитабин и ламивудин — аналоги цитидина. Таким образом, применение комбинаций зидовудин + ставудин или эмтрицитабин + ламивудин не имеет смысла, поскольку эти препараты конкурируют за один и тот же участок связывания. Диданозин — аналог инозина, который превращается в активный метаболит дидезоксиаденозин; абакавир — аналог гуанозина. Для препаратов класса НИОТ характерна высокая степень перекрестной резистентности (см. главу 10 «Определение резистентности ВИЧ»).

Отдельные НИОТ: особенности и недостатки

Абакавир (АВС, Зиаген®) является аналогом гуанозина. Результаты исследований эффективности монотерапии абакавиром показали, что за четыре недели абакавир способен снизить вирусную нагрузку примерно на 1,4 lg (приблизительно в 25 раз), однако к нему быстро развивается устойчивость (Harrigan, 2000). В результате внутриклеточного фосфорилирования абакавир превращается в карбовира трифосфат — метаболит с продолжительным периодом полувыведения (Harris, 2002). В октябре 2004 года, после завершения крупных исследований, абакавир был официально одобрен для приема раз в сутки (Clumeck, 2004; Moyle, 2005; Sosa, 2005). Абакавир также входит в состав комбинированных препаратов: Тризивира® и Кивексы® (также выпускается под названием Эпзиком®). По результатам исследований, в комбинации с зидовудином и ламивудином (Тризивир®, см. раздел о терапии тремя НИОТ), абакавир уступает по эффективности эфавирензу (Gulick, 2004) и индинавиру (Staszewski, 2001), но сравним по эф-

фективности с нелфинавиром (Matheron, 2003). Базовая комбинация абакавир + ламивудин приближается по эффективности к комбинациям зидовудин + ламивудин (DeJesus, 2004) и ставудин + ламивудин (Podzamczek, 2004).

Потерявшую эффективность схему АРТ можно успешно усилить абакавиром при условии, что потеря эффективности произошла недавно и вирусная нагрузка еще не слишком высока (Katlama, 2000; Rozenbaum, 2001). Абакавир также применяется для упрощения схемы АРТ. По данным нескольких исследований, замена эффективной ИП- или ННИОТ-содержащей схемы АРТ на схему, содержащую абакавир и два других НИОТ, относительно безопасна (Clumeck, 2001; Katlama, 2003; Martinez, 2003; Wojch, 2005). Однако такая замена сопровождается риском вирусологической неэффективности, особенно у пациентов, сменивших несколько схем антиретровирусной терапии (Opravil, 2002; Martinez, 2003). Комбинацию абакавира с тенофовиром и ламивудином следует назначать с осторожностью по причине быстрого развития мутаций резистентности (см. раздел о терапии тремя НИОТ).

Абакавир, по-видимому, менее токсичен для митохондрий, чем другие НИОТ. Риск развития липоатрофии при применении абакавира меньше, чем при применении ставудина (Podzamczek, 2006). Более того, замена ставудина на абакавир улучшает состояние пациентов с уже развившейся липодистрофией (Carr, 2002; John, 2003; Moyle, 2003; McComsey, 2005). Как было показано в исследованиях *in vitro*, улучшение при липодистрофии связано с повышением количества митохондриальной ДНК (Hoy, 2004; Martin, 2004; McComsey, 2004; McComsey, 2005).

Одним из препятствий к применению абакавира служит реакция гиперчувствительности (РГЧ). РГЧ развивается у 7–11% пациентов. Возобновление приема абакавира после его отмены из-за РГЧ может привести к смерти пациента. Известны случаи тяжелой РГЧ даже после приема одной таблетки абакавира (De la Rosa, 2004), а также случаи развития РГЧ у пациентов, которые возобновили прием абакавира после некоторого перерыва, при этом раньше переносили его хорошо (El-Sahly, 2004). Выявлена генетическая предрасположенность к развитию РГЧ на абакавир. Для уменьшения вероятности развития РГЧ проводится фармакогенетический анализ на наличие аллеля HLA В*5701 (Mallal, 2002; Hetherington, 2002). Прогностическая ценность этого анализа доказана результатами крупного исследования, в котором участвовало приблизительно 2000 пациентов (Mallal, 2008). Однако зарегистрированы редкие случаи появления клинических симптомов РГЧ у пациентов, у которых нет аллеля HLA В*5701.

Недавно в когортных исследованиях были получены данные, указывающие на наличие связи между недавним приемом абакавира и повышенным риском развития инфаркта миокарда (Sabin, 2008; SMART, 2008; Lang, 2009; Lundgren, 2009). Хотя о причине этого феномена пока нет единого мнения (в том числе выдвигаются гипотезы о воспалительных реакциях), по мнению экспертов, «на сегодняшний день представляется целесообразным воздерживаться от применения абакавира у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, если есть возможность назначить пациенту другую подходящую схему АРТ» (Reiss, 2009).

AZT (азидотимидин, зидовудин, Ретровир®) первый антиретровирусный препарат, появившийся на рынке в 1987 году. Уже в очень ранних исследованиях, посвященных монотерапии зидовудином, было установлено, что зидовудин существенно повышает выживаемость, по крайней мере, при тяжелом иммунодефиците (Fischl, 1987). Однако в ходе еще двух давних, и очень крупных, исследований (ACTG 016 и ACTG 019) не удалось доказать статистически значимое влияние зидовудина на выживаемость (при бессимптомной ВИЧ-инфекции), хотя существенное уменьшение риска прогрессирования заболевания отмечалось в обоих исследованиях (Fischl, 1990b; Volberding, 1990). Уже тогда стало ясно, что эффективность монотерапии зидовудином, скорее всего, не очень высока. Вскоре репутация зидовудина пострадала еще больше: в исследовании Concorde было установлено, что лечение зидовудином не дает отдаленного положительного эффекта. Кроме того, в первые годы зидовудин назначали в очень высоких дозах (1500 мг/сут), которые вызывали выраженное угнетение кроветворения (Fischl, 1990a). Но и сейчас, когда зидовудин применяется в более низких дозах (стандартная суточная доза составляет 500–600 мг), не следует недооценивать его токсическое действие на костный мозг; у пациентов, получающих зидовудин, следует в обязательном порядке следить за показателями клинического анализа крови. Длительный прием зидовудина почти всегда приводит к макроцитозу (увеличению среднего объема эритроцита [mean corpuscular volume of erythrocytes, MCV]), который в некоторой степени отражает соблюдение режима лечения.

Зидовудин очень эффективен при применении в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. В девяностые годы комбинация зидовудина и ламивудина была одной из широко применяемых базовых комбинаций НИОТ в схемах АРТ. Зидовудин изучался в многочисленных клинических исследованиях, и по его применению, в том числе в течение длительного времени, накоплен наиболее обширный опыт среди всех остальных препаратов.

Зидовудин попал в немилость после оглашения результатов исследования Gilead 934, в котором он существенно уступил тенофовиру по эффективности. В этом крупном рандомизированном исследовании пациентам, ранее не получавшим АРТ, назначали эфавиренз в комбинации либо с зидовудином и ламивудином, либо с тенофовиром и эмтрицитабином. У пациентов, получавших зидовудин, чаще развивалась тяжелая анемия, которая послужила основанием для отмены терапии в 5,5% случаев (Gallant, 2006). Через 144 недели доля пациентов с вирусной нагрузкой меньше 400 копий/мл в группе, получавшей зидовудин, была намного меньше, чем в группе, получавшей тенофовир (58% по сравнению с 71%). Такая разница была обусловлена в значительной степени тем, что в группе, получавшей зидовудин, больше пациентов досрочно вышло из исследования из-за побочных эффектов (11% по сравнению с 5%). Помимо угнетения кроветворения, побочные эффекты, ставшие основанием для отмены терапии, включали главным образом нарушения работы ЖКТ (например, тошноту), которые обычно развивались в первые недели терапии. Кроме того, в этом исследовании у пациентов, получавших зидовудин, наблюдалось значимое уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки на конечностях на фоне приема этого препарата (Agtibas, 2009).

По вышеперечисленным причинам во многих рекомендациях и стандартах зидовудин был исключен из списка предпочтительных препаратов первой линии для лечения пациентов, ранее не получавших АРТ. Другой важный недостаток этого препарата состоит в необходимости приема два раза в сутки, в то время как многие антиретровирусные препараты достаточно принимать один раз в сутки. Это исключает возможность включения зидовудина в схемы АРТ с однократным приемом препаратов в сутки. Однако зидовудин продолжает входить во многие схемы АРТ, схемы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку и схемы постконтактной профилактики, поскольку польза от его применения была доказана, особенно с учетом мутаций резистентности вируса. Например, штаммы с мутациями K65R или M184V гиперчувствительны к зидовудину. Дополнительными преимуществами зидовудина служат отсутствие токсического действия на ЦНС и хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер.

ddC (зальцитабин, Хивид®) появился на рынке в 1992 году, став третьим допущенным к применению НИОТ. Ограниченная эффективность, неблагоприятная фармакокинетика и побочные эффекты привели к отзыву этого препарата с рынка в июне 2006 года.

ddI (диданозин, Видекс®) был выпущен на рынок в 1991 году, став вторым допущенным к применению НИОТ. В ранних исследованиях было выявлено, что применение комбинации зидовудин + диданозин приводит к более выраженному улучшению показателей выживаемости пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, по сравнению с монотерапией зидовудином. У ранее получавших зидовудин пациентов этот эффект был менее выражен (Sagavolatz, 1996). В исследовании ACTG 175 было показано, что монотерапия диданозином эффективнее монотерапии зидовудином, в том числе в отношении влияния на прогрессирование ВИЧ-инфекции (Hammer, 1996). Однако эти результаты не были подтверждены другими исследованиями (Dolin, 1995; Florida, 1997). Вероятно, при неэффективности зидовудина диданозин эффективнее ставудина (Navlir, 2000).

В составе схемы АРТ из трех препаратов диданозин и зидовудин сравнимы по антиретровирусной эффективности (Berenguer, 2009; Crespo, 2009). Благодаря появлению в 2000 году новой лекарственной формы препарата — таблеток в кислотоустойчивой оболочке, которые заменили применявшиеся в течение многих лет таблетки для разжевывания — переносимость препарата значительно улучшилась. Однако сейчас диданозин применяется только в особых случаях, связанных с резистентностью вируса (Molina, 2005), в основном из-за токсичности. Основные побочные эффекты диданозина включают нарушения функции ЖКТ и полинейропатию. Диданозину свойственен также особый побочный эффект — панкреатит. Он развивается в 10% случаев и иногда приводит к смерти. Есть основания полагать, что этот побочный эффект является дозозависимым (Jablonowski, 1995). Причина развития панкреатита точно не установ-

лена, однако есть предположение о том, что диданозин нарушает пуриновый обмен (Moyle, 2004). Комбинации диданозина с рибавирином, ставудином, гидроксимочевинной и тенофови- ром следует назначать с особой осторожностью (Havliir, 2001; Martinez, 2004). Диданозин ока- зывает токсическое действие на митохондрии в большей степени, чем остальные НИОТ (см. главу 9 «Токсическое действие НИОТ на митохондрии»). Возможно, на фоне приема дидано- зина, как и на фоне приема абакавира, повышается риск развития инфаркта миокарда (Sabin, 2008). Доза диданозина зависит от массы тела пациента. Пациентам с массой тела меньше 60 кг следует уменьшить дозу с 400 до 250 мг. Важно отметить, что диданозин следует принимать только натощак.

d4T (ставудин, Зерит®) стал вторым после зидовудина зарегистрированным НИОТ, представ- ляющим собой аналог тимидина. Хотя ставудин характеризуется лучшей переносимостью (меньше жалоб на расстройства ЖКТ) и не уступает по эффективности зидовудину (Spruance, 1997; Squires, 2000), он практически перестал применяться в западных развитых странах. Это в основном связано с отдаленными токсическими эффектами ставудина, более выраженными по сравнению с другими НИОТ, как было установлено в разных крупных рандомизированных исследованиях. В исследовании Gilead 903 ставудин по эффективности был сравним с тенофо- виром, однако он оказывал намного более выраженное токсическое действие на митохондрии (Gallant, 2004). Более того, одно крупное исследование пришлось завершить досрочно, по- скольку ставудин оказался не только более токсичным, но и значимо менее эффективным по сравнению с эмтрицитабином (Saag, 2004).

Ставудин способен вызывать лактацидоз, гиперлактатемию и нарушения, схожие по клиниче- ской картине с синдромом Гийена-Барре (John, 2001; Miller, 2000; Mokrzycki, 2000; Shah, 2003). По данным германского когортного исследования, через год приема ставудина риск липоатро- фии возрастает вдвое (Mauss, 2002), а швейцарское когортное исследование показало, что через два года этот риск выше уже втрое (Bernasconi, 2002). Похожие результаты были получены и в других исследованиях (Mallal, 2000; Chene, 2002; Mallon, 2002; Podcamzer, 2006). По результатам многочисленных исследований, замена ставудина другим НИОТ, прежде всего абакавиром или тенофовиром, оказывает благоприятный эффект на течение липоатрофии и других метаболи- ческих расстройств (Carr, 2003; John, 2003; Moyle, 2003; Martin, 2004; McComsey, 2004; Suleiman, 2004). По возможности, ставудин необходимо заменять, лучше всего на абакавир или тенофовир (Moyle, 2006). Однако не следует ожидать быстрого и легкого избавления от липоатрофии. В любом случае, следует запастись терпением. В 2009 году показаний для применения ставудина осталось совсем немного.

ЗТС (ламивудин, Эпивир®) был одобрен для применения в Европе в августе 1996 года. Это был уже пятый по счету НИОТ. Ламивудин представляет собой аналог цитидина. Он обладает хо- рошей переносимостью. Ламивудин входит в состав разных комбинированных препаратов, таких, как Комбивир®, Кивекса® (или Эпзиком®) и Тризивир®. Главный недостаток ламивудина состоит в том, что ВИЧ быстро приобретает к нему устойчивость — для этого достаточно един- ственной точечной мутации (M184V). Резистентность к ламивудину может сформироваться всего за несколько недель (Egon, 1995). Поэтому полный антитретровирусный эффект ламиву- дина проявляется лишь в комбинациях с другими НИОТ. Действительно, в крупных клиниче- ских исследованиях, таких как NUCB 3002 и CAESAR, была доказана клиническая польза от добавления ламивудина в схемы на основе НИОТ (Staszewski, 1997). Примечательно, что за- крепление мутации M184V в вирусной популяции можно рассматривать как благо для пациента. Во-первых, иногда в результате этой мутации отдельные устойчивые к зидовудину штаммы ВИЧ вновь обретают к нему чувствительность. Во-вторых, эта мутация снижает репликативную спо- собность вируса (Miller, 2002). Это было подтверждено результатами исследования, в котором у ранее получавших антитретровирусные препараты пациентов, инфицированных ВИЧ-1 с му- тацией M184V и продолжавших принимать только ламивудин, вирусная нагрузка нарастала медленнее, а количество лимфоцитов CD4 снижалось не столь стремительно по сравнению с инфицированными ВИЧ-1 с мутацией M184V пациентами, прекратившими прием всех анти- ретровирусных препаратов (см. раздел 9 «Резервная терапия», глава 6). Поэтому целесообразно оставлять ламивудин в составе схемы антитретровирусной терапии вопреки доказанной рези- стентности вируса к этому препарату для того, чтобы сохранить селективное действие препарата в отношении закрепления мутации M184V, которая снижает репликативную способность ви-

руса, особенно в случаях, когда в схеме АРТ есть и другие препараты с недостаточной активностью против данной популяции ВИЧ-1.

В клиническом исследовании Atlantic было установлено, что в комбинации со ставудином и диданозином ламивудин оказывает значительно более слабый вирусологический эффект, нежели индинавир или невирапин (Van Leeuwen, 2003). Также неудачной оказалась комбинация ламивудина с абакавиром и тенофовиром (см. раздел о терапии тремя НИОТ). Сила антиретровирусного действия ламивудина и его основного «соперника» эмтрицитабина одинакова (Rousseau, 2003; Benson, 2004). Возможен прием один раз в сутки, хотя период полувыведения ламивудина меньше, чем период полувыведения эмтрицитабина (DeJesus, 2004). У ламивудина есть еще одно положительное свойство — он обладает активностью против вируса гепатита В, полезной при лечении ВИЧ-инфицированных с гепатитом В.

FTC (эмтрицитабин, Эмтрива®) представляет собой аналог цитидина. По биохимическим свойствам эмтрицитабин очень похож на ламивудин, но у него более длительный период полувыведения. Возможен прием один раз в сутки. Этот препарат также обладает активностью против вируса гепатита В. Переносится эмтрицитабин хорошо, и потенциал участия этого препарата в лекарственных взаимодействиях минимален (Fampton, 2005). Эмтрицитабин, по-видимому, обладает низкой аффинностью (сродством) к митохондриальной полимеразе, поэтому предполагается, что риск токсического действия на митохондрии относительно низкий. Эмтрицитабин по эффективности сравним с ламивудином как при применении в качестве монотерапии, так и в комбинации с зидовудином (Rousseau, 2003; Benson, 2004). Однако для развития устойчивости вируса к этому препарату, как и к ламивудину, достаточно одной точечной мутации M184V. Препарат был одобрен для применения в 2003 году. В рандомизированных, двойных слепых регистрационных исследованиях было доказано преимущество эмтрицитабина по эффективности и переносимости по сравнению со ставудином. В крупном исследовании GS-934 было установлено преимущество комбинации тенофовира и эмтрицитабина над комбинацией зидовудина и ламивудина, особенно по переносимости (Gallant, 2006; Arribas, 2008). Переносимость этих комбинаций в основном зависела от второго препарата (зидовудина или тенофовира), а не от эмтрицитабина или ламивудина. В исследовании ALIZE, проведенном уже после утверждения препарата к применению, были получены хорошие показатели переносимости и эффективности схемы, включающей эмтрицитабин, диданозин и эфавиренз, принимаемой один раз в сутки в течение длительного времени (Molina, 2005). Сейчас эмтрицитабин является важным компонентом схем АРТ, в том числе он входит в состав комбинированных препаратов Трувада® (вместе с тенофовиром) и Атрипла® (вместе с тенофовиром и эфавирензом). Эмтрицитабин не играет важной роли как отдельный препарат. Поскольку на сегодняшний день клинические различия между ламивудином и эмтрицитабином не обнаружены, выбор между этими двумя препаратами обычно зависит от того, какие еще препараты входят в схему АРТ (абакавир, тенофовир, зидовудин).

TDF (тенфовир, Вирид®) как и все НИОТ, выступает в качестве «дефектного строительного материала» для вирусной ДНК и подавляет обратную транскриптазу ВИЧ. Однако этот препарат представляет собой аналог нуклеотида, а не нуклеозида, поскольку не только включает пентозу и азотистое основание, но и является монофосфатом. Более точное название препарата — тенофовир дизопроксила фумарат. Это фосфонатное соединение, которое под действием сывороточной эстеразы превращается в монофосфат, после чего для превращения в активную форму ему требуется только двукратное внутриклеточное фосфорилирование (Robbins, 1998).

Тенофовир выпускается как отдельный препарат, но чаще назначается в составе комбинированных препаратов с фиксированными дозами Трувада® и Атрипла®. В исследованиях GS-902 и 907, в которых тенофовир добавляли в уже принимаемые пациентами схемы АРТ, вирусная нагрузка через 48 недель снижалась приблизительно на 0,6 lg (примерно в четыре раза) (Schooley, 2002; Squires, 2003). Тенофовир очень хорошо переносится. В этих исследованиях побочные эффекты в группе тенофовира были сравнимы с побочными эффектами, наблюдавшимися в группе плацебо. В двойном слепом исследовании 903, в котором ранее не получавшим АРТ пациентам давали либо тенофовир, либо ставудин (пациенты обеих групп получали также ламивудин и эфавиренз), было установлено, что тенофовир не уступает по эффективности ставудину, в то же время в группе тенофовира значимо реже развивались полинейропатия и нарушения липидного обмена по сравнению с группой ставудина (Gallant, 2004). Было установлено, что

фосфорилированный тенофовир обладает низким сродством к митохондриальной полимеразе (Suo, 1998). Благодаря столь убедительным клиническим данным, тенофовир, одобренный для применения в 2001 году, сегодня очень широко применяется в антиретровирусной терапии. В исследовании 934 было показано преимущество комбинации тенофовира и эмтрицитабина над комбинацией зидовудина и ламивудина (Gallant, 2006; Artibas, 2008), в частности, по причине лучшей переносимости. Кроме того, тенофовир способен уменьшать проявления липоатрофии и улучшать показатели липидного обмена (Moyle, 2006; Libre, 2006; Valdez, 2008). Еще одно преимущество этого препарата — хорошая активность против вируса гепатита В, из-за которой он был одобрен для лечения моноинфекции вирусом гепатита В. Спектр применения этого препарата включает профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку и доконтактную профилактику (см. соответствующие главы).

Обширное применение тенофовира привело к выявлению нескольких недостатков этого препарата. По совокупности разных причин его не следует назначать вместе с диданозином (см. главу 32 «Лекарственные взаимодействия»). Тенофовир вступает в нежелательные лекарственные взаимодействия с атазанавиром, снижая его концентрацию в крови, поэтому при их одновременном применении атазанавир необходимо усиливать ритонавиром (Taburet, 2004). Некоторые схемы из трех НИОТ, включающие тенофовир, могут быть недостаточно эффективны (см. раздел о терапии тремя НИОТ).

Однако на сегодняшний день самые большие опасения вызывает риск токсического действия тенофовира на почки (см. главу 20 «Болезни почек при ВИЧ-инфекции»). Нефротоксическое действие тенофовира чаще всего проявляется нарушением функции почек легкой степени (Gallant, 2005; Mauss, 2005; Thompson, 2006; Heffelfinger, 2006). К счастью, тяжелые нарушения функции почек развиваются крайне редко (Gallant, 2008). В швейцарском когортном исследовании 46 из 2592 пациентов (1,6%) были вынуждены прервать прием тенофовира по причине его токсического действия на почки, в среднем через 442 дня от начала приема препарата (Fux, 2007). При возникновении синдрома Фанкони (нарушения функции проксимальных канальцев почек) могут появляться симптомы почечной недостаточности (Karras, 2003; Schaaf, 2003; Peyrière, 2004). Поэтому пациентам с заболеваниями почек либо не следует назначать тенофовир совсем, либо назначать его в низкой дозе (см. главу 6 «АРТ в 2009 году»). Риск лекарственного поражения почек выше у пожилых и истощенных пациентов (Crane, 2006). Однако пока невозможно определить степень риска возникновения нарушения функции почек. Согласно накопленным на текущий момент данным, важно сохранять бдительность и регулярно проверять функцию почек у получающих тенофовир пациентов, особенно у получающих этот препарат в течение длительного времени.

Выбор базовой комбинации НИОТ

Все классические схемы ВААРТ по сей день включают два НИОТ — так называемую базовую комбинацию НИОТ. В сущности, так сложилось исторически, поскольку НИОТ были первыми антиретровирусными препаратами, и к моменту появления через несколько лет ингибиторов протеазы антиретровирусная терапия комбинацией двух НИОТ уже стала стандартной. Но сегодня, по мере накопления данных о токсическом действии некоторых НИОТ на митохондрии, все больше экспертов ставят под сомнение принцип обязательного включения двух НИОТ в схемы АРТ (см. раздел о схемах АРТ, не включающих НИОТ). В то же время на сегодняшний день получено мало данных о результатах применения схем АРТ без НИОТ, поэтому рекомен-

Таблица 6.2.2. Комбинации НИОТ

	ЗТС	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT
ЗТС		+++	++	+	-	++	++
ABC	+++		0	0	0	0	+
ddI	+	0		-	0	-	0
d4T	+	0	-		0	0	-
FTC	-	0	0	0		+++	0
TDF	++	0	-	0	+++		0
AZT	++	+	0	-	0	0	

«+++» — предпочтительные комбинации НИОТ; «++» — рекомендуемые в качестве альтернативы; «+» — прочие альтернативные; «0» — недостаточно данных; «-» — не следует назначать одновременно

дации по их назначению пока не разработаны. Наиболее часто используемые базовые комбинации НИОТ — TDF+FTC и ABC+3ТС. Обе комбинации выпускаются в виде комбинированных лекарственных форм с фиксированными дозами для приема один раз в сутки. Комбинация AZT+3ТС, которая, начиная с 90-х годов, была стандартной базовой комбинацией, сейчас переведена в категорию альтернативных.

TDF+3ТС/FTC

Получены убедительные данные в пользу комбинации тенофовира и эмтрицитабина (или ламивудина). По данным клинического исследования Gilead 903 комбинация TDF+3ТС не только не уступает по вирусологической эффективности d4T+3ТС, но также намного лучше переносится (Gallant, 2004). С момента введения в практику эмтрицитабина и комбинированных препаратов Тривада® и Атрипла® тенофовир намного чаще назначался в комбинации с эмтрицитабином, чем с ламивудином. В клиническом исследовании Gilead 934 (Gallant, 2006), включавшем 509 ранее не получавших АРТ пациентов, проводилось открытое сравнение комбинаций TDF+FTC и AZT+3ТС (все пациенты также получали эфавиренз). Через 48 недель доля пациентов, у которых произошло снижение вирусной нагрузки до уровня менее 50 копий/мл, была больше в группе, получавшей TDF+FTC (80% по сравнению с 70% в группе, получавшей AZT+3ТС). Преимущество комбинации TDF+FTC было установлено даже для пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой. Такие статистически значимые различия в основном были обусловлены худшей переносимостью Комбивира®, побочные эффекты которого чаще служили основанием для отмены терапии (9% по сравнению с 4%). Показатели частоты вирусологической неэффективности лечения и формирования лекарственной устойчивости в обеих группах были невысокими и практически не различались. По данным, полученным через 144 недели, в группе, получавшей TDF+FTC, была меньше частота развития липоатрофии (Argibas, 2008). При условии, что не будут выявлены нежелательные последствия длительного приема тенофовира, связанные с его токсическим действием на почки, комбинация TDF+FTC должна оставаться наиболее широко применяемой базовой комбинацией НИОТ.

ABC+3ТС

Еще одна широко применяемая базовая комбинация — ABC+3ТС, которая также выпускается в комбинированной лекарственной форме с фиксированными дозами под названиями Кивекса® и Эпзиком®. В двойном слепом рандомизированном исследовании CNA30024 была установлена не меньшая эффективность комбинации ABC+3ТС по сравнению с Комбивиром® (DeJesus, 2004). Кроме того, в группе, получающей ABC+3ТС, прирост количества лимфоцитов CD4 был значимо более выраженным, но в то же время в этой группе была зарегистрирована большая частота аллергических реакций (9% по сравнению с 3%) (DeJesus, 2004). В исследовании ZODIAC также была продемонстрирована хорошая вирусологическая эффективность схемы ABC+3ТС с эфавирензом (Moyle, 2004). В исследовании ABCDE была установлена одинаковая эффективность комбинаций ABC+3ТС и d4T+3ТС, но при этом комбинация ABC+3ТС оказалась менее токсичной (Podzamczek, 2006).

За последние несколько лет комбинация ABC+3ТС сравнивалась с комбинацией TDF+FTC в нескольких клинических исследованиях — VICOMBO (Martinez, 2007), HEAT (Smith, 2008), ACTG 5202 (Sax, 2008) и STEAL (Cooper, 2009). Текущие данные этих исследований, проводящихся с участием разных групп пациентов (как получавших, так и не получавших АРТ в прошлом) и в сочетании с разными «третьими» препаратами в разных точках по всему миру, свидетельствуют о минимальных различиях между этими базовыми комбинациями НИОТ. До сих пор ACTG 5202 остается единственным исследованием, в котором была установлена статистически значимая разница в эффективности этих двух комбинаций. Это продолжающееся в настоящее время рандомизированное клиническое исследование, в котором участники разделены на четыре группы, получающие ATV/r+(TDF+FTC), ATV/r+(ABC+3ТС), EFV+(TDF+FTC) и EFV+(ABC+3ТС). Согласно результатам промежуточного анализа данных, среди пациентов с исходно высокой вирусной нагрузкой (свыше 100 000 копий/мл), у получающих комбинацию ABC+3ТС выше риск вирусологической неэффективности независимо от третьего препарата в составе схемы терапии (ATV/r или EFV) (Sax, 2008). Это утверждение остается спорным, поскольку оно не подтверждается результатами других исследований, в том числе результатами ретроспективного анализа данных клинических исследований методом апостериорных сравне-

ний (post-hoc), начатого компанией GSK, выпускающей комбинацию ABC+3ТС, а также результатами других рандомизированных исследований, таких как HEAT и ARIES (Pappa, 2008; Squires, 2008; Fine, 2009). Кроме того, могут быть различия по побочным эффектам и переносимости. В исследовании HEAT в группе, получавшей TDF+FTC, несколько чаще наблюдалось нарушение функции почек (Fine, 2009). В исследовании STEAL в группе, получавшей ABC+3ТС, чаще развивались осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (Cooper, 2009). Необходимо отметить, что в большинстве исследований, например, в исследованиях VI-COMBO и ACTG 5202, участники исследования не проходили предварительное типирование на HLA B*5701, которое снизило бы риск отмены абакавира по причине развития РГЧ. Данные, полученные в исследовании STEAL и некоторых когортных исследованиях (см. выше), подтверждают мнение некоторых экспертов о том, что «на сегодняшний день представляется целесообразным воздержаться от применения абакавира у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, если есть возможность назначить пациенту другую подходящую схему АРТ» (Reiss, 2009). Кроме того, до подтверждения или опровержения результатов исследования A5202 при назначении АРТ пациентам с высокой вирусной нагрузкой, по-видимому, лучше найти замену абакавиру.

AZT+3ТС

В течение многих лет во многих международных рекомендациях комбинация AZT+3ТС была стандартной базовой комбинацией НИОТ для включения в схемы АРТ первого ряда. По применению этой комбинации накоплено больше опыта, чем по применению любой другой комбинации НИОТ. Профиль резистентности вируса (сочетание закрепляющихся мутаций резистентности) представляется благоприятным: мутация M184V, которая часто закрепляется на фоне приема ламивудина, повышает чувствительность вируса к зидовудину. Комбинацию AZT+3ТС обычно назначают в виде комбинированного лекарственного препарата Комбивира®. Хотя по данным регистрационного исследования токсичность Комбивира® не отличается от токсичности комбинации зидовудина и ламивудина, принимаемых по отдельности (Eron, 2000), по нашему опыту доза зидовудина в составе Комбивира® (300 мг) для некоторых пациентов (например, беременных) слишком высока и вызывает у них анемию. В таких случаях лучше назначать зидовудин и ламивудин в виде отдельных препаратов, уменьшив дозу зидовудина до 250 мг.

По эффективности комбинация AZT+3ТС сопоставима с комбинациями d4T+3ТС (Foudraine, 1998; Eron, 2000; Squires, 2000) и AZT+FTC (Benson, 2004). В исследовании ACTG 384 было доказано превосходство AZT+3ТС над комбинацией d4T+ddI (Robbins, 2003; Shafer, 2003). Ранние результаты позволили предположить, что у пациентов, получающих AZT+3ТС, меньше риск развития липоатрофии (Molina, 1999). Однако впоследствии оказалось, что липоатрофия у пациентов, получающих AZT+3ТС, развивается просто несколько позже, чем у пациентов, получающих d4T+ddI (Robbins, 2003; Shafer, 2003). В исследовании GS-934 было показано, что комбинация AZT+3ТС уступает по эффективности и переносимости комбинации TDF+FTC (Gallant, 2006; Pozniak, 2006). По сравнению с комбинацией ABC+3ТС восстановление иммунной системы на фоне приема AZT+3ТС менее выражено (DeJesus, 2004). В свете перечисленных недостатков и невозможности приема этой комбинации один раз в сутки во многих рекомендациях комбинация AZT+3ТС была убрана из перечня предпочтительных базовых комбинаций НИОТ для лечения пациентов, ранее не получавших АРТ.

ddI+3ТС (FTC)

Во многих рекомендациях по лечению ВИЧ-инфицированных эта комбинация входит в число альтернативных базовых комбинаций НИОТ для лечения пациентов, ранее не получавших АРТ. Данные по применению этой комбинации ограничены. По данным некоторых ранних исследований, в которых изучалась эффективность терапии двумя НИОТ, эта комбинация уступает по эффективности другим базовым комбинациям НИОТ (Kuritzkes, 1999). Данные последних исследований свидетельствуют о сопоставимой эффективности (и лучшей переносимости) этой комбинации по сравнению с комбинацией AZT+3ТС (Berenguer, 2008). Однако, учитывая токсические эффекты ddI, развивающиеся при его длительном применении, мы рекомендуем назначать комбинацию ddI+3ТС только при наличии весомых причин, препятствующих применению комбинации TDF+FTC или ABC+3ТС.

Неэффективные и не рекомендуемые базовые комбинации НИОТ

Необходимо отметить, что большинство упоминавшихся выше клинических исследований проводились с участием пациентов, ранее не получавших АРТ. При лечении пациентов, уже получавших АРТ, может потребоваться или оказаться целесообразным применение других базовых комбинаций НИОТ вследствие сформировавшейся резистентности вируса или известной непереносимости пациентом конкретных препаратов. Тем не менее, есть комбинации НИОТ, которые лучше не назначать.

Во многих новых руководствах по АРТ рекомендуется избегать назначения прежде весьма популярной комбинации d4T+ddI. Оба входящие в нее препарата оказывают выраженное токсическое действие на митохондрии, к тому же в исследовании ACTG 384 было установлено, что комбинация d4T+ddI уступает по эффективности комбинации AZT+3TC (Robbins, 2003). При неэффективности лечения у вируса, как правило, обнаруживаются мутации резистентности к аналогам тимидина (МРАТ), что ограничивает возможности применения НИОТ в дальнейшем. В настоящее время комбинацию ddI+d4T нецелесообразно применять в составе схем первого ряда.

По причине высокого риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ не рекомендуется применять комбинацию AZT+ddI, тем более, что диданозин необходимо принимать натощак, а зидовудин переносится лучше при приеме с пищей.

Комбинацию d4T+3TC рекомендуется применять в составе схем первого ряда только в крайних случаях. Хотя поначалу эта комбинация переносится хорошо, впоследствии развиваются токсические эффекты ставудина. В исследовании ABCDE и GS-903 было показано, что у пациентов, получающих d4T+3TC, частота развития липоатрофии заметно выше по сравнению с пациентами, получающими ABC+3TC или TDF+3TC (Gallant, 2004; Podzamczek, 2006). Эту комбинацию следует назначать только при наличии сопутствующих заболеваний, которые служат противопоказаниями к применению зидовудина, абакавира или тенофовира.

На сегодняшний день нет данных или доводов в пользу применения комбинаций d4T+FTC и d4T+TDF.

Комбинация TDF+ddI относительно токсична; кроме того, данные многих исследований свидетельствуют о низкой вирусологической и иммунологической эффективности этой комбинации (см. раздел о неэффективных схемах первого ряда).

Из-за быстрого развития резистентности вируса невелика вероятность успеха применения комбинации TDF+ABC. В силу антагонизма не следует использовать комбинации AZT+d4T и FTC+3TC, поскольку это сочетания сходных по химическому строению и механизму действия препаратов, которые будут конкурировать между собой.

Периодические замены базовой комбинации НИОТ в настоящее время не рекомендуются, хотя в первых исследованиях по крайней мере не было выявлено вредных последствий такой стратегии лечения (Molina, 1999; Martinez-Picado, 2003).

Литература к разделу «Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы»

- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J AIDS* 2008, 47:74-8.
- Benson CA, van der Horst C, Lamarca A, et al. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. *AIDS* 2004, 18:2269-76.
- Berenguer J, González J, Ribera E, et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1083-92.
- Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:50-5.
- Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J AIDS* 2005, 39:313-6.
- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. *Lancet* 1999, 354:1112-5.
- Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002, 288:207-15.
- Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 649-57.
- Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001, 15:1517-26.

- Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994, 343:871-81.
- Cooper D, Bloch M, Humphries, et al. Simplification with fixed-dosed tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in adults with suppressed HIV replication: the STEAL study, a randomized, open-label, 96-week, non-inferiority trial. Abstract 576, 16th CROI 2009 Montréal.
- Crane H, Harrington R, Van Rompaey S, Kitahata M. Didanosine and lower baseline body weight are associated with declining renal function among patients receiving tenofovir. Abstr. 780, 13th CROI 2006, Denver.
- Crespo M, Ribera E, Suárez-Lozano I, et al. Effectiveness and safety of didanosine, lamivudine and efavirenz versus zidovudine, lamivudine and efavirenz for the initial treatment of HIV-infected patients from the Spanish VACH cohort. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63:189-96.
- De la Rosa R, Harris M, Uyeda L, et al. Life-threatening reaction after first ever dose of abacavir in an HIV-1-infected patient. *AIDS* 2004, 18:578-9.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1038-46.
- DeJesus E, McCarty D, Farthing CF, et al. Once-daily versus twice-daily lamivudine, in combination with zidovudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV infection. *CID* 2004, 39:411-8.
- Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-91.
- Dolin R, Amato DA, Fischl MA, et al. Zidovudine compared to didanosine in patients with advanced HIV-1 infection and little or no previous experience with zidovudine. *Arch Int Med* 1995, 155:961-97.
- El-Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. *AIDS* 2004, 18:359-60.
- Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000, 14: 1601-10.
- Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *New Eng J Med* 1995, 333:1662.
- Fine D, Smith K, Patel P et al. Assessment of renal findings of abacavir/lamivudine compared with tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily LPV/ritonavir over 96 weeks in the HEAT study. Abstract 744, 16th CROI 2009 Montréal.
- Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:1009-14.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, Plazebzo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-91.
- Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic HIV infection. A double-blind, Plazebzo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:727-37.
- Florida M, Vella S, Seeber AC, et al. A randomized trial (ISS 902) of didanosine versus zidovudine in previously untreated patients with mildly symptomatic HIV infection. *J Infect Dis* 1997, 175:255-264.
- Foudraïne NA, de Jong JJ, Weverling J, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. *AIDS* 1998, 12: 1513-9.
- Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005, 65:1427-48.
- Fux C, Simcock M, Wolbers M, et al. Tenofovir treatment is associated with a decrease in calculated glomerular filtration rates in a large observational cohort. Abstract 834, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006, 354:251-60.
- Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1194-8.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004, 292: 191-201.
- Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. *AIDS* 2008, 22:2155-63.
- Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naïve HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *JAIDS* 2002, 29: 21-31.
- Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004, 350:1850-1861.
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul. *N Engl J Med* 1996, 335:1081-90.
- Harrington PR Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *JID* 2000, 181:912-920.
- Harris M, Back D, Kewn S, et al. Intracellular carbovir triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. *AIDS* 2002, 16:1196-7.
- Havilr DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001, 15: 1379-88.
- Havilr DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 321-5.
- Heffelfinger J, Hanson D, Voetsch A, et al. Renal impairment associated with the use of tenofovir. Abstract 779, 13th CROI 2006, Denver.
- Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002, 359:1121-2.
- Hoy JF, Gahan ME, Carr A, et al. Changes in mitochondrial DNA in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients with lipodystrophy randomized to receive abacavir. *J Infect Dis* 2004, 190:688-92.
- Jablonowski H, Arasteh K, Staszewski S, et al. A dose comparison study of didanosine in patients with very advanced HIV infection who are intolerant to or clinically deteriorate on zidovudine. *AIDS* 1995, 9:463-469.
- John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy in HIV-infected patients. *JAIDS* 2003, 33: 29-33.
- John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. *AIDS* 2001, 15: 717-23.
- Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1070-1073

- Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients: results from a randomized, double-blind, trial. *AIDS* 2000, 14:781-789.
- Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Medicine* 2003, 4: 79-86.
- Kuritzkes DR, Marschner J, Johnson VA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *AIDS* 1999, 13:685-94.
- Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: a case-control study nested within FHDH ANRS CO4. Abstract 43LB, 16th CROI 2009, Montréal.
- Llibre JM, Domingo P, Palacios R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006, 20:1407-14.
- Lundgren J, Reiss P, Worm S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: the D:A:D study. Abstract 44, 16th CROI 2009, Montréal.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359:727-32.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008, 358:568-79.
- Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000, 14:1309-1316.
- Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003, 17: 971-979.
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2003, 349:1036-46.
- Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. Efficacy and safety of NRTIs switch to tenofovir plus emtricitabine (vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: the BICOMBO study. Abstract WESS102, 4th IAS 2007, Sydney.
- Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004, 364:65-7.
- Martinez-Picado J, Negro E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. *Ann Intern Med* 2003; 139: 81-9.
- Matheson S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. *Antivir Ther* 2003, 8:163-71.
- Mathias AA, Hinkle J, Menning M, Hui J, Kaul S, Kearney BP. Bioequivalence of efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:167-73.
- Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS* 2005, 19:93-5.
- Mauss S, Corzilius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002, 3:49-55.
- McCormsey GA, Ward DJ, Henthenthaler SM, et al. Improvement in lipoatrophy associated with HAART in HIV-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *CID* 2004, 38:263-270.
- Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000, 133:192-6.
- Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. *HIV Med* 2002, 3:135-45.
- Mokrzycki MH, Harris C, May H, et al. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of 5 cases. *CID* 2000, 30:198-200.
- Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with HIV. *J Infect Dis* 1999, 180: 351-8.
- Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis* 2005, 191:830-9.
- Molina JM, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2005, 191:840-7.
- Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. *J AIDS* 2003, 33: 22-28.
- Moyle G, Boffito M. Unexpected drug interactions and adverse events with antiretroviral drugs. *Lancet* 2004, 364:8-10.
- Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the zigen once daily in antiretroviral combination study. *J AIDS* 2005;38:417-425.
- Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006, 20:2043-50.
- Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Inf Dis* 2002, 185:1251-1260.
- Pappa K, Hernandez J, Ha B, Shaefer M, Brothers B, Liao Q. Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) shows robust virologic responses in ART-naïve patients for baseline (BL) viral loads (VL) of $\geq 100,000$ c/mL and $<100,000$ c/mL by endpoint used in ACTG5202. Abstract THAB0304, XVII IAC 2008, Mexico City.
- Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J AIDS* 2004, 35:269-73.
- Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001, 344:984-96.
- Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J AIDS* 2006 Nov 9;
- Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J AIDS* 2006; 43: 535-40.
- Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. Abstract 152, 16th CROI 2009, Montréal.
- Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-HIV activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-PMPA), Bis PMPA. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:612-7.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl*

J Med 2003; 349: 2293-303.

Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003;188:1652-8.

Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, et al. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. *Antiviral Therapy* 2001, 6:135-42.

Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004, 292:180-9.

Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008, 371:1417-1426.

Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *New Eng J Med* 1996, 335:1099-1106.

Sax P, Tierney C, Collier A, et al. ACTG 5202: shorter time to virologic failure (VF) with abacavir/lamivudine than tenofovir/emtricitabine as part of combination therapy in treatment-naïve subjects with screening HIV RNA $\geq 100,000$ c/mL. Abstract THAB0303, XVII IAC 2008, Mexico.

Schaaf B, Aries SP, Kramme E, et al. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with AIDS. *CID* 2003, 37:e41-3.

Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63.

Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-15.

Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 36:e131-3.

SMART. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008, 22:F17-F24.

Smith K, Fine D, Patel P, et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily LPV/ritonavir through 48 weeks in the HEAT study. Abstract 774, 15th CROI 2008, Boston.

Sosa N, Hill-Zabala C, DeJesus E, et al. Abacavir and lamivudine fixed-dose combination tablet once daily compared with abacavir and lamivudine twice daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS30008, SEAL). *J AIDS* 2005, 40:422-7.

Sprunck SL, Pavia AT, Mellors JW, et al. Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Int Med* 1997, 126:355-363.

Squires K, Pozniak AL, Pierone G, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection. *Ann Int Med* 2003, 139: 313-320.

Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with didanosine in antiretroviral naïve individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000, 14: 1591-600.

Squires K, Young B, DeJesus E, et al. Atazanavir/ritonavir + abacavir/lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected HLA-B*5701 negative subjects demonstrates efficacy and safety: the ARIES trial. Abstract H-1250a, 48th ICAAC 2008, Washington, DC.

Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, et al. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS* 1997, 11:477-483.

Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs didanosine-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-1163.

Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. *J Biol Chem* 1998, 273:27250-8.

Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:2091-6.

Tebas P, Zhang J, Hafner R, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother* 2009 Mar 19.

Thompson M, Haubrich R, D Margolis D, et al. Differences in calculated glomerular filtration rate in efavirenz- or tenofovir-treated adults in ESS40006. Abstract 777, 13th CROI 2006, Denver.

Valdez JR, Cassetti I, Suleiman JM, et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials* 2007;8:381-90.

Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99.

Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; 322:941-9.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Механизм действия и эффективность

Первые описания ННИОТ появились в 1990 году. Действие ННИОТ, как и НИОТ, направлено на обратную транскриптазу ВИЧ. Но, в отличие от НИОТ, препараты этой группы не выступают в качестве дефектного строительного материала, а напрямую и неконкурентно связываются с обратной транскриптазой вблизи участка связывания субстрата (нуклеозидов). В результате образования комплекса с ННИОТ субстратсвязывающий участок обратной транскриптазы перекрывается, в результате фермент связывается с меньшим числом нуклеозидов и процесс полимеризации существенно замедляется. В отличие от НИОТ, ННИОТ не требуется превращение в активный метаболит внутри клетки.

Три ННИОТ — невирапин, делавирдин и эфавиренз — появились в 1996–1998 годах. Хотя результаты клинических исследований, в том числе ACTG 241 и INCAS, продемонстрировали, что схемы из трех препаратов намного превосходят по эффективности схемы из двух НИОТ (D'Aquila, 1996; Raboud, 1999; Conway, 2000), внедрение ННИОТ в клиническую практику не сопровождалось энтузиазмом, и эта группа антиретровирусных препаратов не привлекла такого внимания прессы, как ИП.

Столь прохладное отношение к ННИОТ было обусловлено тем, что, по данным первых наблюдений, функциональная монотерапия ННИОТ (т. е. добавление ННИОТ к неэффективной схеме терапии) не оказывала практически никакого эффекта. Кроме того, сразу врачи столкнулись с серьезной проблемой — формированием резистентности вируса к ННИОТ. Оказалось, что не только риск формирования резистентности очень высок, но и развивается она очень быстро, при этом практически во всех случаях формируется перекрестная резистентность — ко всем препаратам данной группы. Важно помнить, что промедление с заменой препарата при недостаточном подавленной вирусной нагрузке почти наверняка приведет к устойчивости ко всем ННИОТ. Для того, чтобы вычеркнуть из списка вариантов лечения целую группу антиретровирусных препаратов, достаточно появления одной точечной мутации в положении 103 (K103N) гидрофобного участка связывания. Сегодня описаны случаи формирования резистентности к ННИОТ даже у женщин, однократно принимавших невирапин во время родов с целью профилактики передачи ВИЧ ребенку (Eshleman, 2002).

По результатам крупных исследований, частота мутаций резистентности к ННИОТ после однократного приема невирапина с целью перинатальной монопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку колеблется от 14% до внушающих тревогу 65% (Cunningham, 2002; Jourdain, 2004; Johnson, 2005). Возможно, условия для формирования резистентности вируса создаются благодаря длительному периоду полувыведения ННИОТ (Muro, 2005). Поэтому, если планируется прекращение или прерывание схемы АРТ, прием ННИОТ следует всегда прекращать за несколько дней до прекращения приема остальных входящих в схему АРТ антиретровирусных препаратов (см. раздел о прерывании антиретровирусной терапии). Благодаря быстрому развитию резистентности увеличивается частота передачи резистентных штаммов ВИЧ: в Европе в 2001–2002 годах у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией почти в 10% случаев обнаруживались резистентные штаммы ВИЧ (Wensing, 2005). При наличии резистентности вируса к одному ННИОТ бессмысленно начинать или продолжать терапию ННИОТ, поскольку такое лечение будет как вирусологически, так и иммунологически неэффективным (Pickett, 2004), поскольку мутации резистентности к ННИОТ существенно не снижают репликативную способность вируса в отличие от некоторых мутаций резистентности к ИП или НИОТ.

Несмотря на проблемы, связанные с формированием резистентности, результаты как рандомизированных, так и крупных когортных исследований продемонстрировали чрезвычайно высокую эффективность схем АРТ, включающих ННИОТ и нуклеозидные аналоги. По способности восстанавливать иммунную систему и подавлять вирусную нагрузку у ранее не получавших АРТ пациентов ННИОТ по крайней мере не уступают ИП, а в некоторых случаях превосходят их (Staszewski, 1999; Torre, 2001; Podzamczek, 2002; Robbins, 2003). Результаты таких исследований, как ACTG 5192 и FIRST, по-видимому, подтверждают превосходство ННИОТ над ИП (MacArthur, 2006; Riddler, 2008). Однако при лечении пациентов, ранее получавших АРТ, ННИОТ, по-видимому, менее эффективны, чем ИП (Yazdanpanah, 2004).

Тем не менее, простой режим приема и в целом хорошая переносимость позволили схемам АРТ, включающим невирапин и эфавиренз, занять важное место среди остальных схем АРТ, порой им даже отдается предпочтение по сравнению со схемами с ИП. Во многих рандомизированных исследованиях последних лет удалось показать, что при уже достигнутом хорошем вирусологическом эффекте ИП в схеме АРТ можно заменить на ННИОТ без вреда для пациента. Более того, после перехода на ННИОТ вирусологический ответ на терапию иногда был даже более выраженным, чем при продолжении лечения прежней схемой с ИП (см. также разделы о замене схемы АРТ в главе 6).

Метаболизм эфавиренза и невирапина осуществляется изоферментами цитохрома P450 (Miller, 1997). Невирапин их активирует, а эфавиренз как активирует, так и подавляет. Применение эфавиренза вместе с саквинавиром либо лопинавиром чревато выраженными лекарственными взаимодействиями, что требует тщательной коррекции (подбора) доз этих препаратов.

На сегодняшний день ни в одном исследовании не удалось доказать превосходство какого-то одного ННИОТ над остальными. В то время как делавирдин по совокупности разных причин практически больше не используется (см. ниже), невирапин и эфавиренз в большинстве стран считаются равнозначными. В когортных исследованиях последних лет выявлено некоторое преимущество эфавиренза (Phillips, 2001; Cozzi-Lepri, 2002; van den Berg, 2008), но ценность их результатов невелика, поскольку проводились они на слишком разнородных группах пациентов. Как бы то ни было, можно смело утверждать, что разница между эфавирензом и невирапином — особенно у ранее не получавших АРТ — невелика. По крайней мере, проведенное в Испании пилотное рандомизированное клиническое исследование SENC не выявило существенных различий между этими препаратами при применении у ранее не получавших АРТ пациентов (Nunez, 2002).

Исследование 2NN («Двойное исследование ННИОТ») стало первым крупным рандомизированным сравнительным клиническим исследованием невирапина и эфавиренза (Van Leth, 2004). В общей сложности в нем участвовали 1216 пациентов, которые получали d4T+3TC в качестве базовой комбинации НИОТ и либо невирапин по 400 мг один раз в сутки, либо невирапин по 200 мг два раза в сутки, либо эфавиренз по 600 мг один раз в сутки, либо эфавиренз по 800 мг один раз в сутки + невирапин по 400 мг один раз в сутки. Единственным значимым различием в вирусологической эффективности оказалось преимущество эфавиренза по сравнению с комбинацией двух ННИОТ, которое в основном объяснялось более высокой токсичностью последней схемы. В группе, получавшей невирапин в дозе 400 мг один раз в сутки, признаки тяжелой гепатотоксичности встречались чаще, чем в группе, получавшей эфавиренз. С другой стороны, у пациентов, получавших невирапин без эфавиренза, наблюдались менее выраженные нарушения липидного профиля. При углубленном анализе данных исследования 2NN было обнаружено, что проявления гепатотоксичности у пациентов, получавших невирапин один раз в сутки, выявлялись только у пациентов одной клиники в Таиланде (Storfer, 2005). В проведенном позже рандомизированном исследовании не было зарегистрировано повышения риска гепатотоксичности у пациентов, получавших невирапин один раз в сутки (Podzamczek, 2008). Углубленный анализ данных исследования FIRST не выявил различий в эффективности невирапина и эфавиренза (van den Berg, 2008).

Исследования 2NN, FIRST, а также исследования замены схемы АРТ, например, испанское исследование Nefa (Martinez, 2003), показали, что при выборе ННИОТ следует прежде всего учитывать специфические побочные эффекты каждого препарата (см. ниже). Кроме того, необходимо принимать во внимание индивидуальные особенности пациента (Sheran, 2005).

В 2008 году в США и Европе был одобрен к применению этравирин, ННИОТ второго поколения. Теперь появилась новая возможность лечения пациентов, у которых вирус приобрел мутацию K103N — знаменитую мутацию резистентности к ННИОТ.

Отдельные ННИОТ: особенности и недостатки

Невирапин (NVP, Вирамун®) — первый разрешенный к применению ННИОТ, выпущенный на рынок в 1997 году. Невирапин в сочетании с комбинацией AZT+ddI — пожалуй, самая древняя схема ВААРТ (D'Aquila, 1996; Henry, 1998; Ravoud, 1999). Проводились рандомизированные сравнительные исследования невирапина и ингибиторов протеазы. По результатам исследования Atlantic невирапин близок по эффективности индинавиру (van Leeuwen, 2003). В исследовании Combine прослеживалось некоторое преимущество невирапина по сравнению с нелфинавиром по вирусологической эффективности (Podzamczek, 2002). Впоследствии предварительные результаты исследования ARTEN продемонстрировали не меньшую эффективность невирапина по сравнению с атазанавиром, усиленным ритонавиром. В этом первом крупном исследовании, в котором напрямую сравнивались эффективность и безопасность ННИОТ и усиленного ритонавира ИП в составе схемы АРТ, включающей также современную базовую комбинацию TDF+FTC, первичная конечная точка (уровень вирусной нагрузки <50 копий/мл) был достигнут у 67% и 65% пациентов соответственно (Soriano, 2009).

Невирапин обычно хорошо переносится при длительном применении. В разных исследованиях, например, Atlantic, 2NN и ARTEN у пациентов, получавших невирапин, изменения показателей липидного обмена были сравнительно благоприятными (Van der Valk, 2001; Van Leth, 2004; Soriano, 2009). В небольшом рандомизированном исследовании показатели липидного

обмена улучшались после замены эфавиренза на невирапин (Parietti, 2007). Клиническое значение этих положительных эффектов и их возможную роль в профилактике сердечно-сосудистых осложнений еще предстоит выяснить.

Невирапин провоцирует повышение активности печеночных ферментов у вплоть до 20% пациентов, которое в редких случаях достигает тяжелой степени. Прием невирапина всегда следует начинать с вводной (половинной) дозы. В первые 8 недель лечения невирапином рекомендуется определять активность печеночных трансаминаз каждые две недели. У 15–20% пациентов невирапин вызывает сыпь, которая в 7% случаев служит показанием к отмене препарата (Miller, 1997). С помощью профилактического приема антигистаминных препаратов и кортикостероидов предотвратить появление лекарственной сыпи на невирапин не удастся (GESIDA 2004; Launay, 2004). Только лекарственная сыпь или только повышение активности трансаминаз (вплоть до пятикратного превышения верхней границы нормы) показанием к отмене невирапина не являются, однако к сочетанию этих побочных эффектов следует относиться крайне настороженно. Показанием к отмене невирапина служит появлением сыпи в сочетании с даже небольшим повышением активности трансаминаз (превышения верхней границы нормы более чем в 2 раза). Важно отметить, что симптомы гепатотоксичности могут появляться даже через несколько месяцев после начала приема препарата (Sulkowski, 2002).

Риск побочных эффектов невирапина повышен у пациентов с хроническим гепатитом, а также у женщин с низкой массой тела (Sulkowski, 2000; Sanne, 2005; Kappelhoff, 2005). Кроме того, сообщалось, что риск побочного действия невирапина повышен при хорошем состоянии иммунной системы. Так, у женщин с количеством лимфоцитов CD4 более 250 мкл⁻¹ он был повышен в 12 раз (побочные эффекты невирапина развивались у 11 % женщин с количеством лимфоцитов CD4 более 250 мкл⁻¹ и лишь у 0,9 % женщин с количеством лимфоцитов CD4 менее 250 мкл⁻¹). У мужчин риск выше при количестве лимфоцитов CD4 более 400 мкл⁻¹ (побочные эффекты невирапина развивались у 6,2 % мужчин с количеством лимфоцитов CD4 более 400 мкл⁻¹ и у 1,2 % мужчин с количеством лимфоцитов CD4 менее 400 мкл⁻¹). Несмотря на то, что в других исследованиях не удалось подтвердить наличие связи между развитием токсических эффектов невирапина и иммунным статусом (Manfredi, 2006; Wolf, 2006; Knobel, 2008), в настоящее время не рекомендуется назначать невирапин ранее не получавшим АРТ пациентам с показателями количества лимфоцитов CD4 выше приведенных величин. Напротив, у пациентов, ранее получавших АРТ, у которых на момент начала терапии невирапином количество лимфоцитов CD4 превышает указанные величины, риск развития токсических эффектов невирапина не увеличивается (Mocroft, 2007; De Lazzari, 2008; Wit, 2008). Получены некоторые доказательства наличия связи между развитием гиперчувствительности к невирапину и наличием специфического аллеля гена HLA-DRB1 (Martin, 2005) и полиморфизмов гена MDR1, кодирующего р-гликопротеин (транспортный белок, участвующий в переносе молекул лекарственных препаратов через клеточную мембрану) (Haas, 2006; Ritchie, 2006). Однако специфические тесты, позволяющие предсказать риск развития гиперчувствительности к невирапину, еще не разработаны.

Очень часто на фоне приема невирапина наблюдается стойкое и выраженное повышение активности γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), что нередко навлекает на пациентов ложные подозрения в злоупотреблении алкоголем.

Фармакокинетические свойства невирапина позволяют назначать его в режим приема один раз в сутки (Van Heeswijk, 2000). В нескольких исследованиях, например, 2NN, ARTEN и Atlantic, невирапин с успехом назначали в дозе 400 мг один раз в сутки (van Leeuwen, 2003; Van Leth, 2004; Soriano, 2009). Тем не менее, режим приема невирапина один раз в сутки пока не получил одобрения. Сейчас проводятся исследования лекарственной формы невирапина замедленного высвобождения (невирапин XR). Появление этой лекарственной формы на рынке планируется в 2011 году.

Эфавиренз (EFV, Суства[®], Стокрин[®]) стал третьим одобренным к применению ННИОТ, но первым препаратом этой группы, на примере которого было доказано, что ННИОТ по крайней мере не уступают, а возможно и превосходят в эффективности ИП у ранее не получавших АРТ пациентов и пациентов со скромным анамнезом АРТ. В частности, в исследовании 006 было установлено преимущество эфавиренза по сравнению с индинавиром (Staszewski, 1999). С тех пор эфавиренз сравнивали с другими антиретровирусными препаратами во многих крупных рандомизированных исследованиях. Как правило, он показывал себя с самой лучшей стороны,

например, в исследовании ACTG 5095 было установлено, что в сочетании с базовой комбинацией AZT+3ТС эфавиренз эффективнее абакавира (Gulick, 2004), в исследовании ACTG 384 было показано его превосходство над нелфинавиrom (Robbins, 2003; Shafter, 2003), а по данным исследования A1424-034 он по крайней мере не уступает по эффективности атазанавиру (Squires, 2004). В исследовании ACTG 5142 эфавиренз несколько превосходил LPV/r по эффективности, однако в группе, получавшей эфавиренз, чаще выявлялись случаи формирования резистентности вируса (Riddler, 2008).

Во многих стандартах и рекомендациях эфавиренз включен в число предпочтительных препаратов для лечения пациентов, ранее не получавших АРТ. Однако у него есть свои недостатки. Типичным побочным эффектом эфавиренза является легкое угнетение ЦНС, поэтому его желательно принимать вечером перед сном. Пациентов следует предупреждать о возможности побочного действия препарата на ЦНС, которое обычно проявляется дурнотой и предобморочными состояниями. Прием препарата перед сном может спровоцировать яркие сновидения и даже ночные кошмары. Кроме того, пациентов необходимо предупреждать о том, что эфавиренз может повлиять на способность управления транспортными средствами и сложной техникой. Возможно, выраженность побочных эффектов действия эфавиренза зависит от его сывороточной концентрации (Marzolini, 2001). Возможно, к побочным эффектам эфавиренза есть генетическая предрасположенность, в частности, у черных африканцев (Naas, 2004; Wyen, 2008). Эфавиренз нарушает структуру сна (Gallego, 2004). Одно исследование показало, что через 4 недели приема эфавиренза на дурноту жаловались 66% пациентов, на патологические сновидения — 48%, на сонливость — 37%, на бессонницу — 35% (Fumaz, 2002). Со временем все эти проявления обычно проходят, но примерно у 20% пациентов могут сохраняться (Lochet, 2003) — в таких случаях эфавиренз, по возможности, заменяют другим препаратом.

В отличие от невирапина, на фоне приема эфавиренза реже наблюдаются побочные эффекты со стороны печени. Вводный период приема препарата в половинной дозе не требуется. По причине длительного периода полувыведения его рекомендуется назначать один раз в сутки. Эфавиренз входит в состав комбинированного препарата Атрипла®.

В то же время, на липидный обмен эфавиренз действует далеко не столь благоприятно, как невирапин. Кроме того, эфавиренз может вызывать гинекомастию, которая не только является источником психологических проблем, но и может сопровождаться болью в молочных железах (Rahim, 2004). У таких пациентов эфавиренз, по возможности, следует заменить невирапином. Эфавиренз тератогенен и противопоказан во время беременности. Его не следует назначать женщинам детородного возраста.

Таблица 6.2.3. Частота наиболее серьезных побочных эффектов невирапина и эфавиренза (по данным исследований, упомянутых в этом разделе)

	Невирапин	Эфавиренз
Побочные эффекты со стороны ЦНС	Редко	58–66%
Тяжелые побочные эффекты со стороны ЦНС	Крайне редко	5–7%
Гепатотоксичность	17%	8%
Дислипидемия	Нет	Часто
Гинекомастия	Нет	Изредка
Сыпь	15%	5%

Этравирин (ЕТВ, Интеленс®) представляет собой аналог диарилпиримидина, разработанный компанией «Тиботек» (сейчас входящей в концерн «Янссен-Силаг»). Этот первый ННИОТ второго поколения был зарегистрирован в 2008 году для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов, ранее получавших АРТ.

Этравирин эффективен не только против вируса дикого типа, но и против резистентных штаммов, в том числе штаммов с классическими мутациями резистентности к ННИОТ, например, мутацией K103N (Andries, 2004). Генетический барьер к развитию резистентности у этравирин выше, чем у остальных ННИОТ. По-видимому, это объясняется тем, что этравирин за счет изменения своей структуры способен по-разному связываться с обратной транскриптазой ВИЧ-1 (Vingerhoets, 2005). Поэтому мутации кодирующего ОТ гена, изменяющие строение участка связывания фермента с этравиринном, практически не влияют на связывание фермента с препаратом и, следовательно, не снижают противовирусное действие этого ННИОТ (Das, 2004).

В исследованиях I/II фазы с участием пациентов, ранее не получавших АРТ, этравирин всего за одну неделю снижал вирусную нагрузку в среднем на 2,0 lg (в 100 раз) (Gruzdev, 2003) и на 0,9 lg (примерно в 8 раз), если у вируса были мутации резистентности к ННИОТ (Gazzard, 2003). В крупном исследовании II фазы C233, в котором участвовали 199 пациентов с обширным анамнезом антиретровирусной терапии, у которых были обнаружены мутации резистентности вируса к ИП и ННИОТ, вирусная нагрузка у получавших этравирин пациентов через 48 недель снизилась приблизительно на 1 lg (в 10 раз) по сравнению с плацебо (TMC125 Writing Group, 2007).

В ходе еще одного исследования II фазы проводилось сравнение этравирин + ИП, назначавшимся индивидуально по выбору врача-исследователя, у пациентов с резистентностью вируса к ННИОТ, которые не получали раньше ИП. По данным внепланового промежуточного анализа у пациентов, получавших этравирин, был достигнут лишь субоптимальный (недостаточный) вирусологический ответ по сравнению с группой, получавшей ИП. По этой причине исследование было прекращено досрочно. Таким образом, применение этравирин в комбинации с двумя НИОТ, возможно, не является оптимальной схемой лечения для ранее не получавших ИП пациентов с вирусологической неэффективностью ННИОТ-содержащей схемы АРТ первого ряда. Наиболее вероятная причина субоптимального (недостаточного) вирусологического ответа состоит в том, что вирус у участников исследования был исходно резистентен к двум группам антиретровирусных препаратов, и дело не в особенностях фармакокинетики препарата или наличии других факторов (Ruxrungtham, 2008).

Этравирин был одобрен к применению на основании результатов двух крупных клинических исследований (DUET-1 и 2). В этих двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы участвовали пациенты, у которых предыдущая схема АРТ была неэффективна и у которых вирус был резистентен ко всем применяющимся в то время ННИОТ и обладал не менее чем тремя первичными (основными) мутациями резистентности к ИП. Участники исследования были рандомизированы для получения дважды в сутки либо этравирин, либо плацебо в сочетании с DRV/g и препаратами НИОТ по выбору врача-исследователя. Некоторые участники также получали Т-20 два раза в сутки (Lazzarin, 2007; Madrugа, 2007). Через 24 недели в группе этравирин у большей доли пациентов была зарегистрирована вирусная нагрузка менее 50 копий/мл (у 56% пациентов по сравнению с 39% пациентами в исследовании DUET-1 и у 62% пациентов по сравнению с 44% пациентами в исследовании DUET-2). При объединенном анализе данных обоих исследований была доказана клиническая польза в отношении ОИ и смертности (Hirschel, 2007). Однако отмечалось уменьшение силы противовирусного эффекта этравирин с возрастанием количества мутаций резистентности вируса к ННИОТ (Vingerhoets, 2007).

Судя по полученным на текущий момент данным, этравирин отличается хорошей переносимостью. В исследованиях DUET его переносимость была сравнима с плацебо, за исключением типичной для всех ННИОТ сыпи, которая развивалась чаще (у 17% по сравнению с 9%). FDA недавно опубликовало предостережение, в котором сообщается о нескольких случаях развития синдрома Стивенса—Джонсона на фоне приема этравирин.

По-видимому, он не вступает в какие-либо существенные лекарственные взаимодействия с метабоном или другими антиретровирусными препаратами, за одним исключением: уровень этравирин существенно снижается при одновременном применении с типранавиром (Kakuda, 2006). Этравирин в суточной дозе 800 мг (2 таблетки по 200 мг два раза в сутки) следует принимать во время еды для улучшения всасывания препарата в ЖКТ.

Таким образом, этравирин — важный препарат с хорошей переносимостью, который можно применять для лечения пациентов с резистентностью вируса к ННИОТ. Однако его эффективность не безгранична. Как и любой другой антиретровирусный препарат, этравирин должен применяться в комбинации с другими активными в отношении конкретного штамма ВИЧ-1 антиретровирусными препаратами. Согласно полученным данным, этравирин следует всегда назначать в комбинации с усиленным ритонавиром ИП, лучше всего с DRV/g.

Делавирдин (DLV, Рескриптор®) стал вторым ННИОТ, одобренным к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США. Это произошло в апреле 1997 года. Сейчас его применяют редко, поскольку он требует приема большого количества таблеток 3 раза в сутки. В 1999 году в Европе заявка на регистрацию делавирдина была отклонена из-за недостатка доказательств его эффективности. Тем не менее, по вирусологиче-

ской эффективности этот препарат, возможно, не уступает другим ННИОТ (Conway, 2000). Делавирдин вызывает сыпь у 30% пациентов, что, вероятно, чаще, чем на фоне приема других ННИОТ. Делавирдин повышает сывороточную концентрацию разных ИП, в том числе саквинавира (Harris, 2002). Тем не менее, его использование в качестве усилителя фармакокинетики ИП не получило широкой поддержки. Даже в США, где он был одобрен к применению, он применяется крайне редко (и, соответственно, получение свежих полезных данных по его применению ограничено).

Литература к разделу «Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы»

- Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4680-6.
- Calmy A, Nguyen A, Lange J, et al. Nevirapine administered once daily is as efficient as a twice-daily dosing. a collaborative cohort study. Abstract 786, 15th CROI 2008, Boston.
- Cohen CJ, Berger DS, Blick G, et al. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in treatment-experienced HIV-1-infected patients: 48-week results of a phase IIb trial. *AIDS* 2009, 23:423-6.
- Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. *Clin Infect Dis*. 2000, Suppl 2:S130-4.
- Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002, 185: 1062-9.
- Cunningham CK, Chaix ML, Rekecizwicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV type 1 transmission: a substudy of pediatric ACTG 316. *JID* 2002, 186:181-8.
- D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1996, 124:1019-30.
- Das K, Clark AD Jr, Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related NNRTIs that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J Med Chem* 2004;47:2550-60.
- De Lazzari E, León A, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008, 9:221-6.
- Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. *J AIDS* 2002, 29:244-53.
- Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004, 38:430-2.
- Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, et al. An open-label assessment of TMC 125 - new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS* 2003;17:F49-54.
- GESIDA 26/02 Study Group. Failure of Cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 37:1276-1281.
- Gruzdev B, Rakhmanova A, Doubovskaya E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects. *AIDS* 2003;17: 2487-94.
- Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004, 350:1850-1861.
- Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. *AIDS* 2002; 16: 798-9.
- Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A. *J AIDS Hum Retroviro* 1998,19:339-49.
- Hirschel B, Pernerger T. No patient left behind—better treatments for resistant HIV infection. *Lancet* 2007; 370:3-5.
- Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, et al. Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult ACTG collaboration. *Clin Infect Dis* 2006, 43:783-6.
- Haas DW, Ribaldo HJ, Kim RB, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004;18:2391-2400.
- Johnson JA, Li JF, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant hiv-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2005, 192:16-23.
- Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004, 351:229-40.
- Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Workman C, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2008, 13:655-61.
- Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther* 2005, 10:489-98.
- Knobel H, Guelar A, Montero M, et al. Risk of side effects associated with the use of nevirapine in treatment-naive patients, with respect to gender and CD4 cell count. *HIV Med* 2008, 9:14-8.
- Launay O, Roudiere L, Boukif N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viraume-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2004, 38:e66-72.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.
- Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6.
- MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al. A comparison of three HAART strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet* 2006, 368:2125-35.
- Madrugá JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected

patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:29-38.

Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS* 2006; 20:2233-6.

Martin AM, Nolan D, James J, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS* 2005; 19:97-9.

Martinez E, Arnaiz JA, Podzaczek D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Eng J Med* 2003; 349:1036-46.

Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15: 71-5.

Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP. Clinical experience with NNRTIs. *AIDS* 1997, 11 (suppl A): S157-164.

Mocroft A, Staszewski S, Weber R, et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naive and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther* 2007;12:325-33.

Muro E, Droste JA, Hofstede HT, et al. Nevirapine plasma concentrations are still detectable after more than 2 weeks in the majority of women receiving single-dose nevirapine: implications for intervention studies. *J AIDS* 2005; 39:419-421.

Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials* 2002, 3:186-94.

Parienti JJ, Massari V, Rey D, Poubeau P, Verdon R. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2007;45:263-6.

Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS* 2001;15:2385-95.

Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. *AIDS* 2004, 18:1469-71.

Podzaczek D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90.

Podzaczek D, Olmo M, Sanz J, et al. Safety of switching nevirapine twice daily to nevirapine once daily in virologically suppressed patients. *JAIDS* 2009, 50:390-6.

Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. *INCAS study team. J AIDS* 1999, 22: 260-6.

Rahim S, Ortiz O, Maslow M, et al. A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. *AIDS Read* 2004, 14:23-4.

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-106.

Ritchie MD, Haas DW, Motsinger AA, et al. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2006, 43:779-82.

Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-303.

Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naive, NNRTI-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008, 9:883-96.

Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005;191:825-9.

Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-15.

Sheran M. The NNRTIs efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. *HIV Clin Trials* 2005, 6:158-68.

Soriano V et al., Prospective comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naive HIV-1 infected patients: ARTEN Study week 48 results. Abstract LBPEB07, 5th IAS 2009, Cape Town.

Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J AIDS* 2004; 36: 1011-1019.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *NEJM* 1999, 341:1865-73.

Storfer S, Leith J, Piliero P, Hall D. Analysis of hepatic events within the 2NN study: controlling for ethnicity and CD4+ count at initiation of nevirapine therapy. Abstract PE9.6/2. 10th EACS 2005. Dublin.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80.

Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002, 35:182-9.

TMC125-C223 Writing Group. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with highly resistant HIV-1: primary 24-week analysis. *AIDS* 2007; 21:F1-10.

Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2: 113-21.

van den Berg-Wolf M, Hullsiek KH, Peng G, et al. Virologic, immunologic, clinical, safety, and resistance outcomes from a long-term comparison of efavirenz-based versus nevirapine-based antiretroviral regimens as initial therapy in HIV-1-infected persons. *HIV Clin Trials* 2008, 9:324-36.

Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001, 15: 2407-14.

Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000, 14:F77-82.

Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99.

Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004, 363:1253-63.

Vingerhoets J, Azijn H, Franssen E, et al. TMC125 displays a high genetic barrier to the development of resistance: evidence from in vitro selection experiments. *J Virol* 2005;79:12773-82.

Vingerhoets J, Buelens A, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 in the phase III clinical

trials DUET-1 and DUET-2. *Antiviral Therapy* 2007;12:S34. Abstract 32.

Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005, 192:958-66.

Winston A, Pozniak A, Smith N, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *AIDS* 2004, 18:572-4.

Wit FW, Kesselring AM, Gras L, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients: the ATHENA Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2008.

Wolf E, Koegl C, Theobald T, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity: no increased risk for females or high CD4 count in a single-centre HIV cohort. Abstract H1063, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

Wyen C, Hendra H, Vogel M, et al. Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2008.

Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or NNRTIs: indirect comparison of controlled trials. *BMJ* 2004, 328:249.

Ингибиторы протеазы (ИП)

Механизм действия и эффективность

Протеаза ВИЧ расщепляет полипротеин вируса Gag-Pol на отдельные функциональные белки. При блокировании протеазы нарушается протеолитический сплайсинг белков, в результате чего образуются вирусные частицы, не способные заражать новые клетки. Первые ИП появились в начале 1990-х годов, когда стало известно строение протеазы ВИЧ. Были созданы вещества, которые обладают большим сродством к активному центру протеазы ВИЧ (Youle, 2007).

В 1995 году ингибиторы протеазы совершили революцию в лечении ВИЧ-инфекции. Клиническая эффективность индинавира, ритонавира и саквинавира была подтверждена результатами по крайней мере трех крупных клинических исследований с оценкой клинических исходов (Hammer, 1997; Cameron, 1998; Stellbrink, 2000). Хотя ИП часто критикуют за нередко большое количество таблеток на один прием и побочные эффекты (см. ниже), они остаются важными компонентами схем АРТ. С расширением знаний о токсическом действии НИОТ на митохондрии и появлением простых в применении ИП эта группа антиретровирусных препаратов вступила в своего рода эпоху возрождения — сейчас изучаются даже схемы АРТ, состоящие исключительно из ИП.

Как и в случае с НИОТ, фармацевтические компании, конкурируя друг с другом, поначалу стремились выяснить, какой же ИП эффективнее остальных. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что различия между препаратами не столь велики, чтобы полностью дискредитировать какой-либо конкретный препарат этой группы, однако на сегодняшний день из применения были выведены два препарата: сакинавир в твердых желатиновых капсулах (Фортоваза®) и ампренавир (Агенераза®). Кроме того, отказались от применения ритонавира в качестве самостоятельного ИП. Усиленные ИП, по-видимому, эффективнее, чем не усиленные ритонавиrom (см. ниже).

Помимо того, что все ИП оказывают побочное действие на ЖКТ и требуют приема большого числа таблеток, при длительном применении они все вызывают липодистрофию и нарушения липидного обмена разной степени тяжести (Nolan, 2003). Кроме того, они вступают в лекарственные взаимодействия, порой весьма значимые при применении усиленных ритонавиrom ИП. Сообщалось также о том, что ИП вызывают нарушения ритма сердца (Anson, 2005) и нарушения половой функции (Schrooten, 2001), хотя эти данные оспариваются (Lallemant, 2002).

Все ИП подавляют активность изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4) и вступают во взаимодействия с множеством лекарственных препаратов (см. главу 32 «Лекарственные взаимодействия»). Самым сильным ингибитором CYP3A4 является ритонавир, самым слабым, по-видимому, — сакинавир. У ингибиторов протеазы высокая степень перекрестной резистентности, о которой сообщалось еще до появления ИП на рынке (Condra, 1995). Сейчас на рынке появились два ИП второго поколения — дарунавир и типранавир, сохраняющие свою эффективность даже при наличии у вируса нескольких мутаций резистентности к ИП.

Зачем усиливать ИП?

Ритонавир представляет собой очень мощный ингибитор изофермента 3A4 системы цитохрома P450, ферментной системы печени. Подавление этих ферментов ЖКТ и печени обеспечивает

выраженное увеличение наиболее важных фармакокинетических параметров почти всех ИП или «усиление действия ИП» (Kempf, 1997): возрастают максимальная концентрация (C_{max}), минимальные уровни (C_{trough}) и период полувыведения. Взаимодействие между ритонавиром и другими ИП позволяет упростить режим приема препарата за счет уменьшения частоты приема и количества принимаемых в сутки таблеток, а во многих случаях также отменяет зависимость приема препарата от приема пищи. Теперь некоторые ИП можно принимать один раз в сутки.

Усиление ритонавиром обычно обозначается добавлением «/г» после названия или аббревиатуры препарата. При применении усиленных ИП резистентность вируса к ним формируется редко, по крайней мере у ранее не получавших ИП пациентов, из-за высокого генетического барьера. Это было установлено не только для LPV/г (Hammer, 2006), но также для FPV/г (Egon, 2006), ATV/г (Mallan, 2008), SQV/г (Ananworanich, 2006) и DRV/г (Ortiz, 2008). По мнению некоторых экспертов, пациентам с высокой вирусной нагрузкой следует назначать усиленные ИП в составе начальной схемы АРТ. Нелфинавир — единственный ИП, который не рекомендуется усиливать ритонавиром, поскольку при их одновременном приеме не происходит значимого повышения уровня нелфинавира в плазме крови (Kurowski, 2002).

Предполагается, что усиление ритонавиром может увеличить антиретровирусный эффект ИП против резистентных штаммов вируса за счет повышения концентрации ИП в плазме крови (Condra, 2000). Однако недавно были опубликованы результаты рандомизированного исследования эффективности увеличения дозы препарата под контролем мониторинга терапевтических концентраций (МТК), в котором не удалось доказать клиническую пользу этой стратегии (Demeter, 2009). Усиление ритонавиром также сопряжено с определенными рисками. Концентрации ИП в плазме крови у отдельных пациентов могут в значительной степени различаться. Помимо минимальных концентраций, при усилении ритонавиром повышаются также максимальные (пиковые) концентрации в плазме крови, что увеличивает вероятность развития побочных эффектов. При любых сомнениях (связанных со снижением эффективности, появлением новых или усилением уже имеющихся побочных эффектов) необходимо определять уровни усиленного ритонавира ИП в плазме крови, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, поскольку степень лекарственного взаимодействия у конкретного пациента предсказать невозможно. Часто требуется коррекция дозы.

Таблица 6.2.4. Рекомендуемые стандартные дозы ингибиторов протеазы, усиленных ритонавиром

	Доза (мг)	Кол-во таблеток в сутки*	Примечание
ATV/г	1 x 300/100	1 x 2	Без ограничений
DRV/г	2 x 600/100	2 x 2	Без ограничений
DRV/г	1 x 800/100	1 x 3	Режим приема одобрен только для лечения пациентов, ранее не получавших ИП
FPV/г	2 x 700/100	2 x 2	Применять вместо ампренавира
FPV/г	1 x 1400/200	1 x 4	Режим приема одобрен только в США (для лечения пациентов, ранее не получавших ИП)
IDV/г	2 x 800/100	2 x 3	Повышенная частота нефролитиаза (?)
LPV/г	2 x 400/100	2 x 2	Единственный комбинированный препарат с фиксированными дозами
LPV/г	1 x 800/200	1 x 4	Одобен к применению только в США; в Европе пока нет
SQV/г	2 x 1000/100	2 x 3	Без ограничений
TPV/г	2 x 500/200	2 x 4	Режим приема одобрен только для лечения пациентов, ранее получавших АРТ

* Количество таблеток включает таблетки ритонавира

Отдельные ИП: особенности и недостатки

Ампренавир (АРV, Агенераз®) был пятым из появившихся на европейском рынке ИП (это произошло в июне 2000 года). В 2004 году его заменил фосампренавир (Телзир® или Лексива®, см. ниже), в связи с чем препарат был снят с производства.

Атазанавир (ATV, Реатаз®) стал первым ИП для приема раз в сутки (одобрен в 2004 году). Было проведено множество исследований с участием ранее не получавших АРТ пациентов, в которых атазанавир сравнивался со многими антиретровирусными препаратами. В исследовании II фазы его антиретровирусная активность была сравнима с нелфинавиром, а переносимость была лучше (Sann, 2003). В исследовании III фазы было доказано, что по вирусологической эффективности атазанавир сопоставим с эфавирензом (Squires, 2004). В исследовании CASTLE, в котором сравнивались ATV/г в режиме приема один раз в сутки и LPV/г в режиме приема два раза в сутки у 883 пациентов, ранее не получавших АРТ, также были получены сопоставимые показатели антиретровирусной эффективности и переносимости этих двух препаратов (Molina, 2008). Атазанавир, по возможности, всегда следует усиливать ритонавиром, особенно при лечении пациентов, уже получавших АРТ. При лечении ранее получавших АРТ пациентов, атазанавир, не усиленный ритонавиром, несколько уступает по эффективности лопинавиру (Cohen, 2005). Однако это не относится к ATV/г, по крайней мере, в случае ограниченной резистентности вируса к ИП (Johnson, 2006). Однако по крайней мере в одном исследовании (Malal, 2008) не было выявлено существенных различий в эффективности не усиленного ритонавиром ATV (400 мг один раз в сутки) и усиленного ритонавиром ATV (300/100 мг один раз в сутки) при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ.

В отличие от других ИП, атазанавир не оказывает негативного влияния на уровни липидов крови (Robinson, 2000; Sann, 2003; Cohen, 2005; Johnson, 2006; Molina, 2008), что является его главным преимуществом наряду с возможностью приема один раз в сутки. Результаты новых исследований показывают, что после замены нелфинавира или другого ИП на атазанавир показатели липидов крови улучшаются (Wood, 2004; Gatell, 2007; Soriano, 2008). Он также не провоцирует развитие резистентности к инсулину (Noor, 2004). Отразится ли это на клиническом состоянии пациентов (иначе говоря, будут ли уменьшаться проявления липодистрофии), как предполагалось в некоторых исследованиях (Haerter, 2004; Jemsek, 2006), еще предстоит выяснить. В отличие от более ранних данных, результаты современных исследований свидетельствуют о некоторых отрицательных изменениях уровней липидов в крови при усилении атазанавира ритонавиром (Soriano, 2008). Сюрпризом для исследователей стали результаты одного недавно проведенного открытого рандомизированного исследования, длившегося 96 недель, в котором была обнаружена значимо более низкая частота возникновения липоатрофии среди пациентов, получавших ATV/г по сравнению с пациентами, получавшими атазанавир, не усиленный ритонавиром (McComsey, 2008).

Один из недостатков атазанавира заключается в его способности вызывать гипербилирубинемию. Она возникает более чем у половины получающих его пациентов, причем в трети случаев достигает 3-й или 4-й степени тяжести (Squires, 2004; Niel, 2008; Soriano, 2008). У некоторых пациентов даже развивается желтуха. Механизм развития гипербилирубемии на фоне приема атазанавира похож на механизм развития гипербилирубемии при синдроме Жильбера: в печени нарушается связывание билирубина. Было установлено наличие генетической предрасположенности (Rotger, 2005). Хотя гипербилирубинемию, по данным наблюдений, не наносит вреда, и на сегодняшний день было зарегистрировано всего несколько случаев тяжелого лекарственного поражения печени, связанного с приемом атазанавира (Eholie, 2004), все же на фоне приема атазанавира необходимо тщательно следить за биохимическими показателями функции печени. Основанием к отмене атазанавира служит выраженное повышение уровня билирубина (превышение верхней границы нормы более чем в 5–6 раз).

Неблагоприятные лекарственные взаимодействия наблюдаются прежде всего при одновременном применении с ингибиторами протонной помпы (см. главу 32 «Лекарственные взаимодействия»). Атазанавир в общем случае рекомендуется усиливать ритонавиром, особенно при применении в составе схем с ННИОТ или тенофовиром, которые существенно снижают уровни атазанавира (Le Ties, 2005).

Основная мутация резистентности для этого препарата — I50L, которая не влияет на чувствительность к другим ИП (Colonna, 2003). С другой стороны, существует множество мутаций перекрестной резистентности, поэтому у многих штаммов ВИЧ с умеренной резистентностью к ИП чувствительность к атазанавиру снижена (Schnell, 2003).

Дарунавир (DRV, Презиста®) представляет собой небелковый ингибитор протеазы, разработанный бельгийской компанией «Тиботек» (сейчас входящей в концерн «Янссен-Силаг»). Этот

препарат вызывает огромный интерес по причине своей впечатляющей антиретровирусной активности в присутствии штаммов с мутациями резистентности к ИП (Koh, 2003).

Результаты двух проводившихся в мировом масштабе крупных исследований II фазы привлекли к дарунавиру самое пристальное внимание. В исследованиях POWER-I (США) и POWER-2 (Европа) участвовали около 600 пациентов с обширным анамнезом АРТ (принимавшие раньше препараты трех групп, в среднем 11 препаратов) (Clotet, 2007). Эффективность разных суточных доз дарунавира, усиленного ритонавиром, сравнивались с эффективностью усиленного ритонавиром другого ИП (препарата сравнения). Несмотря на выраженную резистентность вируса перед началом исследования, через 48 недель снижение вирусной нагрузки до уровня менее 50 копий/мл было зарегистрировано у 46% пациентов, получавших дарунавир в дозе 600 мг два раза в сутки + ритонавир 100 мг два раза в сутки — впечатляющий результат по сравнению с эффективностью контрольного ИП (10%). Это был успех, которого до сих пор не удавалось добиться при лечении пациентов со столь ограниченными возможностями применения АРТ. Обнадеживающие результаты также были получены в исследованиях DUET, в которых дарунавир применялся в комбинации с новым ННИОТ этравиринем (см. выше).

У пациентов с умеренным анамнезом АРТ (не получавших лопинавир), DRV/г бел по крайней мере не менее эффективен, чем LPV/г при сравнении конечных точек исследования (Madrugа, 2007). Примечательно, что на его эффективность не влияло наличие мутаций резистентности к ИП (De Meyer, 2008).

В 2008 году дарунавир был одобрен к применению также для лечения пациентов, ранее не получавших АРТ, после того, как в исследовании ARTEMIS была доказана сопоставимая эффективность DRV/г и LPV/г в режиме приема один раз в сутки у этой категории пациентов (Ortiz, 2008). DRV/г в режиме приема один раз в сутки также доказал свою эффективность в лечении ранее получавших АРТ пациентов, у которых не обнаруживались мутации резистентности к дарунавиру (De Meyer, 2008).

Дарунавир, как правило, хорошо переносится. Побочные эффекты со стороны ЖКТ умеренные и менее тяжелые по сравнению с другими ИП (Clotet, 2007; Madrugа, 2007). Нарушения липидного профиля и повышение активности ферментов печени, по-видимому, незначительны. Сыпь, возникающая у 5–15% пациентов, обычно легкой степени. Дарунавир вступает в неблагоприятные лекарственные взаимодействия с лопинавиром, силденафилом и эстрогенами (см. главу 32 «Лекарственные взаимодействия»).

Антиретровирусная эффективность дарунавира, конечно, не безусловна. В исследованиях POWER было выявлено 11 мутаций резистентности к дарунавиру. Эти мутации, как правило, находились в кодонах 32, 47, 50 и 87 (De Meyer, 2006). При накоплении не менее трех мутаций чувствительность вируса к дарунавиру снижалась (Pozniak, 2008). Профили чувствительности к дарунавиру и фосампренавиру *in vitro* очень похожи. Тем не менее, прогностическая частота возникновения клинически значимой перекрестной резистентности между этими препаратами невелика, что связано с разницей клинических пороговых значений, которые выше для дарунавира (Parkin, 2008). Поэтому лечение ампренавиром или фосампренавиром в прошлом, по-видимому, не снижает эффективность дарунавира. В связи с высоким генетическим барьером к формированию резистентности вируса, сейчас проводятся несколько исследований эффективности монотерапии дарунавиром.

Фосампренавир (FPV, Телзир® или Лексива®) — кальциевофосфатный эфир ампренавира. Он лучше растворяется и лучше всасывается, чем ампренавир, который сейчас отозван с рынка. Фосампренавир был одобрен в 2004 году для лечения как ранее не получавших, так и получавших АРТ пациентов. Рекомендуемые режимы дозирования: 1400 мг фосампренавира два раза в сутки, 700 мг фосампренавира + 100 мг ритонавира два раза в сутки, или 1400 мг фосампренавира + 200 мг ритонавира один раз в сутки. Пациентам, ранее получавшим АРТ, не рекомендуется назначать препарат в режиме приема один раз в сутки. Этот режим приема препарата, равно как и применение препарата без усиления ритонавиром, в Европе не одобрены. Однако, результаты недавно проведенного исследования позволили предположить, что при приеме фосампренавира один раз в сутки для усиления достаточно добавить 100 мг ритонавира (Hicks, 2009).

Было проведено несколько крупных исследований, в которых фосампренавир сравнивали с другими ИП. При лечении пациентов, ранее не получавших ИП, не усиленный ритонавиром

фосампренавир немного превосходил нелфинавир по вирусологической эффективности и переносимости (Rodriguez-French, 2004). К сожалению, ценность результатов, полученных в этом исследовании, несколько уменьшается тем, что выборка пациентов была относительно неоднородной и частота досрочного прекращения участия в исследовании по причине прекращения приема АРТ была достаточно высокой в обеих группах. В исследовании SOLO была показана сопоставимая эффективность усиленного ритонавиром фосампренавира при приеме один раз в сутки и нелфинавира (Gathe, 2004). В относительно небольшом исследовании ALERT была установлена сопоставимая эффективность с ATV/г (Smith, 2006). Даже через 48 недель применения усиленного ритонавиром фосампренавира мутаций резистентности к нему обнаружено не было (MacManus, 2004). По данным исследования KLEAN (Eron, 2006) у ранее не получавших АРТ пациентов, получавших либо FPV/г в режиме два раза в сутки в комбинации с ABC+3ТС, либо LPV/г в комбинации с ABC+3ТС, были получены сопоставимые показатели антиретровирусного эффекта, безопасности, переносимости и частоты возникновения мутаций резистентности. У ранее получавших АРТ пациентов фосампренавир несколько уступал по эффективности LPV/г, хотя разница в показателях не была статистически значимой (Elston, 2004).

Эфавиренз, будучи мощным индуктором метаболизма ампренавира, способен существенно снижать его сывороточную концентрацию (что может иметь клиническое значение). Такое же действие оказывает невирапин. При усилении фосампренавира ритонавиром этого не происходит. Тем не менее, в настоящее время фосампренавир находится на вторых ролях в лечении ВИЧ-инфекции. Сейчас не находится убедительных доводов в пользу его применения. Единственное преимущество фосампренавира заключается в том, что его можно принимать независимо от приема пищи.

Индинавир (IDV, Криксиван®) — один из первых одобренных к применению ИП. Первые результаты его применения, полученные в крупных исследованиях, были весьма впечатляющими (Gulick, 1997; Hammer, 1997). Позже его применение сопровождалось переменным успехом, по крайней мере, при отсутствии усиления ритонавиром. В исследовании Atlantic была установлена сопоставимая эффективность индинавира и невирапина (Van Leeuwen, 2003), но в исследовании 006 индинавир оказался значительно слабее эфавиренза (Staszewski, 1999). Индинавир обладает рядом недостатков. Во-первых, у 5–25% пациентов он вызывает мочекаменную болезнь (Meraviglia, 2002), для профилактики которой требуется обильное питье (не менее 1,5 л жидкости в сутки). Во-вторых, индинавир, не усиленный ритонавиром, требуется принимать 3 раза в сутки натощак (Haas, 2000), в связи с чем индинавир рекомендуется усиливать ритонавиром, хотя это зачастую приводит к повышению частоты побочных эффектов (Voigt, 2002). В исследовании MaxCmin1 частота досрочного прекращения участия в исследовании по причине прекращения приема АРТ в группе, получавшей индинавир, была существенно выше, чем среди получавших саквинавир (Dragstedt, 2003). Специфические побочные эффекты индинавира со стороны кожи и слизистых схожи с побочными эффектами терапии ретиноидами: выпадение волос (алопеция), сухость кожи и губ, врастание ногтей. У многих пациентов возникает бессимптомная гипербилирубинемия. Хотя, по-видимому, дозу и токсичность индинавира можно уменьшить с помощью усиления ритонавиром и отслеживания сывороточных концентраций препарата (Wasmuth 2007), индинавир больше не входит в число препаратов, применяющихся в стандартных схемах АРТ.

Лопинавир/ритонавир (LPV/г, Калетра®) был одобрен к применению в апреле 2001 года, став первым (и до сих пор единственным) комбинированным препаратом, в котором ИП уже усилен ритонавиром. Входящая в его состав низкая доза ритонавира повышает сывороточную концентрацию лопинавира в 100 и более раз (Sham, 1998). В 2006 году старая лекарственная форма Калетры® в виде капсул была заменена новой, в форме таблеток, выпускаемых с применением новой технологии экструзии расплава («melt extrusion» или «Meltrex»), что позволило уменьшить количество принимаемых таблеток до 2 таблеток два раза в сутки, а также избавиться от необходимости хранения лекарственного препарата в холодильнике (Gathe, 2008). LPV/г можно принимать один раз в сутки, и такой режим приема был одобрен в США в 2005 году, но не в Европе. В то время как в некоторых исследованиях оба режима приема LPV/г не отличались по эффективности и переносимости (Molina, 2007; Gathe, 2009), в других исследованиях было зарегистрировано некоторое снижение эффективности LPV/г при приеме один раз в сутки (Mildvan, 2007; Ortiz, 2008).

При лечении пациентов, ранее не получавших ИП, LPV/г значительно превосходит не усиленный ритонавиром нелфинавир (Walmsley, 2002). В течение многих лет он считался препаратом выбора среди ИП. Однако впоследствии в крупных рандомизированных исследованиях, таких, как KLEAN, GEMINI, ARTEMIS и CASTLE было продемонстрировано отсутствие значимых различий между LPV/г и усиленным ритонавиром ИП, в том числе FPV/г (Eron, 2006), SQV/г (Walmsley, 2009), DRV/г (Ortiz, 2008) и ATV/г (Molina, 2008). В исследовании ACTG 5142 LPV/г уступил эфавирензу (Riddler, 2008), возможно, по причине худшей переносимости.

При лечении пациентов, ранее получавших ИП, LPV/г несколько превосходит усиленный ритонавиром саквинавир (в старой лекарственной форме под названием Фортоваза®), как было установлено в открытом рандомизированном клиническом исследовании (MaxCmin2) с неоднородной выборкой пациентов, ранее получавших АРТ. Прежде всего, LPV/г лучше переносился, хотя и неэффективность лечения также наблюдалась реже (Dragstedt, 2005). С другой стороны, по результатам двух крупных клинических исследований с участием пациентов, ранее получавших ИП, не было отмечено значимого превосходства LPV/г по вирусологической эффективности над ATV/г (Johnson, 2006) или FPV/г (Elston, 2004); однако следует отметить, что количество участников в этих исследованиях было невелико.

Резистентность вируса к LPV/г на фоне приема первой схемы АРТ развивается очень редко, но все-таки теоретически это возможно (Kagan, 2003; Conradie, 2004; Friend, 2004). У LPV/г крайне высокий генетический барьер к формированию резистентности, и, по-видимому, вирус должен накопить не менее 6–8 мутаций резистентности к ИП, чтобы лечение LPV/г стало вирусологически неэффективным (Kempf, 2002).

Важным недостатком LPV/г, помимо побочных эффектов со стороны ЖКТ (диареи, тошноты) и липодистрофии, является способность вызывать у многих пациентов выраженную дислипидемию — даже более тяжелую, чем наблюдаемую на фоне приема других ИП (Walmsley, 2002; Calza, 2003; Eron, 2006; Johnson, 2006; Molina, 2008; Walmsley, 2009). Кроме того, назначая этот препарат, следует принимать во внимание многочисленные лекарственные взаимодействия. В комбинациях с эфавирензом и невирапином, а возможно и с фосампренавиром, дозу LPV/г необходимо увеличивать.

LPV/г остается в числе важных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. Его основное преимущество по сравнению с другими ИП состоит в отсутствии необходимости приема дополнительных таблеток ритонавира и хранения препарата в холодильнике.

Нелфинавир (NFV, Вирасепт®) — четвертый одобренный к применению ингибитор протеазы, который в течение долгого времени был одним из самых широко назначаемых ИП. Режим приема по 5 капсул два раза в сутки не менее эффективен, чем режим приема по 3 капсулы три раза в сутки. Усиление ритонавиром не приводит к повышению концентрации препарата в плазме крови (Kurowski, 2002). Наиболее важный побочный эффект нелфинавира — диарея, которая может быть тяжелой. В остальном препарат переносится хорошо.

Нелфинавир, возможно, несколько уступает по эффективности ННИОТ и другим ИП. В исследовании Combine нелфинавир оказался незначимо слабее невирапина (Podzamczek, 2002). В исследованиях ACTG 384 и 364 он уступил по эффективности эфавирензу — как у не получавших АРТ пациентов, так и у пациентов, ранее получавших НИОТ (Albrecht, 2001; Robbins, 2003). Наконец, в двойном слепом рандомизированном исследовании M98-863 было установлено, что нелфинавир значимо слабее LPV/г (Walmsley, 2002). В США компания Pfizer начала выпуск невирапина в новой лекарственной форме (625 мг), позволяющей уменьшить количество принимаемых капсул до четырех в сутки (по 2 капсулы два раза в сутки). В Европе, где права на производство невирапина принадлежат компании Roche, этой лекарственной формы не будет. Поэтому, вследствие побочных эффектов, предположительно более низкой эффективности и необходимости приема большого количества таблеток, нелфинавир, начиная с 2009 года, не играет большой роли в антиретровирусной терапии.

Ритонавир (RTV, Норвир®) — первый ИП, эффективность которого была доказана в исследовании с использованием клинических критериев (конечных точек) (Cameron, 1998). Однако в качестве самостоятельного препарата его больше не применяют из-за плохой переносимости (Katzstein, 2000). Поскольку вызываемые им нарушения со стороны ЖКТ и парестезии вокруг рта могут причинять выраженный дискомфорт, в настоящее время ритонавир используют

только для усиления других ИП. С этой целью его назначают в так называемой «детской дозе» (100 мг 2 раза в сутки), которая переносится значительно лучше.

Ритонавир подавляет собственный метаболизм, воздействуя на систему цитохрома P450. Поскольку он в значительной степени влияет на активность ферментов, он способен вступать в лекарственные взаимодействия со многими лекарственными препаратами, и поэтому получающим его пациентам многие лекарственные средства противопоказаны. Вероятно, ритонавир чаще других ИП вызывает метаболические расстройства. Его всегда крайне осторожно следует назначать пациентам с нарушениями функции печени. Всех пациентов важно предупреждать, что ритонавир необходимо хранить в прохладном месте — во время путешествий и командировок это зачастую доставляет серьезные неудобства.

Саквинавир (SQV), раньше применялся в виде лекарственных препаратов Инвираз[®], Фортоваза[®], сейчас **Инвираз 500[®]** — первый ИП, одобренный в декабре 1995 года для лечения ВИЧ-инфекции. До сих пор он остается одним из немногих препаратов, эффективность которых была доказана в исследованиях с использованием клинических критериев (конечных точек) (Stellbrink, 2000). Усиление ритонавиром в значительной степени повышает концентрацию саквинавира в плазме крови; всасывание саквинавира улучшается при приеме с пищей, поэтому саквинавир следует принимать во время еды. Саквинавир хорошо переносится — у него практически отсутствуют серьезные побочные эффекты. Препараты саквинавира в твердых желатиновых капсулах (Инвираз[®]) и в мягких желатиновых капсулах (Фортоваза[®]) в 2005 году были заменены на препарат Инвираз 500[®] (таблетки), что существенно сократило количество принимаемых таблеток — до четырех в сутки (Bittner, 2005). Скорее всего, многие данные, полученные во времена применения Фортовазы[®], не совсем справедливы по отношению к новым таблеткам.

Новые данные, полученные в рандомизированном исследовании GEMINI с участием 330 ранее не получавших АРТ пациентов, в котором сравнивались усиленная ритонавиром Инвираз 500[®] и LPV/r (оба препарата назначались в сочетании с TDF+FTC), свидетельствуют об отсутствии значимой разницы показателей эффективности через 48 недель лечения (Walmsley, 2009). Некоторые побочные эффекты, в том числе повышение уровней липидов крови, в частности, триглицеридов, а также диарея, были в меньшей степени выражены у пациентов, получающих саквинавир. Тем не менее, показатели частоты прекращения приема АРТ из-за побочных эффектов в обеих группах были сопоставимы.

Таким образом, саквинавир можно назначить пациентам, у которых есть показания к лечению усиленным ритонавиром ингибитором протеазы. Однако у него практически нет преимуществ по сравнению с другими ИП.

Типранавир (TPV, Агтивус[®]) — первый небелковый ИП, одобренный в Европе в июле 2005 года для лечения ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее получавших АРТ. Поскольку биодоступность типранавира при пероральном приеме невелика, требуется усиление ритонавиром в двойной дозе (McCallister, 2004): 2 таблетки ритонавира по 200 мг (2 раза в сутки). Кроме того, уровни препарата в плазме крови повышаются при приеме с жирной пищей.

Установлена хорошая эффективность типранавира против ИП-резистентных штаммов (Larder, 2000). Он даже оказывает значительный антиретровирусный эффект при наличии таких мутаций резистентности, как L331V/F, V82A/F/L/T и I84V. Тем не менее, его возможности небезграничны — сочетание вышеперечисленных мутаций существенно снижает чувствительность вируса к типранавиру (Vaxter, 2006).

Исследования RESIST-1 (США) и RESIST-2 (Европа) — крупные рандомизированные исследования III фазы с участием 1483 пациентов с обширным анамнезом АРТ, с исходной вирусной нагрузкой не менее 1000 копий/мл и с не менее чем одной первичной (основной) мутацией вируса к ИП (но не более чем с двумя мутациями в кодонах 30, 82, 84 и 90). Все пациенты получали либо TPV/r, либо усиленный ритонавиром ИП сравнения в сочетании с оптимально подобранной комбинацией антиретровирусных препаратов, назначенной с учетом результатов исследования вируса на резистентность. Через 48 недель вирусологические и иммунологические показатели у пациентов, получавших типранавир, были лучше, чем у пациентов, получавших ИП/r сравнения (Hicks, 2006).

Существенный побочный эффект типранавира, помимо дислипидемии (гипертриглицериде-

мия 3–4 степени тяжести была зарегистрирована у 22% пациентов, получавших типранавир, и у 13% пациентов, получавших ИП/г сравнения) — повышение активности трансаминаз. Оно иногда достигает значительной степени (в исследовании RESIST повышение активности трансаминаз 3–4 степени тяжести было зарегистрировано у 7% пациентов, получавших типранавир, и у 1% пациентов, получавших ИП/г сравнения) и требует тщательного наблюдения за всеми получающими типранавир пациентами, особенно при наличии сопутствующей инфекции вирусами гепатитов В или С. У пациентов, ранее не получавших АРТ, ТРВ/г менее эффективен, чем LPV/г, в основном вследствие более частого прекращения АРТ из-за побочных эффектов (Соорег, 2006). Кроме того, типранавир вступает в неблагоприятные лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с типранавиром сывороточные уровни лопинавира, саквинавира, атазанавира и ампренавира существенно снижаются, поэтому в настоящее время возможность применения типранавира в схемах АРТ с двумя ИП не рассматривается. Поскольку типранавир снижает также уровни зидовудина, абакавира и этравирина, эти комбинации также не рекомендуются. Применение в комбинации с делавирдином противопоказано, а между приемами типранавира и диданозина следует выдерживать двухчасовой промежуток.

Таким образом, типранавир остается важным препаратом для лечения пациентов с обширным анамнезом АРТ и при наличии резистентных к ИП штаммов вирусов. К сожалению, исследование, в котором непосредственно сравнивались ТРВ/г и DRV/г, было недавно прекращено досрочно по причине слишком медленного набора участников. Перекрестные сравнения данных по этим препаратам, которые были получены в разных исследованиях, невозможны по причине существенных различий в выборках пациентов, участвовавших в исследовании RESIST (ТРВ/г) и исследовании POWER (DRV/г).

Литература к разделу «Ингибиторы протеазы»

- Albrecht M, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *New Eng J Med* 2001, 345:398-407.
- Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, et al. Absence of resistance mutations in antiretroviral-naïve patients treated with ritonavir-boosted saquinavir. *Antivir Ther*. 2006;11:631-316.
- Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005, 365:682-8.
- Baxter J, Schapiro J, Boucher C, Kohlbrenner V, Hall D, Scherer J, Mayers D. Genotypic changes in HIV-1 protease associated with reduced susceptibility and virologic response to the protease inhibitor tipranavir. *J Virol* 2006, 80:10794-10801.
- Bittner B, Riek M, Holmes B, Grange S. Saquinavir 500 mg film-coated tablets demonstrate bioequivalence to saquinavir 200 mg hard capsules when boosted with twice-daily ritonavir in healthy volunteers. *Antivir Ther* 2005, 10:803-10.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2. *Lancet* 2007;369:1169-78.
- Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, et al. Comparison of atazanavir with LPV/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:1683-92.
- Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of HIV type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47:1324-33.
- Condra JH, Petropoulos CJ, Ziernann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 758-65.
- Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995, 374:569-71.
- Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir (Kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naïve patient. *AIDS* 2004, 18:1084-5.
- Cooper D, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Chavez L. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus LPV/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naïve patients: results of BI 1182.33. Abstract PL13.4. 8th ICDTHI 2006, Glasgow.
- De Meyer S, Hill A, Picchio G, DeMasi R, De Paep E, de Béthune MP. Influence of baseline protease inhibitor resistance on the efficacy of DRV/ritonavir or LPV/ritonavir in the TITAN trial. *J AIDS* 2008, 49:563-4.
- De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, et al. Phenotypic and genotypic determinants of TMC114 (darunavir) resistance: POWER 1, 2 and 3 pooled analysis. Abstract P196, 8th ICDTHI 2006; Glasgow, Scotland.
- De Meyer SM, Spinoso-Guzman S, Vangeneugden TJ, de Béthune MP, Miralles GD. Efficacy of once-daily DRV/ritonavir 800/100 mg in HIV-infected, treatment-experienced patients with no baseline resistance-associated mutations to darunavir. *J AIDS* 2008, 49:179-82.
- Demeter LM, Jiang H, Mukherjee AL, et al. A randomized trial of therapeutic drug monitoring of protease inhibitors in antiretroviral-experienced, HIV-1-infected patients. *AIDS* 2009, 23:357-68.
- Dragstedt UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate LPV/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther* 2005, 10:735-43.
- Dragstedt UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomised trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human HIV type-1 infected patients: the MaxCmin1 trial. *J Inf Dis* 2003, 188:635-42.
- Eholie SP, Lacombe K, Serfaty L, et al. Acute hepatic cytolysis in an HIV-infected patient taking atazanavir. *AIDS* 2004, 18:1610-1.
- Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoOrB1055, XV Int AIDS Conf 2004; Bangkok.
- Eron J, Yeni P, Gather J, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368:476-82.

- Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a rit/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004, 18:1965-6.
- Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based HAART in pts with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted PI treatment regimen: the SWAN Study. *CID* 2007;44:1484-92.
- Gathe J, Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily LPV/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J AIDS* 2009 Feb 16.
- Gathe JC Jr, Iye P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004, 18:1529-37.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337: 734-9.
- Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS* 2000, 14: 1973-8.
- Haerter G, Manfras BJ, Mueller M, et al. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. *AIDS* 2004, 18:952-5.
- Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2006;296:827-843.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33.
- Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:169-80.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006, 368:466-475.
- Hicks CB, Dejesus E, Sloan LM, et al. Comparison of once-daily fosamprenavir boosted with either 100 or 200 mg of ritonavir, in combination with abacavir/lamivudine: 96-week results from COL100758. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Mar 25.
- Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *CID* 2006, 42:273-80.
- Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily LPV/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006, 20:711-718.
- Kagan RM, Shenderovich M, Ramnarayan K, Heseltine PNR. Emergence of a novel lopinavir resistance mutation at codon 47 correlates with ARV utilization. *Antivir Ther* 2003, 8:554.
- Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in PI-experienced HIV-1-infected patients receiving LPV/ritonavir therapy. *Antiviral Therapy* 2002, 7:165-174.
- Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-60.
- Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant HIV in vitro. *Antimicrob Ag Chemo* 2003; 47: 3123-3129. <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/10/3123>
- Lallemant F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. *J AIDS* 2002, 30: 187-90.
- Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000, 14:1943-8.
- Le Tiec C, Barrail A, Goujard C, Taburet AM. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokin* 2005, 44:1035-50.
- MacManus S, Yates PJ, Elston RC, et al. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. *AIDS* 2004, 18:651-5.
- Madriga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370:49-58.
- Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J AIDS* 2008, 47:161-7.
- Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J AIDS* 2008; 47:161-167.
- McCallister S, Valdez H, Curry K, et al. A 14-day dose-response study of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2004, 35:376-82.
- McCormsey G, Rightmire A, Wirtz V, et al. Changes in body composition with ritonavir-boosted and unboosted atazanavir treatment in combination with lamivudine and stavudine: A 96-week randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 20.
- Meraviglia P, Angeli E, Del Sorbo F, et al. Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. *AIDS* 2002, 16:2089-2093.
- Mildvan D, Tierney C, Gross R, et al. Randomized comparison in treatment-naïve patients of once-daily vs twice-daily LPV/ritonavir-based art and comparison of once-daily self-administered vs directly observed therapy. Abstract 138, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily LPV/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008, 372:646-655.
- Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A LPV/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1505-14.
- Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003, 63:2555-74.
- Noor MA, Parker RA, O'mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and LPV/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004, 18:2137-2144.
- Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily DRV/ritonavir versus LPV/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008, 22:1389-1397.
- Parkin N, Stawiski E, Chappay C, Coakley E. Darunavir/amprenavir cross-resistance in clinical samples submitted for phenotype/genotype combination resistance testing. Abstract 607, 15th CROI 2008, Boston.
- Podzaczec D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine

in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90.

Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Béthune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to DRV/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24:1275-80.

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-2106.

Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003, 349: 2293-303.

Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in ART-naïve HIV-1-infected patients. *JAIDS* 2004, 35:22-32.

Rotger M, Taffe P, Bleiber G, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis* 2005, 192:1381-6.

Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). *AIDS* 2001, 15:1971-8.

Sanne I, Piliero P, Squires K, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J AIDS* 2003, 32:18-29.

Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. *AIDS* 2003, 17:1258-61.

Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. *AIDS* 2001, 15: 1019-23.

Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003, 349: 2304-15.

Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the HIV protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3218-24.

Smith K, Weinberg W, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of once-daily boosted fosamprenavir or atazanavir with tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients: 24-week results from COL103952 (ALERT). Abstract H-1670, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

Soriano V, Garcia-Gasco P, Vispo E, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:200-5.

Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J AIDS* 2004, 36: 1011-1019.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999, 341:1865-73.

Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.

Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99.

Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002, 3:277-282.

Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus LPV/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J AIDS* 2009 Feb 12.

Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002, 346:2039-46.

Walmsley S, Bredeek U, Avihingsanon A, et al. Evaluation of the impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on lipid profiles – data from the 24-week interim analysis of the Gemini Study: saquinavir/r (SQV/r) BID vs LPV/r (LPV/r) BID plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD in ARV-naïve HIV-1-infected patients. Abstract TuPeB069, 4th IAS 2007, Sydney.

Wasmuth JC, Lambert J, Voigt E, et al. Maintenance of indinavir by dose adjustment in HIV-1-infected patients with indinavir-related toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:901-8.

Wood R, Phanuphak P, Cahn P, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J AIDS* 2004, 36:684-692.

Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1195-205.

Ингибиторы проникновения

Механизм действия

Процесс проникновения ВИЧ в лимфоцит CD4 состоит из трех основных этапов:

1. связывание или присоединение ВИЧ к рецептору CD4 (мишень для ингибиторов присоединения);
2. связывание с корецепторами (мишень для блокаторов корецепторов);
3. слияние вируса и клетки (мишень для ингибиторов слияния).

Теоретически можно заблокировать каждый этап проникновения вируса в клетку. Существующие на сегодняшний день три группы антиретровирусных препаратов — ингибиторы присоединения, блокаторы корецепторов и ингибиторы слияния — объединены в группу ингибиторов проникновения. Важное отличие ингибиторов проникновения от других групп антиретровирусных препаратов (НИОТ, ННИОТ, ИП и ингибиторов интегразы) состоит в том, что они не подавляют внутриклеточную репликацию ВИЧ. Они взаимодействуют с ВИЧ на ранней фазе его жизненного цикла. Предполагается, что препараты этой группы будут обладать лучшей переносимостью.

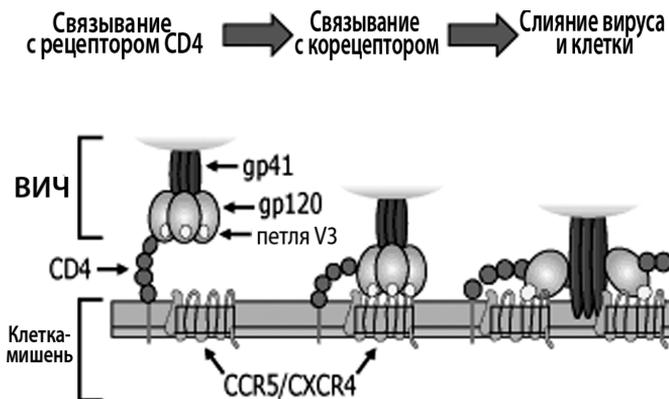


Рис. 6.2.1. Три этапа проникновения ВИЧ в клетку-мишень (источник: Moore JP, Doms RW. The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. PNAS 2003, 100:10598–602; с разрешения авторов)

В мае 2003 года в Европе и США был одобрен к применению первый препарат из группы ингибиторов проникновения — энфувиртид (Т-20). Маравирик, появившийся на рынке в 2007 году, стал первым блокатором корецепторов CCR5 и первым ингибитором проникновения для перорального приема. Работа над многочисленными новыми ингибиторами проникновения уже вышла на финишную прямую, хотя большинство из них в ближайшие два года на рынке не появится. Об энфувиртиде и маравироке будет рассказано в этой главе, о других ингибиторах проникновения рассказывается в главе 3.

Блокаторы корецепторов

Предисловие

Для проникновения в клетку-мишень ВИЧ требуются не только рецепторы CD4, но и так называемые «корецепторы» (вспомогательные рецепторы). Два наиболее важных корецептора, CXCR4 и CCR5, были открыты в середине 1990-х годов (Alkhatib, 1996; Deng, 1996; Doranz, 1996). Эти рецепторы, которых всего, возможно, более двухсот, получили свои названия в соответствии со своими естественными лигандами — натуральными хемокинами. Они классифицируются в зависимости от последовательности аминокислот. Для рецепторов CCR5 лигандами являются СС-хемокины MIP и RANTES, а для рецепторов CXCR4 лигандом служит СХС-хемокин SDF-1.

Штаммы ВИЧ для проникновения в клетку используют либо CCR, либо CXCR4 рецепторы. По сродству к корецептору штаммы ВИЧ делятся на R5-тропные (использующие в качестве корецептора CCR5) и X4-тропные (использующие в качестве корецептора CXCR4). R5-тропные вирусы преимущественно инфицируют макрофаги (раньше их называли М-тропными). X4-тропные вирусы преимущественно заражают Т-лимфоциты (раньше их называли Т-тропными). Вирусы с двойным тропизмом способны использовать оба корецептора. Кроме того, в организме ВИЧ-инфицированного популяция вируса может быть смешанной и состоять из R5- и X4-тропных вирусов.

У большинства пациентов R5-тропные вирусы обнаруживаются на ранних стадиях инфекции. X4-тропные вирусы, которые, по-видимому, способны заражать более широкий спектр клеток, обычно появляются на поздних стадиях инфекции. Смена тропизма часто сопровождается прогрессированием заболевания (Coppo, 1997; Scarlatti, 1997). Пока до конца неясно, почему это происходит через несколько лет от момента заражения, ведь для смены тропизма требуется всего несколько мелких мутаций. Возможно, это объясняется тем, что X4-тропные вирусы характеризуются существенно большей вирулентностью, но при этом более иммуногенны вследствие низкой гликозилированности. X4-вирусы лучше нейтрализуются иммунной системой и, вероятно, поэтому начинают преобладать только при развитии тяжелого иммунодефицита.

R5-штаммы обнаруживаются в 80–90% пациентов, не получавших АРТ, и у 50–55% получавших АРТ пациентов (Hoffmann, 2007). По-видимому, наиболее важный индикатор R5-тропизма вируса — высокие показатели количества лимфоцитов CD4 как у не получавших, так и у получавших АРТ пациентов. При низком уровне вiremии ВИЧ вероятность R5-тропизма вируса существенно высока только у ранее не получавших АРТ пациентов (Moyle, 2005; Brumme, 2005). Напротив, X4-тропные вирусы почти всегда обнаруживаются на поздних стадиях заболевания. При количестве лимфоцитов CD4 > 500 мкл⁻¹, они обнаруживаются только в 6% случаев; а при количестве лимфоцитов CD4 < 25 мкл⁻¹ более чем в 50% случаев (Brumme, 2005). Кроме того, X4-тропные штаммы почти всегда присутствуют в составе смешанной популяции вирусов, состоящей из X4- и R5-тропных вирусов; чистая популяция X4-тропных вирусов встречается очень редко.

У некоторых людей экспрессия CCR5-корцепторов на поверхности клеток снижена. Это не сказывается на их состоянии здоровья. Снижение экспрессии рецептора, как правило, обусловлено дефектным аллелем CCR5 с делецией 32 пар оснований (аллель CCR5 32). Эта делеция, по-видимому, защищает лиц, гомозиготных по этому аллелю, от передачи ВИЧ-1 половым путем. Гетерозиготные по данному аллелю лица на некоторых территориях встречаются достаточно часто (могут составлять до 20% населения). У них наблюдается более медленное снижение количества лимфоцитов CD4 и большая продолжительность периода от момента заражения до наступления стадии СПИДа по сравнению с лицами с неизменным геном CCR5 (Dean, 1996; Liu, 1996; Samson, 1996). Таким образом, применение веществ, блокирующих взаимодействие ВИЧ-1 и корцептора CCR-5, представляется достаточно перспективным в лечении ВИЧ-инфекции, поскольку может предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания.

Недавно было опубликовано описание клинического случая ВИЧ-инфекции у пациента с острым миелобластным лейкозом. Этому пациенту была проведена пересадка стволовых клеток от донора, гомозиготного по делеции CCR5-delta32. У пациента не наблюдалось повышения вирусной нагрузки в течение 20 месяцев после трансплантации стволовых клеток и прекращения АРТ. Это наблюдение свидетельствует о крайне важной роли CCR5 в течении ВИЧ-1-инфекции (Hütter, 2009).

Блокаторы CCR5, возможно, должны применяться на более ранних стадиях ВИЧ-1-инфекции. В критической ситуации у пациентов обычно преобладают X4-тропные вирусы, и блокаторы CCR5 рецепторов, по-видимому, можно использовать для замены антиретровирусных препаратов с неприемлемой токсичностью.

Определение тропизма вируса к корцепторам

Поскольку блокаторы CCR5 корцепторов эффективны только в случае преобладания в организме пациента R5-тропных вирусов и смена тропизма к корцептору происходит в неопределенный момент, необходимо определять тропизм вируса к корцептору до начала лечения этими препаратами. Определение тропизма вируса до начала лечения позволяет избежать ненужных затрат и дополнительных рисков для пациента.

Для определения тропизма ВИЧ методом *фенотипирования* разработано несколько тест-систем, в том числе Trofile® (Monogram Biosciences), Phenoscript® (VIRalliance) и XtrackC/PhenX-R® (in-Pheno). Метод состоит в амплификации генетической последовательности, кодирующей гликопротеин наружной оболочки ВИЧ-1, выделенной из образцов плазмы пациентов для образования либо способных, либо не способных к репликации рекомбинантных вирусов. Сейчас выпускается несколько улучшенных тест-систем. Например, первоначально одобренная к применению тест-система Trofile® была заменена улучшенной тест-системой Trofile-ES®. Эта тест-система способна обнаруживать меньшее количество X4-тропных вирусов, резистентных к блокаторам CCR5 рецепторов в случаях, когда они составляют небольшую долю в популяции, где преобладают CCR5-тропные штаммы. Потенциальная польза от применения новых, более чувствительных тест-систем была продемонстрирована в нескольких исследованиях (Saag, 2008; Su, 2008). Однако тест-системы для фенотипирования дорогостоящи и сложны в обращении. Для проведения теста необходима вирусная нагрузка не менее 500–1000 копий/мл. Кроме того, до получения результата проходит несколько недель.

Поэтому существует необходимость в разработке методик, более простых для выполнения и требующих меньших затрат времени. Недавно была валидирована методика определения тро-

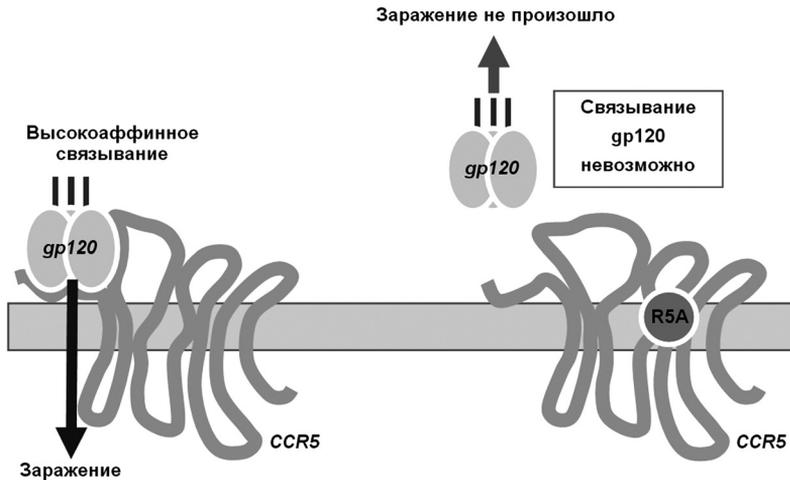


Рис. 6.2.2. Механизм действия аллостерического антагониста (блокатора) рецептора CCR5 маравирока (и викривирока). Связываясь с гидрофобным углублением, которое образуется между транс-мембранными спиралями рецептора CCR5 вблизи клеточной мембраны, он провоцирует конформационные изменения молекулы рецептора CCR5, в том числе участка присоединения gp120 ВИЧ-1. Связывание gp120 становится невозможным. R5A = антагонист (блокатор) рецептора CCR5

пизма методом генотипирования, более простая и экономичная (Sierra, 2007). В настоящее время исследования сосредоточены на изучении петли V3 гликопротеина наружной оболочки gp120, поскольку это участок связывания ВИЧ с корецептором (Jensen, 2003; Briz, 2006). Однако тропизм, по-видимому, определяется не только генетической последовательностью, кодирующей петлю V3, поскольку штаммы вируса с идентичными петлями V3 могут различаться по тропизму (Huang, 2006; Low, 2007). Тем не менее, согласно современным данным, методики определения тропизма с помощью генотипирования, по-видимому, способны заменить более сложные и дорогостоящие методики определения тропизма с помощью фенотипирования. Сегодня в интернете есть несколько бесплатных систем для интерпретации результатов генотипирования, которые позволяют сделать прогноз в отношении тропизма вируса к корецептору путем анализа генетической последовательности, кодирующей участок V3:

- WebPSSM - <http://ubik.microbiol.washington.edu/computing/pssm/>
- WetCat - <http://genomic2.ucsd.edu:8080/wetcat/v3.html>
- geno2pheno - <http://www.genafor.org>

Эти системы для интерпретации составляют основу биоинформационных методов, опирающихся на базы данных с результатами фенотипирования и генотипирования штаммов, выделенных из образцов крови пациентов. Использование генотипирования дает возможность назначать блокаторы рецепторов CCR5 многим пациентам с неприемлемыми побочными эффектами других антиретровирусных препаратов, но с хорошим вирусологическим ответом на АРТ — как упоминалось выше, для проведения фенотипирования необходима вирусная нагрузка не менее 1000 копий/мл, в то время как для проведения генотипирования, вероятно, достаточно меньшего количества вирусных частиц в образце крови. В настоящее время ведется интенсивная работа по поиску методов определения тропизма по провирусной ДНК у пациентов с низкой (даже неопределимой) вирусной нагрузкой.

Смена тропизма и другие последствия

При неэффективности схемы антиретровирусной терапии, включающей блокатор рецепторов CCR5, у многих пациентов часто наблюдается сдвиг в сторону X4-тропных штаммов. Такая смена тропизма в основном обусловлена селективным отбором уже существовавших в популяции X4-тропных штаммов, а не возникновением новых штаммов в результате мутаций (Westba,

2006). В пилотном исследовании, в котором пациенты со смешанной популяцией вируса с разным тропизмом получали маравирик или плацебо, были зарегистрированы более высокие показатели количества лимфоцитов CD4 у пациентов, получавших маравирик (Mayer, 2006). Поэтому в настоящее время у пациентов, получающих блокаторы рецепторов CCR5, сдвиг в сторону X4-тропных штаммов, вызывающий прогрессирование ВИЧ-1-инфекции, представляется маловероятным.

Каких еще последствий можно ожидать от блокады рецепторов CCR5? Хотя лица, гомозиготные по делеции 32 пар оснований гена, кодирующего рецептор CCR5, как правило, здоровы, существуют закономерные опасения по поводу негативных эффектов медикаментозной блокады этих хемокиновых рецепторов, поскольку они зачем-то нужны организму.

Проводилось множество исследований для сравнения частоты заболеваемости разными болезнями у лиц с делецией 32 и лиц без этого генетического дефекта. Некоторые исследователи указывают на увеличение заболеваемости лихорадкой западного Нила (Glass, 2006) и клещевым весенне-летним менингоэнцефалитом (Kindberg, 2008) у лиц с делецией 32, в то время как ревматизм среди них встречается реже (Pralhad, 2006). Однако полученные на сегодняшний день данные настолько разнородны и подчас противоречивы, что пока очень сложно говорить о существовании отчетливой связи между этим генетическим дефектом и конкретными заболеваниями. Тем не менее, рекомендуется быть настороже, поскольку опыт применения блокаторов рецепторов CCR5 пока очень небольшой.

Кроме того, теоретически, прочное связывание молекулы лекарственного препарата с рецептором может спровоцировать аутоиммунную реакцию. Однако в опытах на обезьянах этого не происходило (Peters, 2005). Анализ завершенных исследований маравирока I и II фазы не выявил негативных эффектов со стороны иммунной системы (Ayoub, 2007). Тревожные данные о риске злокачественных новообразований, полученные в исследовании викавирика (Gulick, 2007), не подтвердились результатами дальнейших исследований.

Отдельные препараты

Маравирик (MVC, Селзентри®), разработанный компанией Pfizer, стал первым препаратом этой группы, одобренным для лечения ВИЧ-инфекции. Это произошло в сентябре 2007 года. Маравирик аллостерически связывается с рецептором CCR5. Это означает, что он не связывается напрямую с активным центром рецептора, но провоцирует конформационные изменения рецептора CCR5, что приводит к невозможности присоединения gp120 к активному центру рецептора CCR5. Во время лечения маравириком вирусная нагрузка снижается на 1,6 lg (примерно в 40 раз) через 10–15 дней (Fätkenheuer, 2005).

Этот препарат был одобрен к применению на основании результатов двух крупных исследований III фазы — MOTIVATE-1 (США, Канада) и MOTIVATE-2 (Европа, Австралия, США). В этих исследованиях участвовало в общей сложности 1049 ранее получавших АРТ пациентов, у которых перед началом исследования обнаруживались только R5-тропные вирусы (Gulick, 2008; Fätkenheuer, 2008). Пациенты в прошлом получали антиретровирусные препараты трех групп или у них была выявлена резистентность вируса к препаратам трех групп. Исходная вирусная нагрузка у всех участников исследований превышала 5000 копий/мл. Все участники были рандомизированы в три группы: оптимально подобранная комбинация (ОПК) антиретровирусных препаратов + маравирик один раз в сутки, ОПК + маравирик два раза в сутки, и ОПК + плацебо. Через 48 недель в обоих исследованиях процентная доля пациентов с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл была выше в группах, получавших маравирик (у 46% и 43% пациентов по сравнению с 17% пациентов, получавших плацебо). Лечебный эффект маравирока по сравнению с плацебо был доказан во всех подгруппах, в том числе у пациентов с исходно низким количеством лимфоцитов CD4, у пациентов с высокой вирусной нагрузкой по результатам скринингового обследования, а также у пациентов, у которых в составе ОБК не было активных антиретровирусных препаратов. Переносимость маравирока была превосходной и не отличалась от переносимости плацебо.

Исследования маравирока проводились также с участием пациентов, ранее не получавших АРТ. В рандомизированном исследовании MERIT принял участие в общей сложности 721 пациент. Все пациенты получали базовую комбинацию AZT+3ТС и либо эфавиренз, либо маравирик два раза в сутки (группа, получавшая маравирик один раз в сутки, была досрочно выведена из

исследования в 2006 году по причине меньшей эффективности). Через 48 недель вирусная нагрузка ниже 50 копий/мл была зарегистрирована у 65,3% пациентов в группе, получавшей маравирок, и у 69,3% в группе, получавшей эфавиренз. Частота вирусологической неэффективности была выше в группе маравирока (11,9% по сравнению с 4,2%). Хотя прирост количества лимфоцитов CD4 был намного более выраженным в группе, получавшей маравирок, в этом исследовании не удалось доказать не меньшую эффективность маравирока по сравнению с эфавирензом. Примечательно, что наблюдались значимые различия между выборками пациентов северного и южного полушарий в этом глобальном исследовании. Показатели вирусологического ответа в странах северного полушария были сопоставимыми, а в странах южнее экватора они были существенно ниже. Кроме того, при ретроспективном анализе было обнаружено, что по крайней мере у 4% пациентов из группы, получавшей маравирок, произошла смена популяции вируса с R5-тропной на смешанную (R5/X4-тропную) за время, прошедшее с момента скринингового обследования до момента начала исследования. У этих пациентов со смешанным (двойным) тропизмом вируса на момент начала исследования частота вирусологического ответа на маравирок была очень низкой. Недавно был проведен ретроспективный анализ хранящихся образцов крови участников исследования MERIT с помощью улучшенной тест-системы Trofile. По новым данным примерно 15% пациентов из группы с R5-тропными вирусами были заново классифицированы как не имеющие R5-тропных вирусов, а примерно 52% пациентов из этой группы — как имеющие популяцию вируса с двойным/смешанным тропизмом на момент скринингового обследования или начала исследования. После исключения этих пациентов из анализа показатели эффективности маравирока улучшились по сравнению с показателями эффективности, полученными при первоначальном анализе, и стали сопоставимыми с показателями эффективности эфавиренза (Saag, 2008). Однако на сегодняшний день в большинстве стран маравирок одобрен только для применения у ранее получавших АРТ пациентов. Возможно, эта ситуация изменится.

Как и в исследованиях MOTIVATE, в исследовании MERIT переносимость маравирока была превосходной. Частота отмены АРТ по причине побочных эффектов была значимо ниже, чем в группе, получавшей эфавиренз (4,2% по сравнению с 13,6%), и показатели липидного обмена были лучше (DeJesus, 2008). У пациентов, получавших маравирок, не было зарегистрировано проявлений токсического действия препарата на печень, в отличие от пациентов, получавших алавирик, другой блокатор рецепторов CCR5, разработка которого была прекращена в 2005 году (Steel, 2005).

Что можно сказать об эффективности маравирока у пациентов, у которых также есть не-R5-тропные штаммы? В двойном слепом рандомизированном исследовании II фазы с участием 113 пациентов, как и ожидалось, эффективность препарата была умеренной. Антитретровирусный эффект был сравним с плацебо. Однако у пациентов, получавших маравирок, наблюдался выраженный прирост лимфоцитов CD4 несмотря на отсутствие вирусологического ответа (Mauey, 2006). По формированию резистентности к этому препарату пока собрано крайне мало данных. Мутации в участке гена, кодирующем петлю V3 гликопротеина наружной оболочки gp120, могут привести к полной резистентности вируса к маравироку. Это может произойти при возникновении *de novo* мутаций, позволяющих вирусу использовать для проникновения в клетку рецептор CXCR4, либо по механизму формирования «истинной» резистентности. «Истинная» резистентность может формироваться у вирионов, которые при этом остаются R5-тропными. Сдвиг к X4-тропной популяции вируса необязателен, поскольку снижение вирусологического ответа может быть обусловлено повышением аффинности (сродства) наружной оболочки вируса к не связанным с маравироком рецепторам CCR5 или способностью наружной оболочки вируса использовать для проникновения заблокированные рецепторы CCR5 (Westby, 2007; Lewis, 2008). По-видимому, у маравирока высокий барьер к формированию истинной резистентности у R5-тропных вирусов (Jubb, 2009).

Выявлено несколько важных лекарственных взаимодействий маравирока с другими антитретровирусными препаратами. Эти взаимодействия требуют коррекции дозы маравирока, которая обычно составляет 300 мг два раза в сутки (Abel, 2005). При одновременном применении маравирока с ингибитором изофермента 3А системы цитохрома P450 (CYP3A), например, с усиленным ритонавиром ИП (за исключением TPV/r), делавирдином, итраконазолом или кларитромицином, дозу маравирока необходимо уменьшить до 150 мг два раза в сутки. При одновременном применении маравирока с индуктором CYP3A (если в схему лечения при этом

не входит сильный ингибитор СУРЗА), например, эфавирензом, рифампином или карбамазепином, дозу маравирока следует увеличить до 600 мг два раза в сутки. Об остальных препаратах этой группы (еще не одобренных к применению) рассказывается в главе 3.

Литература к разделу «Блокаторы корецепторов»

- Abel S, Russell D, Ridgway C, Muirhead G. Overview of the drug-drug interaction data for maraviroc. Abstract 76, 7th IWCPT 2005, Quebec.
- Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996;272:1955-8.
- Ayoub A, van der Ryst E, Turner K, McHale M. A review of the markers of immune function during the maraviroc phase 1 and 2a studies. Abstract 509, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57:619-627.
- Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J Infect Dis* 2005, 192:466-74.
- Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1997, 185:621-8.
- De Jesus E, Walmsley S, Cohen C, et al. Fasted lipid changes after administration of maraviroc or efavirenz in combination with zidovudine and lamivudine for 48 weeks to treatment-naive HIV-infected patients. Abstract 929, 15th CROI 2008, Boston.
- Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 1996;273:1856-62.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996;381:661-6.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996;85:1149-58.
- Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analysis of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1442-1455.
- Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005, 11:1170-2.
- Glass WG, McDermott DH, Lim JK, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J Exp Med* 2006; 203:35-40.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously untreated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1429-1441.
- Gulick RM, Su Z, Flexner C, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of vicriviroc, a CCR5 inhibitor, in HIV-1-Infected, treatment-experienced patients: ACTG 5211. *JID* 2007;196:304-12.
- Hardy D, Reynes J, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE Studies. Abstract 792, 15th CROI 2008, Boston.
- Heera J, Saag M, Ive P, et al. Virological correlates associated with treatment failure at week 48 in the phase 3 study of maraviroc in treatment-naive patients. Abstract 40LB, 15th CROI 2008, Boston
- Huang W, Toma J, Franssen S, et al. Modulation of HIV-1 co-receptor tropism and susceptibility to co-receptor inhibitors by regions outside of the V3 Loop: Effect of gp41 amino acid substitutions. Abstract H-245, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
- Jensen MA, van't Wout AB. Predicting HIV-1 coreceptor usage with sequence analysis. *AIDS Rev* 2003, 5:104-112.
- Jubb B, Lewis M, Simpson P et al. CCR5-tropic resistance to maraviroc is uncommon even among patients on functional maraviroc monotherapy or with ongoing low-level replication. Abstract 639, 16th CROI 2009 Montréal.
- Kindberg E, Mickiene A, Ax C, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *JID* 2008;197:266-9.
- Lewis M, Mori J, Simpson P, et al. Changes in V3 loop sequence associated with failure of maraviroc treatment in patients enrolled in the MOTIVATE 1 and 2 Trials. Abstract 871, 15th CROI 2008, Boston.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86:367-77.
- Low AJ, Dong W, Chan D, et al. Current V3 genotyping algorithms are inadequate for predicting X4 co-receptor usage in clinical isolates. *AIDS* 2007; 21.
- Mayer H, van der Ryst E, Saag M, et al. Safety and efficacy of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial. Abstract ThLB0215, XVI IAC 2006, Toronto.
- Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005, 191:866-72.
- Peters C, Kawabata T, Syntin P, et al. Assessment of immunotoxic potential of maraviroc in cynomolgus monkeys. Abstract 1100, 45th ICAAC 2005, Washington.
- Prahalad S. Negative association between the chemokine receptor CCR5-Delta32 polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Genes Immun* 2006;7:264-8.
- Rabkin CS, Yang Q, Goedert JJ, et al. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood* 1999, 93:1838-42.
- Saag M, Heera J, Goodrich J, et al. Reanalysis of the MERIT study with the enhanced Trofile assay (MERIT-ES). Abstract H-1232a, 48th ICAAC/IDSA 2008, Washington, DC.
- Saag M, Ive P, Heera J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive patients infected with R5 HIV 1: Week 48 results of the MERIT study. Abstract WESS104, 4th IAS 2007, Sydney.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722-5.
- Scarlati G, Tresoldi E, Bjorndal A, et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. *Nat Med* 1997, 3:1259-65.

Sierra S, Kaiser R, Thielen A, Lengauer T. Genotypic coreceptor analysis. *Eur J Med Res* 2007, 12:453-62. Review.

Steel HM. Special presentation on aplaviroc-related hepatotoxicity. 10th EACS 2005, Dublin.

Su Z, Reeves JD, Krambrink A, et al. Response to vicriviroc (VCV) in HIV-infected treatment-experienced subjects using an enhanced Tropic HIV co-receptor tropism assay: reanalysis of ACTG 5211 results. Abstract H-895, 48th Annual ICAAC/IDSA 2008, Washington.

Tsamis F, Gavrilov S, Kajumo F, et al. Analysis of the mechanism by which the small-molecule CCR5 antagonists SCH-351125 and SCH-350581 inhibit human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* 2003;77:5201-8.

Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol* 2006, 80:4909-20.

Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol* 2007;81:2359-71.

Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol* 2006 Dec 20.

Ингибиторы слияния

Ингибиторы слияния блокируют последний этап проникновения ВИЧ в клетку-мишень. Механизм слияния вируса и клетки сложен и пока не до конца изучен. Упрощенная последовательность событий выглядит следующим образом: по-видимому, связывание с рецептором CD4 и корешептором вызывает конформационные изменения в молекуле gp41, трансмембранной субъединице белка наружной оболочки. В результате этих изменений обнажается гидрофобный N-концевой домен молекулы gp41 (пептид слияния), который внедряется в мембрану клетка-мишени. Предполагаемый развернутый процесс конформационных изменений эктодомена gp41 с внедрением пептида слияния в мембрану клетки-мишени, в то время как трансмембранный «якорь» еще остается в оболочке вируса, называется «промежуточная конформация прешпильки». Это мишень для разных ингибиторов слияния, включая T-20 (Roosts, 2001).

Отдельные препараты

T-20 (энфувиртид, Фузеон®) — прообраз ингибиторов слияния. В мае 2003 года в Европе и США энфувиртид был одобрен к применению для лечения ВИЧ-1-инфекции у ранее получавших АРТ взрослых и детей старше 6 лет. Энфувиртид представляет собой довольно крупный пептид из 36 аминокислот, и поэтому данный препарат вводится подкожно (Oldfield, 2005). Он связывается с белком ВИЧ gp41 в состоянии промежуточной конформации, которая возникает во время слияния ВИЧ с клеткой-мишенью.

В одном из первых исследований ВИЧ-инфицированным проводили монотерапию энфувиртидом внутривенно. Вирусологический эффект оказался дозозависимым, и у пациентов, получавших энфувиртид в максимальной дозе 100 мг два раза в сутки, вирусная нагрузка сократилась почти на 2 lg (в 100 раз) (Kilby, 1998; Kilby, 2002). В ранних исследованиях, в которых энфувиртид вводился подкожно, через 48 недель вирусологический эффект сохранялся у трети пациентов, однако стало очевидно, что больше пользы энфувиртид приносит тем пациентам, которые получали также другие новые антиретровирусные препараты в составе схемы АРТ.

Энфувиртид был одобрен к применению на основании результатов двух исследований III фазы — TORO-1 («T-20 versus Optimized Regimen Only» или «Оценка пользы от добавления энфувиртида к оптимально подобранной комбинации антиретровирусных препаратов») и TORO-2. Исследование TORO-1 проводилось в Северной Америке и Бразилии, в нем участвовал 491 пациент. Это были пациенты с обширным анамнезом антиретровирусной терапии, у большинства из них вирусы обладали резистентностью к широкому спектру антиретровирусных препаратов. В исследовании TORO-2 приняли участие 504 пациента из Европы и Австралии. В обоих исследованиях пациентам подбирали оптимальную схему АРТ и либо добавляли к ней энфувиртид (90 мг два раза в сутки подкожно), либо нет (Lalezari, 2003; Lazzarin, 2003). В исследовании TORO-1 снижение вирусной нагрузки на фоне применения энфувиртида было больше на 0,94 lg (в 8,7 раз), в исследовании TORO-2 — на 0,78 lg (в 6 раз) (Nelson, 2005). Выраженное подавление вирусной нагрузки также наблюдалось при применении энфувиртида в комбинациях с другими новыми препаратами, в том числе типранавиром, дарунавиром, маравироком и ралтегравиром. Во всех крупных исследованиях, в которых оценивалась эффективность этих препаратов (RESIST, POWER, MOTIVATE, BENCHMRK), добавление энфувиртида приносило значимую пользу пациентам.

Сейчас проверяется эффективность новых стратегий использования энфувиртида в качестве «индуктора», т. е. только в первые несколько недель после начала новой схемы резервной тера-

пии для более быстрого снижения вирусной нагрузки. Результаты небольших пилотных исследований, таких как INTENSE и INDEED, подтвердили возможную пользу такого подхода (Clotet, 2007; Reynes, 2007).

Оценивать эффективность энфувирида необходимо с самого начала его применения, в частности, ввиду высокой стоимости этого препарата. Снижение вирусной нагрузки через 8–12 недель менее чем на 1 lg (в 10 раз) свидетельствует об отсутствии пользы от применения энфувирида, и можно извлечь пациента от необходимости делать подкожные инъекции дважды в сутки. Вводить двойную дозу энфувирида 1 раз в сутки тоже не рекомендуется. Хотя режим введения 180 мг 1 раз в сутки биологически эквивалентен стандартному режиму введения 90 мг два раза в сутки (по величинам AUC), по меньшей мере в одном исследовании была показана тенденция к менее выраженному снижению вирусной нагрузки при введении энфувирида в дозе 180 мг 1 раз в сутки, обусловленному более низкой минимальной сывороточной концентрацией энфувирида при таком режиме введения (Thompson, 2006).

В исследованиях TORO-1 и TORO-2 было неожиданно выявлено увеличение частоты лимфаденопатии и бактериальной пневмонии у пациентов, получавших энфувириды (6,7/100 по сравнению с 0,6/100 пациенто-лет) (Trottier, 2005). Кроме того, у получавших энфувириды пациентов несколько чаще развивался сепсис, но в этом случае разница не была статистически значимой. Причина повышения частоты инфекционных осложнений осталась невыясненной, хотя подозревают, что она кроется в способности энфувирида связываться с гранулоцитами. Существенные побочные эффекты развиваются практически у всех пациентов (98% в исследованиях TORO), со временем в местах введения препарата возникают тяжелые местные поражения кожи. Они могут быть крайне болезненными и часто служат основанием для отмены лечения: 4,4% случаев в исследованиях TORO. По нашему клиническому опыту ежедневного лечения ВИЧ-инфицированных энфувириды намного чаще отменяется из-за кожных реакций (см. главу 7). К сожалению, попытка создания биоинъектора для введения энфувирида в кожу под давлением потерпела неудачу (Harris, 2006).

Мутации резистентности к энфувириду появляются относительно быстро, но, похоже, они снижают жизнеспособность ВИЧ (Lu, 2002; Menzo, 2004). Тропизм вируса к рецепторам при этом, по-видимому, существенно не меняется. Возникают некоторые изменения на коротком участке гена gp41, приводящие к снижению чувствительности к энфувириду за счет простых точечных мутаций (Mink, 2005). Напротив, вирусы, резистентные к НИОТ, ННИОТ и ИП, чувствительны к энфувириду (Greenberg, 2003). Будучи крупным пептидом, энфувириды вызывает продукцию антител. Однако это, по-видимому, не влияет на его эффективность (Walmsley, 2003). Более существенный повод для опасений представили результаты крупного исследования мониторинга терапевтических концентраций (МТК), в котором был выявлен крайне широкий разброс сывороточных концентраций энфувирида в плазме крови у разных пациентов и часто обнаруживались недопустимо низкие концентрации препарата в плазме крови (Stocker, 2006).

В заключение можно сказать, что пациентам со стабильным вирусологическим ответом на проводимую АРТ и тем, у кого возможности «классической» АРТ не исчерпаны, не требуется лечение энфувиридом. И наоборот, энфувириды могут быть крайне эффективны в качестве препарата резервной терапии у отдельных пациентов. Тем не менее, в будущем энфувириды не будут играть существенной роли по сравнению с антиретровирусными препаратами других групп. Многим пациентам уже удалось успешно заменить энфувириды на антиретровирусный препарат для приема внутрь, например, ралтегравир. В пилотном исследовании была доказана вирусологическая безопасность такой смены терапии (Harris, 2008; Talbot, 2008; Tower, 2008; DeCastro, 2009). Высокая стоимость энфувирида также остается существенным препятствием к его применению, поскольку при добавлении к схеме АРТ энфувирида общие затраты на лечение возрастают примерно вдвое. Компания-производитель утверждает, что энфувириды — один из самых сложных лекарственных препаратов, которые она когда-либо выпускала. Описания других препаратов этой группы, еще не одобренных к применению, см. в разделе 3, глава 6.

Литература к разделу «Ингибиторы слияния»

Clotet B, Capetti A, Soto-Ramirez LE, et al. An intensification treatment strategy of adding enfuvirtide (enf) to an oral HAART regimen: the INTENSE study 24 week induction phase analysis. Abstract P7.3/28, 11th EACS 2007, Madrid.

De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in highly treatment experienced HIV-1 infected patients: a randomized open-label non-inferiority trial, Easier-ARNS138. Abstract 572, 16th CROI 2009 Montréal.

Greenberg ML, Melby T, Sista P, et al. Baseline and on-treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO 1 and 2 to 24 weeks. Abstract 141, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1687>

- Harris M, Joy R, Larsen G, et al. Enfuvirtide plasma levels and injection site reactions using a needle-free gas-powered injection system (Biojector). *AIDS* 2006, 20:719-23.
- Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. *AIDS* 2008, 22:1224-1226.
- Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998, 4:1302-1307.
- Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:685-93.
- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003, 348:2175-85.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003, 348:2186-95.
- Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. *Lancet* 2005; 366: 549-55.
- Lu J, Sista P, Cammack N, Kuritzkes D, et al. Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to T-20 (enfuvirtide). *Antiviral therapy* 2002, 7:S56.
- Melby T, Sista P, DeMasi R, et al. Characterization of envelope glycoprotein gp41 genotype and phenotypic susceptibility to enfuvirtide at baseline and on treatment in the phase III clinical trials TORO-1 and TORO-2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 375-85.
- Menzo S, Castagna A, Monchetti A, et al. Resistance and replicative capacity of HIV-1 strains selected in vivo by long-term enfuvirtide treatment. *New Microbiol* 2004, 27:51-61.
- Mink M, Mosier SM, Janumpalli S, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 gp41 amino acid substitutions selected during enfuvirtide treatment on gp41 binding and antiviral potency of enfuvirtide in vitro. *J Virol* 2005, 79:12447-54.
- Molto J, Ruiz L, Valle M, et al. Increased antiretroviral potency by the addition of enfuvirtide to a four-drug regimen in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2006; 11: 47-51.
- Nelson M, Arasteh K, Clotet B, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J AIDS* 2005, 40:404-12.
- Oldfield V, Keating GM, Plosker G. Enfuvirtide: A Review of its Use in the Management of HIV Infection. *Drugs* 2005, 65:1139-60.
- Raffi F, Katlama C, Saag M, et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus Optimized Regimen Only (TORO) trials. *Clin Infect Dis* 2006, 42:870-7.
- Reynes K, Pellegrin I, Peytavin G, et al. Induction treatment with enfuvirtide combined with antiretrovirals optimized background in treatment failure patients: 16 weeks data from INDEED Study. Abstract P7.4/02, 11th EACS 2007, Madrid.
- Root MJ, Kay MS, Kim PS. Protein design of an HIV-1 entry inhibitor. *Science* 2001;291:884-8.
- Stocker H, Kloft C, Plock N, et al. Pharmacokinetics of enfuvirtide in patients treated in typical routine clinical settings. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:667-73.
- Talbot A, Marcotte S, Lalonde RG, et al. Retrospective analysis of a switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and safety at 12 weeks in a Montreal cohort. Abstract TUPE0112, 17th IAC 2008, Mexico.
- Thompson M, DeJesus E, Richmond G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of once-daily versus twice-daily dosing with enfuvirtide in HIV-infected subjects. *AIDS* 2006, 20:397-404.
- Towner W, Klein D, Follansbee S, Yu K, Kerrigan HL, Horberg M. Pilot study of switching enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 positive patients well controlled on an enfuvirtide based regimen. Abstract TUPE0115, 17th IAC 2008, Mexico.
- Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *JAIDS* 2005, 40:413-21.
- Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Lack of influence of gp41 antibodies that cross-react with enfuvirtide on the efficacy and safety of enfuvirtide in TORO 1 and TORO 2 Phase III trials. Abstract 558, 10th CROI 2003, Boston.

Ингибиторы интегразы

Механизм действия

Интегразы, наряду с обратной транскриптазой и протеазой, входят в число трех ключевых ферментов ВИЧ, обеспечивающих жизненный цикл ВИЧ. Этот фермент участвует во встраивании провирусной ДНК в геном клетки-хозяина и необходим для репликации ВИЧ (Nair, 2002). Необходимо отметить, что в человеческих клетках нет интегразы, поэтому представляется возможным селективное ингибирование этого фермента (без побочных эффектов). Ингибиторы интегразы иногда ошибочно относят к ингибиторам проникновения. Однако они не препятствуют проникновению вируса в клетку.

В процессе встраивания провирусной ДНК в геном клетки-мишени можно выделить по меньшей мере четыре важных этапа (подробнее см. в публикациях Pommier, 2005, Lataillade, 2006). Теоретически с помощью ингибиторов интегразы можно заблокировать все эти этапы. Краткие описания этих этапов:

- 1. Связывание** фермента интегразы с субстратом — провирусной ДНК — в цитоплазме. В результате образуется стабильный комплекс «провирусная ДНК—интегразы» (прединтеграционный комплекс, ПИК). Этот этап можно заблокировать при помощи ингибиторов связывания, например, пиранодипиримидинов.
- 2. 3'-процессинг.** Интегразы отщепляет по динуклеотиду GT на 3'-конце каждой цепи провирусной ДНК, образуя новые 3'-гидроксильные концы в прединтеграционном комплексе. Этот этап можно заблокировать ингибиторами 3'-процессинга, например, дикетокислотами.

3. Перенос цепи ДНК. После переноса ПИК из цитоплазмы в клеточное ядро через пору ядерной оболочки интегразы связывается с хромосомной ДНК зараженной клетки. Так интегразы обеспечивают необратимое связывание провирусной ДНК и ДНК зараженной клетки. Этот этап можно заблокировать ингибиторами переноса цепи ДНК, например, ралтегравиром или элвитегравиром.

4. Восстановление целостности ДНК. Комбинация провирусной и клеточной ДНК представляет собой промежуточный продукт с нарушенной целостностью ДНК. Восстановление целостности ДНК обеспечивают собственные ферменты зараженной клетки (ферменты репарации ДНК). По-видимому, интегразы вируса в этом процессе не участвуют. Этот этап можно заблокировать ингибиторами репарации ДНК, например, метилксантинами.

В течение почти целого десятилетия разработка ингибиторов интегразы продвигалась крайне медленно. В основном это было обусловлено отсутствием перспективных соединений и надежных методов скрининговой оценки *in vitro* для всех этапов встраивания вирусной ДНК (Lataillade, 2006). Благодаря открытию принципа переноса цепи провирусной ДНК (Hazuda, 2000) за последние несколько лет в этой области был достигнут значительный прогресс. С 2005 года было проведено множество клинических исследований, подтвердивших эффективность ингибиторов интегразы (в основном ингибиторов переноса цепи ДНК). В декабре 2007 года был одобрен к применению первый ингибитор интегразы для лечения ВИЧ-инфекции — ралтегравир.

Как и в отношении других групп антиретровирусных препаратов, некоторые вопросы пока остаются без ответа. Хотя отмечается очень хорошая переносимость этих препаратов в первые два года терапии, пока крайне мало данных об отдаленных токсических эффектах. Кроме того, в будущем может возникнуть важная проблема формирования резистентности вируса. По-видимому, барьер к формированию резистентности у этих препаратов достаточно низкий, и уже получены доказательства перекрестной резистентности между ралтегравиром и другими ингибиторами интегразы, например, элвитегравиром (см. ниже). Очевидно, что нет необходимости в производстве ингибиторов интегразы, являющихся аналогами друг друга (Serrao, 2009). Более того, по крайней мере в одном рандомизированном исследовании (SWITCHMRK) было показано, что по вирусологической эффективности эти препараты, возможно, уступают усиленным ритонавиром ИП у пациентов, ранее получавших АРТ (Egon, 2009). Мутации резистентности к ингибиторам интегразы не влияют на способность ВИЧ к репликации. Это означает, что в случае развития резистентности вируса ингибитор интегразы следует отменить, чтобы не допустить накопления дополнительных мутаций резистентности, а также избежать ненужных затрат на лечение.

Отдельные препараты

Ралтегравир (RAL, Исентресс®, ранее МК 0518) — производное нафтиридина карбоксиамида, которое блокирует этап переноса цепи ДНК интегразой (см. выше). Ралтегравир эффективен против широкого спектра R5- и X4-тропных штаммов ВИЧ-1, а также подавляет репликацию ВИЧ-2. Через 10 дней монотерапии ралтегравиром вирусная нагрузка снижается на 1,7–2,2 lg (в 50–158 раз) (Markowitz, 2006). Результаты исследования 005, плацебо-контролируемого исследования II фазы, были еще более впечатляющими (Grinsztejn, 2007). 179 пациентов с очень длительным анамнезом антиретровирусной терапии (медиана продолжительности приема АРТ у этих пациентов составила 10 лет, при этом примерно у 30% пациентов были исчерпаны все существующие возможности антиретровирусной терапии) получали дополнительно к оптимально подобранной комбинации антиретровирусных препаратов (ОПК) ралтегравир в дозе 200–600 мг два раза в сутки или плацебо. Через 48 недель вирусная нагрузка снизилась до уровня менее 50 копий/мл у 64% пациентов, получавших ралтегравир, и у 9% пациентов, получавших плацебо. Это был выдающийся результат для такой категории пациентов, учитывая, что по меньшей мере треть из них по сути получала монотерапию ралтегравиром (Grinsztejn, 2007).

Эти данные подтвердились результатами двух крупных исследований III фазы, которые послужили основанием для одобрения ралтегравира к применению. В исследованиях BENCHMRK-1 и 2 в общей сложности участвовало 699 пациентов с обширным анамнезом АРТ и резистентностью вируса к препаратам трех групп. Всем пациентам была подобрана оптимальная базовая комбинация антиретровирусных препаратов, после чего они были рандомизированы либо в группу, получающую ралтегравир в дозе 400 мг 2 раза в сутки, либо в группу, получающую пла-

цебо (Cooper, 2008; Steigbigl, 2008). Через 16 недель снижение вирусной нагрузки (концентрации РНК ВИЧ) до уровня ниже 50 копий/мл было достигнуто у 62% пациентов, получавших ралтегравир, и у 35% пациентов, получавших плацебо, а через 48 недель — у 62% пациентов, получавших ралтегравир, и у 33% пациентов, получавших плацебо. Такая эффективность сохранялась по меньшей мере в течение 96 недель (Steigbigl, 2009). В исследованиях BENCHMRK переносимость ралтегравира была превосходной. До сегодняшнего дня у него не было выявлено никаких специфических побочных эффектов. Недавно FDA опубликовало сообщение об ограниченном количестве случаев депрессии и появления суицидальных мыслей. Ранее сообщалось об отсутствии повышенного риска развития злокачественных опухолей, возможность которого вызывала опасения.

Эффективность ралтегравира также оценивалась в группах пациентов, ранее не получавших АРТ. Обнадешивающие данные раннего исследования II фазы (Markowitz, 2007) подтвердились результатами крупного исследования III фазы. В исследовании STARTMRK приняли участие 563 ВИЧ-инфицированных, которые ранее не получали АРТ. В рамках исследования они получали базовую комбинацию TDF+FTC и либо 400 мг ралтегравира два раза в сутки, либо 600 мг эфавиренза один раз в сутки. Через 48 недель неопределимый уровень вирусной нагрузки (<50 копий/мл) был достигнут у 86% пациентов, получающих ралтегравир, и у 82% пациентов, получающих эфавиренз. У пациентов, получавших ралтегравир, наблюдался более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 (+189 мкл⁻¹ и +163 мкл⁻¹ соответственно, разница статистически незначима) и реже возникали побочные эффекты, приводящие к отмене препарата.

Данные исследований, свидетельствующие о том, что вирусологический ответ у пациентов, получавших ралтегравир, развивался значительно быстрее, чем у пациентов, получавших эфавиренз, легли в основу предположений о более высокой вирусологической эффективности ралтегравира по сравнению с эфавирензом (Murray, 2007; Lennox, 2008). Кроме того, результаты небольших пилотных исследований подтвердили, что ралтегравир вызывает существенное снижение концентрации провирусной ДНК, что не наблюдается при применении других антиретровирусных препаратов несмотря на сопоставимое снижение уровня вiremии в плазме крови и прирост количества лимфоцитов CD4 (Agronop, 2008). Однако в последних исследованиях не удалось доказать вирусологический эффект ралтегравира, применяющегося для усиления схем АРТ (Jones, 2009; Luna, 2009). По мнению некоторых специалистов, более быстрый ответ на лечение схемами АРТ, включающими ралтегравир, объясняется не мощной вирусологической эффективностью ралтегравира, а его уникальной точкой приложения — блокированием встраивания генома ВИЧ в ДНК зараженной клетки (Siliciano, 2009).

А что же известно о формировании резистентности? Установлено по крайней мере два основных механизма формирования резистентности, по причине либо мутации Q148K/R/H, либо мутации N155H. Обе мутации влияют на строение каталитического центра интегразы (Grinsztejn, 2007; Malet, 2008). Получены доказательства существования клинически значимой перекрестной резистентности между ралтегравиром и элвитегравиром (DeJesus, 2007). На фоне вирусологической неэффективности лечения резистентность может сформироваться очень быстро. В исследовании 005 вирусологическая неэффективность была зарегистрирована у 38 (29%) из 133 пациентов. У 34 из этих 38 пациентов уже через 24 недели лечения возникала либо мутация N155H, либо мутация Q148K/R/H. Таким образом, генетический барьер к формированию резистентности у ралтегравира, по-видимому, не очень высокий. Более того, нельзя утверждать, что замена усиленного ритонавиром ИП на ралтегравир у пациентов с хорошим вирусологическим ответом абсолютно безопасна: в рандомизированных исследованиях SWITCHMRK (Eron, 2009), в которых участвовало более 700 пациентов, исходно получавших АРТ с LPV/г, замена LPV/г на ралтегравир приводила к улучшению показателей липидного обмена, однако по показателям вирусологического ответа через 24 недели терапии не удалось доказать не меньшую вирусологическую эффективность ралтегравира при сравнении долей пациентов, у которых вирусная нагрузка была ниже 50 копий/мл, в группе, получавшей ралтегравир, и в группе, продолжавшей получать LPV/г. Эти данные тоже указывают на, возможно, более низкий генетический барьер к формированию резистентности к ингибиторам интегразы по сравнению с генетическим барьером к формированию резистентности к усиленному ритонавиру ИП. Однако в пилотных исследованиях с участием меньшего количества пациентов было показано, что замена энфувиртида на ралтегравир, вероятно, безопасна для пациентов (Harris, 2008; Talbot, 2008; Towner, 2008; DeCrespo, 2009).

О лекарственных взаимодействиях пока накоплено очень мало данных. Учитывая, что ралтегравир не является ни индуктором, ни ингибитором ферментов системы цитохрома P450, клинически значимые лекарственные взаимодействия не ожидаются (Iwamoto, 2007; Iwamoto, 2008; Anderson, 2008; Wenning, 2008). При одновременном применении с рифампином уровни ралтегравира могут снижаться. И наоборот, у здоровых лиц уровни ралтегравира повышаются при одновременном применении с омепразолом, что, скорее всего, обусловлено повышением биодоступности ралтегравира при повышении pH желудочного сока (Iwamoto, 2009).

Рекомендуемая доза ралтегравира составляет 400 мг два раза в сутки. При нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. Данные о применении препарата у детей и беременных отсутствуют.

В заключение можно сказать, что ралтегравир, без сомнения, занял важное место в лечении пациентов с резистентными штаммами ВИЧ. Однако, как и все остальные АРВ препараты, ралтегравир следует назначать в комбинации с другими активными антиретровирусными препаратами. Учитывая его превосходную переносимость, ожидается, что ралтегравир войдет в число наиболее важных антиретровирусных препаратов и будет назначаться широкому спектру пациентов, включая тех, кто еще не получал АРТ. Описания других препаратов этой группы, еще не одобренных к применению, см. в разделе 3, глава 6.

Литература к разделу «Ингибиторы интегразы»

Anderson MS, Kakuda TN, Hanley W, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:4228-32.

Arponen S, Benito J, Lozano S, et al. More pronounced effect of integrase inhibitor raltegravir on proviral dna reduction than other antiretroviral drugs in patients achieving undetectable viremia. Abstract 796, 15th CROI 2008, Boston.

Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:355-65.

De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in highly treatment experienced HIV-1 infected patients: a randomized open-label non-inferiority trial, Easier-ARN138. Abstract 572, 16th CROI 2009 Montréal.

DeJesus E, Cohen C, Elion R, et al. First report of raltegravir (RAL, MK-0158) use after virologic rebound on elvitegravir (EVT, GS 9137). Abstract TUPEB032, 4th IAS 2007, Sydney.

Eron J, Andrade J, Zajdenverg R et al. Switching from stable LPV/ritonavir-based to raltegravir-based combination ART resulted in a superior lipid profile at week 12 but did not demonstrate non-inferior virologic efficacy at week 24. Abstract 70aLB, 16th CROI 2009 Montréal.

Luna MM, Llibre J, Larrousse M, et al. Immune activation markers during raltegravir intensification of a HAART regimen in subjects with persistent HIV-1 viral suppression. Abstract 574, 16th CROI 2009 Montréal.

Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 369:1261-9.

Harris M, Larsen G, Montaner J, et al. Outcomes of patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. Abstract 789, 15th CROI 2008.

Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. *AIDS* 2008, 22:1224-1226.

Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 2000, 287:646-50.

Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD, et al. Lack of a Pharmacokinetic Effect of Raltegravir on Midazolam: In Vitro/In Vivo Correlation. *J Clin Pharmacol*. 2007 Dec 12.

Iwamoto M, Wenning LA, Nguyen BY, et al. Effects of omeprazole on plasma levels of raltegravir. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 489-492.

Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, et al. Minimal effects of ritonavir and efavirenz on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:4338-43.

Jones J, MacMahon D, Wiegand A, et al. No decrease in residual viremia during raltegravir intensification in patients on standard ART. Abstract 423b, 16th CROI 2009 Montréal.

Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2006, 20:489-501.

Lennox J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive HIV-1 infected patients: STARTMRK Protocol 021. Abstract H-896a, 48th ICAAC/IDSA 2008 Washington, DC.

Malet I, Delelis O, Valantin MA, et al. Mutations Associated with Failure of Raltegravir Treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2008.

Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J AIDS* 2006, 43:509-515.

Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J AIDS* 2007, 46:125-33.

Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007, 21:2315-21.

Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 2002, 12:179-93.

Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4:236-48.

Serrao E, Odde S, Ramkumar K, Neamati N. Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of «me-too» HIV-1 integrase inhibitors. *Retrovirology* 2009 Mar 5;6:25.

Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montréal.

Steigbigel R, Cooper D, Eron J, et al. 96-week results from BENCHMRK1 and 2, phase III studies of raltegravir in patients failing ART with triple-class-resistant HIV. Abstract 571b, 16th CROI 2009 Montréal.

Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:339-354.

Talbot A, Marcotte S, Lalonde RG, et al. Retrospective analysis of a switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and safety at 12 weeks in a Montreal cohort. Abstract TUPE0112, 17th IAC 2008, Mexico.

Towner W, Klein D, Follansbee S, Yu K, Kerrigan HL, Horberg M. Pilot study of switching enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 positive patients well controlled on an enfuvirtide based regimen. Abstract TUPE0115, 17th IAC 2008, Mexico.

Wenning LA, Friedman EJ, Kost JT, et al. Lack of a significant drug interaction between raltegravir and tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:3253-8.

Wirden A, Simon M, Schneider L, et al. Raltegravir interruption has no effect on HIV-1 RNA plasmatic level in patients harboring viruses with resistance-associated mutations to this drug. Abstract 622, 16th CROI 2009 Montréal.

3. АРТ в 2009–2010 годах: будущее близкое и далекое

Кристиан Хоффман

За последние несколько лет были одобрены к применению четыре важных новых препарата: дарунавир (ИП), этравирин (ННИОТ), ралтегравир (ингибитор интегразы) и маравирик (блокатор рецепторов CCR5). Сейчас почти всем ВИЧ-инфицированным можно подобрать вирусологически эффективную схему АРТ, даже при множественной лекарственной устойчивости вируса. Больше нет пациентов, которым нельзя помочь. Однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние годы, острая потребность в новых препаратах не уменьшилась. Это связано не только с тем, что есть пациенты, инфицированные вирусами с множественной лекарственной устойчивостью, ожидающие новых возможностей лечения. Серьезные проблемы, связанные с отдаленными токсическими эффектами препаратов и соблюдением режима лечения, касаются всех схем АРТ, поскольку их, по-видимому, придется принимать десятилетиями, ведь полное излечение от ВИЧ-инфекции пока не представляется возможным. Поэтому нужны новые препараты с более простым режимом приема, высоким генетическим барьером к формированию резистентности и, прежде всего, менее токсичные. Для постепенного продвижения к поставленной цели — полного излечения ВИЧ-инфекции — новые препараты должны быть более эффективными, чем применяющиеся сегодня. Вашему вниманию предлагается написанный на основании новых данных (по состоянию на март 2009 года), но не претендующий на полноту обзор новых антиретровирусных препаратов, которые, возможно, скоро войдут в клиническую практику.

Препараты, применяющиеся в качестве усилителей фармакокинетики (УФК) антиретровирусных препаратов

Многие антиретровирусные препараты, к которым относятся почти все ИП, но также и другие новые препараты, например, викривирок и элвитегравир, нуждаются в усилении для улучшения фармакокинетических параметров. В течение более 10 лет ритонавир оставался единственным надежным и проверенным препаратом, применяемым для усиления других ИП. За последние несколько месяцев появились новые усилители фармакокинетики (УФК), способные ликвидировать монополию ритонавира. Преимущества этих новых препаратов, ингибирующих изофермент 3А системы цитохрома P450 (CYP3A), заключается в том, что они не обладают антиретровирусным эффектом и поэтому не способны провоцировать формирование резистентности к ИП. Очевидно, что пока нет данных ни по отдаленным побочным эффектам, ни по последствиям полного угнетения ферментных систем для организма пациента.

SPI-452 — усилитель фармакокинетики, разработанный компанией Sequoia. Он не обладает активностью против ВИЧ (Gulnik, 2009). После экспериментов на животных, в которых SPI-452 существенно увеличивал уровни ИП, различные дозы препарата в комбинации с ИП получали 58 здоровых добровольцев. Переносимость была хорошей. Уровни дарунавира увеличивались в 37 раз, а атазанавира в 13 раз. Эффект усиления сохранялся в течение длительного времени. Компания Sequoia продолжает исследования препарата SPI-452 для применения как в виде отдельного препарата, так и в составе комбинированных лекарственных форм. Кроме того, планируются исследования в области применения SPI-452 с другими препаратами, в том числе с ингибиторами протеазы вируса гепатита С.

GS-9350 — усилитель фармакокинетики, разработанный компанией Gilead, которая недавно привлекла большое внимание своими новыми данными об этом препарате (Mathias, 2009). В исследовании с участием здоровых добровольцев был показано, что этот препарат по эффективности усиления мидазолама сопоставим с ритонавиром. После получения таких перспективных данных был создан комбинированный препарат QUAD в таблетках, в состав которого вошли выпускаемые компанией Gilead тенофовир, эмтрицитабин, элвитегравир (ингибитор интегразы) и усилитель фармакокинетики GS-9350. В исследовании с участием 44 здоровых добровольцев прием одной таблетки QUAD сравнивался с приемом комбинации тенофовира, эмтрицитабина и элвитегравира, усиленного ритонавиром. По эффективности усиления GS-9350 снова оказался сопоставим с ритонавиром. По причине хорошей переносимости препарата компания планирует провести исследования II фазы, в которых препарат QUAD будет сравни-

ваться с препаратом Атрипла® (TDF+FTC+EFV). Успешные результаты этого исследования позволят элвитеграву войти в число активно применяющихся антиретровирусных препаратов.

PF-03716539 — усилитель фармакокинетики, разработанный компанией Pfizer. В настоящее время исследуется его влияние на фармакокинетику маравирока и дарунавира. Результаты пока неизвестны.

Новые лекарственные формы старых добрых препаратов

Сейчас продолжается работа над улучшением лекарственных форм препаратов, давно и успешно применяющихся в клинической практике. Усилия в первую очередь направлены на уменьшение числа принимаемых таблеток, упрощение режима лечения и борьбу с побочными эффектами. Некоторые улучшенные лекарственные формы недавно появились на рынке (Ин-вираза 500®, Трувада®, Кивекса® и Атрипла®), некоторые еще в процессе доработки.

Нелфинавир в таблетках по 625 мг — новая лекарственная форма, одобренная к применению в США в апреле 2003 г. Ее применение позволяет снизить количество принимаемых таблеток нелфинавира до четырех в сутки (2 таблетки два раза в сутки). По данным одного исследования, нелфинавир в таблетках по 625 мг лучше переносится — прежде всего, реже вызывает расстройство ЖКТ. Это удивительно, поскольку на фоне его приема сывороточная концентрация нелфинавира примерно на 30% выше, чем при использовании старой лекарственной формы (Johnson, 2003). В Европе, где нелфинавир производится и продается компанией Roche, а не компанией Pfizer, нелфинавир в таблетках по 625 мг продаваться не будет по причине затруднений, связанных с производством этой лекарственной формы.

Зерит PRC® (PRC = “prolonged release capsule” [капсулы замедленного высвобождения] или XR = “extended release” [длительного действия]) — ставудин в капсулах для приема один раз в сутки (Varil, 2002). Лекарственная форма d4T XR была одобрена к применению в Европе в октябре 2002. Однако она до сих пор (на момент написания этого обзора в 2009 году) не продается. В настоящее время предпринимаются попытки улучшить ставудин путем небольших изменений его молекулярной структуры. **ОВР-601 (4’-Ed4T)** — новый нуклеозидный аналог, обладающий хорошей активностью против ВИЧ-1 и ограниченной токсичностью в отношении клеток и имеющий уникальный профиль резистентности *in vitro* (Weber, 2008).

Вирамун® ER (замедленного высвобождения). В настоящее время изучается возможность приема этого препарата один раз в сутки. Например, в рандомизированном двойном слепом исследовании VERVxE будет сравниваться антиретровирусный эффект Вирамуна ER в дозе 400 мг один раз в сутки и обычных таблеток Вирамуна в дозе 200 мг два раза в сутки. Обе лекарственные формы нелфинавира будут назначаться в комбинации с препаратом Трувада®. В исследование планируется включить около 1000 пациентов, ранее не получавших АРТ.

Норвир® в таблетках, которые не требуется хранить в холодильнике. Биодоступность этих таблеток сравнима с биодоступностью ритонавира в мягких желатиновых капсулах (Ng, 2008). Однако, поскольку патент получен на производство ритонавира в мягких капсулах, компания не торопится выводить ритонавир в таблетках на рынок.

Дженерики (генерики) не так сложны для производства, как показывает опыт Африки, Индии и Таиланда. Во многих случаях была установлена их биоэквивалентность (Laurent, 2004; Marier, 2007). В развивающихся странах часто применяются разные комбинированные лекарственные формы. Наиболее часто применяется комбинированный препарат d4T+3TC+NVP, который выпускается под названиями Триомун (Cipla), GPO-вир (GPO), Тривиро LNS (Ranbaxy) и Невиласт (Genixpharma). Кроме того, есть комбинированный препарат AZT+3TC+NVP, который выпускается под названиями Дуовир N (Cipla) и Зидовекс-LN (Ranbaxy). В развитых странах эти препараты не применяются.

Литература к разделам «Усилители фармакокинетики» и «Новые лекарственные формы»

Baril JG, Pollard RB, Raffi FM, et al. Stavudine extended/prolonged release (XR/PRC) vs. stavudine immediate release in combination with lamivudine and efavirenz: 48 week efficacy and safety. Abstract LbPeB9014, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.

Cai Y, Klein C, Roggatz U, et al. Bioequivalence of pilot tablet formulations of ritonavir to the marketed soft gel capsule at a dose of 100 mg. Abstract 52LB, 14th CROI 2007, Los Angeles.

- Gulnik S, Eissenstat M, Afonina E, et al. Preclinical and early clinical evaluation of SPI-452, a new pharmacokinetic enhancer. Abstract 41, 16th CROI 2009, Montréal.
- Johnson M, Nieto-Cisneros L, Horban A, et al. Viracept (Nelfinavir) 625 mg film-coated tablets: investigation of safety and gastrointestinal tolerability of this new formulation in comparison with 250 mg film-coated tablets (Viracept) in HIV patients. Abstract 548, 2nd IAS 2003, Paris.
- Klein CE, Chiu YL, Causemaker SK, et al. LPV/ritonavir (LPV/r) 100/25 mg tablet developed for pediatric use: bioequivalence to the LPV/r 200/50 mg tablet at a dose of 400/100 mg and predicted dosing regimens in children Abstract P4.1/01, 11th EACS 2007, Madrid.
- Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet* 2004, 364:29-34.
- Marier JF, Dimarco M, Guilbaud R, et al. Pharmacokinetics of lamivudine, zidovudine, and nevirapine administered as a fixed-dose combination formulation versus coadministration of the individual products. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1381-9.
- Mathias A, Lee M, Callebaut C, et al. GS-9350: A pharmacoenhancer without Anti-HIV Activity. Abstract 40, 16th CROI 2009, Montréal.
- Mathias A, Plummer A, Skillington J, et al. Bioequivalence of the coformulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF. Abstract TUE0098, XVI IAC 2006, Toronto.
- Ng J, Klein CE, Causemaker SJ, et al. A comparison of the single dose bioavailability of a ritonavir tablet formulation relative to the ritonavir soft gelatin capsule in healthy adult subjects. Abstract TUPE0076, XVII IAC 2008, Mexico City.
- Weber J, Weberova J, Vazquez A, et al. Drug susceptibility profile of OBP-601, a novel NRTI, using a comprehensive panel of NRTI- or NNRTI-resistant viruses. Abstract 726b, 15th CROI 2008, Boston.

Новые НИОТ

Поскольку разработка дексельвуцитабина (реверсета) потерпела неудачу, в настоящее время маловероятно, что на фармацевтическом рынке в ближайшем будущем появятся новые нуклеозидные аналоги. Задача создания НИОТ, обладающего активностью против резистентных к НИОТ вирусов и в то же время оказывающего меньший токсический эффект на митохондрии, представляется крайне сложной.

Амдоксовир (DAPD) — новый НИОТ, аналог гуанозина, который в организме превращается в высокоактивный метаболит диоксолангуанозин (DXG). Амдоксовир обладает хорошей активностью против штаммов ВИЧ, резистентных к AZT/ЗТС, и против вируса гепатита В (Corbett, 2001). Однако в ранних клинических исследованиях у пациентов, получавших амдоксовир, развились изменения хрусталика (Thompson, 2003). В связи с этим разработка препарата в 2004 году была завершена, и компания Gilead расторгла лицензионное соглашение с двумя американскими университетами. Тем не менее, надежда на возрождение амдоксовира сохраняется. Работа над этим препаратом продолжается при поддержке компании RFS Phagma из штата Джорджия (США). В этой программе DAPD комбинируется с AZT, поскольку у этих препаратов разные профили резистентности. В первом двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 24 пациентов через 10 дней было зарегистрировано впечатляющее снижение вирусной нагрузки на 1,97 lg (приблизительно в 93 раза) у пациентов, получавших 500 мг амдоксовира + 200 мг AZT два раза в сутки. Очевидно, что это обусловлено синергизмом амдоксовира и зидовудина (Murphy, 2008). Основная проблема заключается в устранении токсических эффектов амдоксовира. Исследования II фазы продолжаются.

Априцитабин (ATC, AVX-754, раньше SPD-754) — гетероциклический аналог цитидина, который был продан компанией Shire Biochem компании Aveva в начале 2005 года. По химической структуре априцитабин похож на ламивудин, однако в экспериментах *in vitro* он проявляет активность в отношении вирусов с самыми разными мутациями резистентности к аналогам тимидина. Его антиретровирусная активность существенно не меняется при наличии у вируса до пяти разных мутаций резистентности к НИОТ (Bethell, 2005; Gu, 2006). Однако мутация K65R снижает чувствительность вируса к априцитабину (Frankel, 2007). В первом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 63 ВИЧ-инфицированных пациентов монотерапия априцитабином приводила к снижению вирусной нагрузки на 1,2–1,4 lg (в 16–25 раз) в зависимости от дозы — отличный вирусологический эффект для НИОТ (Cahn, 2006). У 50 пациентов со штаммами ВИЧ-1 с мутацией M184V через три недели от начала приема априцитабина наблюдалось снижение вирусной нагрузки на 0,7–0,9 lg (примерно в 5–8 раз) (Cahn, 2008). Через 48 недель приема препарата мутации резистентности, специфичные для априцитабина, не обнаруживались (Cahn, 2008); в экспериментах *in vitro* мутации резистентности также не закреплялись (Oliveira, 2009). Априцитабин, по-видимому, хорошо переносится (Holdich, 2006). А как же отдаленные побочные эффекты? У обезьян через 52 недели отмечались лишь незначительные кожные проявления, в основном — гиперпигментация. Априцитабин оказался суще-

ственно менее токсичным, чем ВСН-10652, который у всех получавших его обезьян вызывал тяжелые дегенеративные изменения кожи (Locas, 2004). Ламивудин и эмтрицитабин существенно снижают внутриклеточную концентрацию априцитабина в силу конкурентного взаимодействия. Следовательно, сочетать априцитабин с другими аналогами цитидина, судя по всему, нежелательно. Результаты более крупных исследований III фазы ожидалось в 2009 году.

Диоксолантимидин (ДОТ) — новый аналог тимидина, один из немногих новых препаратов этой подгруппы. В доклинических исследованиях диоксолана были получены неплохие результаты (Chung 2005, Liang 2006), однако, его потенциал еще предстоит раскрыть к ходе клинических исследований. Пока проходят исследования I фазы.

Элвүцитабин (АСН-126443) — аналог цитидина, созданный компанией Achillion Pharmaceuticals. Это энантиомер дексельвүцитабина (реверсета) с химической формулой β -L-2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидро-5-фторцитидин (β -L-d4FC). Элвүцитабин активен в отношении ВИЧ и вируса гепатита В. Исследования *in vitro* показали, что он сохраняет антиретровирусную активность даже при наличии у вируса множественных мутаций резистентности и содействует селективному отбору штаммов с уникальными мутациями резистентности, например, M184I или отбору до сих пор неизвестного мутантного штамма D237E (Fabrycki, 2003). Кроме того, он обладает еще одним привлекательным свойством — чрезвычайно длительным периодом полувыведения (до 150 часов), поэтому предполагается, что его можно будет принимать только один раз в неделю (Colucci, 2005).

Небольшое двойное слепое исследование показало, что у пациентов со штаммами ВИЧ с мутацией M184V элвүцитабин за 28 суток снижает вирусную нагрузку на 0,7–0,8 lg (примерно в 5–6 раз). Однако это исследование пришлось прекратить досрочно, поскольку у 6 из 56 пациентов на фоне приема элвүцитабина в дозе 100 мг/сут возникли лейкопения или сыпь (Dunkle, 2003). По-видимому, он менее токсичен для митохондрий, чем дексельвүцитабин. С другой стороны, меньшая токсичность в отношении митохондрий может также сказаться на эффективности препарата против резистентных к НИОТ штаммов ВИЧ-1 (Murakami, 2004). Меньшая эффективность как плата за меньшую токсичность? В исследовании II фазы с участием 77 пациентов элвүцитабин уступил по эффективности ламивудину. Через 48 недель вирусная нагрузка меньше 50 копий/мл была зарегистрирована у 65% пациентов, получавших элвүцитабин, и у 78% пациентов, получавших ламивудин; все участники исследования также получали тенофовир и эфавиренз (DeJesus, 2008). Возможны лекарственные взаимодействия. Наблюдалось повышение биодоступности элвүцитабина при одновременном применении с ритонавиром, что, возможно, обусловлено тем, что ритонавир подавляет функцию транспортного белка (эф-флюксовой помпы), который активно выводит молекулы лекарственных веществ из клеток эпителия кишечника. Уровень активности этого белка у разных лиц варьирует в широком диапазоне (Colucci, 2009).

Фосалвудин — НИОТ, разработанный компанией Heidelberg Pharma. Это пролекарство фтор-тимидина аловудина. Он превращается в активный метаболит в результате ферментативного расщепления в тканях организма. Предполагается, что таким образом удастся уменьшить токсические эффекты, свойственные фтортимидинам. В исследовании II фазы, в котором участвовали 43 ранее не получавших АРТ ВИЧ-инфицированных, фосалвудин хорошо переносился, и через 2 недели монотерапии в дозе 5–40 мг снижал вирусную нагрузку на величину до 1 lg (в 10 раз) (Sahn, 2007). Исследования с участием пациентов, ранее получавших АРТ, проводятся в России и Аргентине.

Фозивудин — еще один НИОТ, разработанный компанией Heidelberg Pharma в соответствии со стратегией создания «улучшенных пролекарств». В исследованиях I/II фазы (Vogner, 1997; Girard, 2000) фозивудин хорошо переносился, но его эффективность была невысокой — через 4 недели вирусная нагрузка у пациентов, получавших фозивудин в самой высокой дозе, снизилась всего на 0,7 lg (в 5 раз) (Girard 2000). Согласно информации, размещенной на сайте компании, она ищет партнеров для проведения дальнейших исследований. На момент написания обзора, по-видимому, откликов еще не было — пока никто не заинтересовался разработкой нового элвүцидодина.

GS-9148 и пролекарство GS-9131 — новые нуклеотидные аналоги компании Gilead. Это результаты попыток дальнейшего улучшения тенофовира с целью снижения его нефротоксичности. Эксперименты на животных и лабораторные исследования подтвердили меньшую нефротоксичность этих соединений (Cihlar, 2008+2009; Ray, 2008). Уже должны были начаться клинические испытания.

Фосфазид (Никавир) — НИОТ, который был разработан (и уже выпущен на рынок) в России. Он очень похож на зидовудин (Skoblov, 2003). Через 12 недель монотерапии фосфазидом (в дозе 400 мг) медиана снижения вирусной нагрузки в исследовании с небольшим количеством пациентов составила 0,7 lg (в 5 раз). Поскольку фосфазид является пролекарством зидовудина, он проходит дополнительный этап активации. Мутация D67N, по-видимому, снижает чувствительность вируса к фосфазиду (Machado, 1999). В одном небольшом исследовании было показано, что фосфазид эффективен в комбинации с диданозином и невирапином (Kvavtchenko, 2000), в другом была подтверждена эффективность фосфазид в сочетании с диданозином и саквинавиром (Sidukova, 2003). Существенных преимуществ фосфазид по сравнению с зидовудином не выявлено. Предполагалось, что он будет легче переноситься, однако доказательств тому получено не было.

Рацевир — аналог цитидина, разработанный компанией Pharmasset. Это смесь эмтрицитабина с его энантиомером. Предполагается, что разные энантиомеры обладают разными профилями резистентности, поэтому, теоретически, вирусу будет сложнее приобрести резистентность к этому препарату (Hurwitz, 2005). Через две недели его применения в комбинации со ставудином и эфавирензом был получен хороший вирусологический эффект (Herzmann, 2005). В двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором участвовали 42 пациента со штаммами ВИЧ-1 с мутацией M184V, через 28 дней вирусная нагрузка снизилась на 0,4 lg (в 2,5 раза) (Cahn, 2007). С тех пор об этом препарате ничего не слышно. Пока неясно, войдет ли рацевир в клиническую практику и обладает ли он преимуществами по сравнению с эмтрицитабином.

Стампидин — НИОТ, разработанный в американском Институте Паркера Хьюза (American Parker Hughes Institute). Этот препарат похож на ставудин, а по данным исследований *in vitro* его противовирусная активность превышает активность зидовудина в 100 раз (Uckun, 2002). Кроме того, он активен в отношении штаммов ВИЧ, накопивших до пяти МРАТ (Uckun, 2006). Также обсуждается возможность применения этого препарата в качестве антимикробного средства (D'Souz, 2004).

С глаз долой, из сердца вон. **НИОТ, от которых полностью отказались:**

- Адефовира дипивоксил (bis-POM PMEA) компании Gilead: низкая активность против ВИЧ, нефротоксичность, одобрен для лечения гепатита В.
- Дексельвуцитабин (DFC или Реверсет) компании Incyte: испытания прекращены в 2006 году по причине нескольких случаев панкреатита.
- dOTC компании Biochem Pharma: испытания прекращены из-за токсических эффектов в экспериментах на обезьянах.
- FddA (лоденозин) компании US Bioscience: испытания прекращены в 1999 году в связи с тяжелым лекарственным поражением почек и печени.
- GS 7340 компании Gilead: испытания прекращены в 2004 году после получения неудовлетворительных клинических данных.
- KP-1461 компании Koronis: испытания прекращены в июне 2008 года по причине отсутствия эффективности.
- Лобукавир компании BMS: испытания прекращены по причине канцерогенного эффекта препарата.
- MIV-210 компании Medivir/Tibotec: в настоящее время продолжается разработка препарата для лечения гепатита В.
- MIV-310 (аловудин, FLT) компании Boehringer Ingelheim: испытания прекращены в марте 2005 года после получения неудовлетворительных результатов в исследовании II фазы.
- SPD-756 (BCH-13520) и SPD-761.

Литература к разделу «Новые НИОТ»

- Bethell RC, Lie YS, Parkin NT. In vitro activity of SPD754, a new deoxycytidine nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), against 215 HIV-1 isolates resistant to other NRTIs. *Antivir Chem Chemother* 2005, 16:295-302.
- Bogner JR, Roecken M, Herrmann DB, Boerner D, Kaufmann B, Gurtler L, Plewig G, Goebel FD. Phase I/II trial with fozivudine tidoxil (BM 21.1290): a 7 day randomized, placebo-controlled dose-escalating trial. *Antivir Ther* 1997, 2:257-64.
- Cahn P, Altclas J, Martins M, et al. 24-Week data from study AVX-201: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging phase IIb study of apricitabine in treatment-experienced patients with M184V and NRTI resistance. Abstract 793, 15th CROI 2008, Boston.
- Cahn P, Altclas J, Martins M, et al. 48-week data from Study AVX-201 – a randomised phase IIb study of apricitabine in treatment-experienced patients with M184V and NRTI resistance. Abstract O414, 9th Int Cong Drug Ther HIV Inf, Glasgow 2008.
- Cahn P, Cassetti I, Wood R, et al. Efficacy and tolerability of 10-day monotherapy with apricitabine in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *AIDS* 2006, 20:1261-8.
- Cahn P, Schürmann D, Reuss F, et al. A phase-II study of 14 days monotherapy with the nucleoside-analogue Fosalvudine Tidoxil in treatment-naive HIV-1 infected adults. WEPEB114LB, 4th IAS 2007, Sydney.
- Cahn P, Sosa N, Wiznia A, et al. Racivir demonstrates safety and efficacy in patients harbouring HIV with the M184V mutation and > 3 TAM. Abstract 488, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Chung KC, Yadav V, Rapp K, Chong Y, Schinazi R. Dioxolane thymine nucleoside is active against a variety of NRTI-resistant mutants. Abstract 554, 12th CROI 2005, Boston.
- Cihlar T, Laflamme G, Fisher R, et al. Novel nucleotide human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor GS-9148 with a low nephrotoxic potential: characterization of renal transport and accumulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:150-6.
- Cihlar T, Ray AS, Boojamra CG, et al. Design and profiling of GS-9148, a novel nucleotide analog active against nucleoside-resistant variants of human immunodeficiency virus type 1, and its orally bioavailable phosphonoamidate prodrug, GS-9131. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:655-65.
- Colucci P, Pottage J, Robison H, et al. The different clinical pharmacology of elvucitabine (beta-L-Fd4C) enables the drug to be given in a safe and effective manner with innovative drug dosing. Abstract LB-27, 45th ICAAC 2005, Washington.
- Colucci P, Pottage JC, Robison H, et al. Multiple-dose pharmacokinetic behavior of elvucitabine, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, administered over 21 days with lopinavir-ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:662-9.
- Corbett AH, Rublein JC. DAPD. *Curr Opin Investig Drugs* 2001, 2:348-53.
- D'Cruz OJ, Uckun FM. Stampidine is a potential nonspermicidal broad-spectrum anti-HIV microbicide. *Fertil Steril* 2004, 1:831-41.
- DeJesus E, Suple D, Morales-Ramirez J, et al. Elvucitabine phase II 48 week interim results show safety and efficacy profiles similar to lamivudine in treatment naive HIV-1 infected patients with a unique pharmacokinetic profile. Abstract H-892, 48th ICAAC 2008, 2008.
- Dunkle LM, Gathe JC, Pedevillano DE, et al. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multidrug-resistant HIV infection. *Antiviral Therapy* 2003, 8:55.
- Fabrycki J, Zhou Y, Wearne J, et al. In vitro induction of HIV variants with reduced susceptibility to elvucitabine (ACH-126,443,beta-L-Fd4C). *Antiviral Therapy* 2003, 8:58.
- Frankel F, Xu H, Coates J, Wainberg M. In vitro investigation of the resistance profile of apricitabine. Abstract 581, 14th CROI 2007, LA.
- Girard PM, Pegram PS, Diquet B, et al. Phase II placebo-controlled trial of fozivudine tidoxil for HIV infection: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. *J AIDS* 2000, 23:227-35.
- Gu Z, Allard B, de Muys JM, et al. In vitro antiretroviral activity and in vitro toxicity profile of SPD754, a new deoxycytidine nucleoside reverse transcriptase inhibitor for treatment of human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:625-31.
- Harris KS, Brabant W, Styrchak S, Gall A, Daifuku R. KP-1212/1461, a nucleoside designed for the treatment of HIV by viral mutagenesis. *Antiviral Res* 2005, 67:1-9.
- Herzmann C, Arasteh K, Murphy RL, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of (+/-)-beta-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine with efavirenz and stavudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:2828-33.
- Holdich T, Shiveley L, Sawyer J. Pharmacokinetics of single oral doses of apricitabine, a novel deoxycytidine analogue reverse transcriptase inhibitor, in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2006, 26:279-86.
- Hurwitz SJ, Otto MJ, Schinazi RF. Comparative pharmacokinetics of Racivir, (+/-)-beta-2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine in rats, rabbits, dogs, monkeys and HIV-infected humans. *Antivir Chem Chemother* 2005, 16:117-27.
- Kravtchenko AV, Salamov GG, Serebrovskaya LV, et al. The first experience of HAART with phosphazid + didanosine + nevirapine in HIV-infected patients in Russia. Abstract 3, 5th Int Conf Drug Therapy 2000, Glasgow, Scotland.
- Liang Y, Narayanasamy J, Schinazi RF, Chu CK. Phosphoramidate and phosphate prodrugs of (-)-beta-d-(2R,4R)-dioxolane-thymine: Synthesis, anti-HIV activity and stability studies. *Bioorg Med Chem* 2006, 14:2178-89.
- Locas C, Ching S, Dammant S. Safety profile of SPD754 in cynomolgus monkeys treated for 52 weeks, Abstract 527, 11th CROI 2004, San Francisco. <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/527.htm>
- Machado J, Tsoukas C, Salomon H, et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid - a novel prodrug of AZT. Abstract 594, 6th CROI 1999, Chicago. <http://www.retroconference.org/99/abstracts/594.htm>
- Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. *Antiviral Res* 2004, 62:57-64.
- Murphy R, Zala C, Ochoa C, et al. Pharmacokinetics and potent anti-HIV-1 activity of amdoxovir plus zidovudine in a randomized double-blind placebo-controlled study. Abstract 794, 15th CROI 2008, Boston.
- Oliveira M, Moisi D, Spira B, Cox S, Brenner BG, Wainberg MA. Apricitabine does not select additional drug resistance mutations in tissue culture in human immunodeficiency virus type 1 variants containing K65R, M184V, or M184V plus thymidine analogue mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:1683-5.
- Ray AS, Vela JE, Boojamra CG, et al. Intracellular metabolism of the nucleotide prodrug GS-9131, a potent anti-human immunodeficiency virus agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:648-54.
- Sitdykova YR, Serebrovskaya LV, Kravchenko AV. Immune reconstitution on treatment of HIV-infected patients with phosphazid, didanosine and saquinavir/ritonavir once daily in russia. Abstract 2.7/1. 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
- Skoblov Y, Karpenko I, Shirokova E, et al. Intracellular metabolism and pharmacokinetics of 5'-hydrogenphosphonate of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine, a prodrug of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine. *Antiviral Res* 2004;63:107-13.
- Thompson M, Richmond G, Kessler M, et al. Preliminary results of dosing of amdoxovir in treatment-experienced patients. Abstract 554, 10th CROI 2003, Boston. <http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1608>
- Uckun FM, Pendergrass S, Venkatchalam TK, Qazi S, Richman D. Stampidine is a potent inhibitor of zidovudine- and nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor-resistant primary clinical HIV type 1 isolates with thymidine analog mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:3613-3616.
- Uckun FM, Venkatchalam TK, Qazi S. Potency of stampidine against multi-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistant human immunodeficiency viruses. *Arzneimittelforschung* 2006, 56:193-203.

Новые ННИОТ

В 2008 году был одобрен к применению первый ННИОТ второго поколения — этравирин. Вдохновленные этим успехом, многие фармацевтические компании сейчас работают над созданием новых ННИОТ.

Рилпивирин (RPV, раньше ТМС 278) впервые появился в феврале 2005 года. Как и этравирин, он представляет собой диарилпиримидиновый ННИОТ (Janssen, 2005). Рилпивирин активен в отношении большинства штаммов, резистентных к ННИОТ. В трех плацебо-контролируемых исследованиях определения оптимальной дозы препарата (вплоть до 150 мг в течение 14 дней) рилпивирин хорошо переносился (de Bethune, 2005). В раннем исследовании IIa фазы с участием ранее не получавших АРТ пациентов через 7 дней монотерапии этим препаратом наблюдалось снижение вирусной нагрузки в среднем на 1,2 lg (приблизительно в 16 раз). Кроме того, не наблюдалось дозозависимого повышения эффективности при сравнении результатов применения препарата в дозах 25 и 150 мг (Goebel, 2005). Существенное преимущество рилпивирин — длительный период полувыведения (40 часов). В комбинации с лопинавиром его концентрация в плазме крови существенно возрастает, что требует коррекции дозы (Hoetelmans, 2005).

В рандомизированном исследовании IIb фазы участвовало 368 ранее не получавших АРТ пациентов. Они получали 2 НИОТ и либо рилпивирин в одной из доз (25, 75, 150 мг), либо эфавиренз (Rozniak, 2007). Маскировка была наложена только на дозы рилпивирин; комбинация НИОТ назначалась по выбору лечащего врача. По результатам через 48 недель антиретровирусный эффект рилпивирин был сопоставим с антиретровирусным эффектом эфавиренза, однако он вызывал существенно меньше побочных эффектов со стороны ЦНС и в меньшей степени повышал уровни липидов крови. Даже через 96 недель вирусологический эффект рилпивирин сохранялся на хорошем уровне (Santoscoy, 2008). Сравнение эффективности рилпивирин в дозе 25 мг и эфавиренза было проведено в двух крупных исследованиях III фазы с участием пациентов, ранее не получавших АРТ (ECHO и THRIVE). Сейчас ведутся разработки лекарственной формы для парентерального введения в виде наносуспензии для введения один раз в месяц, которая будет обеспечивать такой же уровень препарата в плазме крови, какой достигается при ежедневном приеме таблеток по 25 мг (Verloes, 2008). Это открывает возможности сокращения частоты введения антиретровирусных препаратов до одного раза в месяц.

GW5634 — бензофеноновый ННИОТ, пролекарство GW8248 (Freeman, 2003; Romines, 2003). В исследовании, в котором участвовало 46 пациентов с резистентными к ННИОТ штаммами ВИЧ, через 7 дней от начала приема препарата отмечалось снижение вирусной нагрузки на 1,2–1,6 lg (примерно в 16–40 раз) (Becker, 2005). По-видимому, недавно компания GSK потеряла к нему интерес и вряд ли будет продолжать работу над этим препаратом.

IDX-899 — новый ННИОТ компании Idenix Pharma. Его профиль резистентности *in vitro* не пересекается с профилем резистентности эфавиренза (Richman, 2008). В испытаниях *in vivo* через 8 дней вирусная нагрузка снижалась на 1,8 lg (в 63 раза) (Zala, 2008). Поскольку не было обнаружено зависимости вирусологического эффекта от дозы препарата, проводятся исследования эффективности низких доз IDX-899. Компания Idenix сотрудничает с компанией GSK, поэтому, по всей видимости, для дальнейшей разработки препарата будут задействованы возможности компании GSK.

RDEA806 — новый ННИОТ компании Ardea Bioscience. Этот препарат обладает высоким барьером к развитию резистентности и низким потенциалом к лекарственным взаимодействиям (Namatake, 2007). В исследованиях с участием ВИЧ-инфицированных через 7 дней монотерапии RDEA806 наблюдалось снижение вирусной нагрузки более чем на 1,8 lg (в 63 раза) при великолепной его переносимости (Moyle, 2008). Полученные данные представляются весьма многообещающими для того, чтобы начать проведение крупномасштабного исследования IIb фазы с участием ранее не получавших АРТ пациентов для сравнения RDEA806 в разных дозах и эфавиренза (в сочетании с эмитрицитабином и тенофовиром). Этот препарат обладает еще одним интересным свойством — он уменьшает симптомы, связанные с отложениями мочевой кислоты в тканях, поэтому сейчас ведутся исследования для одобрения RDEA806 как средства для лечения подагры.

UK 453061 — новый ННИОТ компании Pfizer с хорошей активностью в отношении штаммов с классическими мутациями резистентности к ННИОТ (Mori, 2008). Здоровые добровольцы, по-

лучавшие этот препарат в течение 28 дней, отмечали его хорошую переносимость (Landon, 2008). У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших препарат в дозах 10–750 мг, через 7 дней наблюдалось снижение вирусной нагрузки максимально до 2,0 lg (в 100 раз) (Fätkenheuer, 2007). Кроме того, сейчас проводятся исследования, в которых UK 453061 сравнивается с эфавирензом у ранее не получавших АРТ пациентов и с этравирином у ранее получавших АРТ пациентов.

С глаз долой, из сердца вон. **ННИОТ, от дальнейшей разработки которых полностью отказались:**

- Атевердин компании Upjohn: компания отдала предпочтение разработке делаверидина.
- BIRL355BS компании Boehringer Ingelheim: в 2007 году из-за токсичности и метаболитов.
- Каланолид А компании Sarawak: по причине низкой эффективности.
- Капсавирин (AG1549) компании Pfizer: по причине недостаточной антиретровирусной активности.
- DPC 083 (BMS-561390): исследования прекращены в 2003 году в связи с неудовлетворительными результатами исследований фармакокинетики и безопасности.
- DPC 961: в исследованиях среди здоровых добровольцев провоцировал суицидальные мысли; DPC 963.
- Эмивирин (EMV, МКС-442, коактинон) компании Triangle: по причине недостаточной антиретровирусной активности
- GW420867X компании GSK: по причине того, что это был типичный, ничем не отличающийся от других ННИОТ.
- GW8248 компании GSK: по причине низкой биодоступности.
- НВУ-097 компании Hoechst-Bayer: по причине неблагоприятных побочных эффектов.
- vЛовирид компании Janssen: по причине низкой антиретровирусной активности по результатам исследования CAESAR.
- MIV-150 компании Medivir/Chiron: по причине низкой биодоступности; в настоящее время продолжается его разработка в качестве антимикробного средства.
- PNU142721 компании Pharmacia & Upjohn: слишком близок к эфавирензу (т. е. это препарат, повторяющий уже существующий ННИОТ).
- TMC120 (дапивириин) компании Tibotec: по причине низкой биодоступности при приеме внутрь.

Литература к разделу «Новые ННИОТ»

Becker S, Lalezari J, Walworth C, et al. Antiviral activity and safety of GW695634, a novel next generation NNRTI, in NNRTI-resistant HIV-1 infected patients. Abstract WePe6.2C03, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro, Brazil.

Fätkenheuer G, Staszewski S, Plettenberg A, et al. Short-term monotherapy with UK-453,061, a novel NNRTI, reduces viral load in HIV infected patients. Abstract WESS202, 4th IAS 2007, Sydney.

Freeman G, Romines K, Chanet J, et al. Novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with unique drug resistance profiles. Abstract 538, 2nd IAS 2003, Paris. Antiviral Therapy 8: S328.

Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. TMC278: Potent anti-HIV activity in ART-naive patients. Abstract 160, 12th CROI 2005, Boston.

Hamatake R, Zhang X, Xu W, et al. RDEA806, a potent NNRTI with a high genetic barrier to resistance. Abstract 1662, 47th ICAAC 2007, Chicago.

Hoetelmans R, van Heeswijk R, Kestens D, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), and LPV/ritonavir (LPV/r) in healthy volunteers. Abstract PE4.3/1, 10th EACS 2005, Dublin.

Janssen PA, Lewi PJ, Arnold E, et al. In search of a novel anti-HIV drug: multidisciplinary coordination in the discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-cyanoethyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrile (R278474, rilpivirine). J Med Chem 2005, 48:1901-9.

Langdon G, Davis J, Layton G, et al. Pharmacokinetic interaction of the next generation NNRTI UK-453,061 with other antiretrovirals and assessment of safety and tolerability in healthy male subjects. Abstract 763, 15th CROI 2008, Boston.

Mori J, Corbau R, Lewis D, et al. Characterization of a NNRTI, UK-453,061 in vitro. Abstract 728, 15th CROI 2008, Boston.

Moyle G, Boffito M, Manhard K, et al. Antiviral activity of RDEA806, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in treatment naive HIV patients. Abstract THAB0403, XVII IAC 2008, Mexico City.

Pozniak A, Morales-Ramirez J, Mohapi L, et al. 48-week primary analysis of trial TMC278-C204: TMC 278 demonstrates potent and sustained efficacy in ART naive patients. Abstract LB144 LB, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Richman D, Jakubik J, Chapron C, et al. Genotypic resistance and phenotypic cross-resistance profile in vitro for a novel NNRTI: IDX899. Abstract 729, 15th CROI 2008, Boston.

Romines K, St Clair M, Hazen R, et al. Antiviral characterization of GW8248, a novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 535, 2nd IAS 2003, Paris.

Santoscoy M, Cahn P, Gonzalez C, et al. TMC278 (rilpivirine), an investigational next-generation NNRTI, demonstrates long-term efficacy and tolerability in ARV-naive patients: 96-week results of study C204. Abstract TUAB0103, 17th IAC 2008, Mexico City.

Verloes R, van't Klooster G, Baert L, et al. TMC278 long acting - a parenteral nanosuspension formulation that provides sustained clinically relevant plasma concentrations in HIV-negative volunteers. Abstract TUPE0042, 17th IAC 2008, Mexico City.

Zala C, Murphy R, Zhou XJ, et al. IDX899, a novel HIV-1 NNRTI with high barrier to resistance, provides suppression of HIV viral load in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. Abstract THAB0402, XVII IAC 2008, Mexico City.

Новые ингибиторы протеазы (ИП)

Даже из группы ИП многие препараты уже сошли с дистанции. После одобрения дарунавира не следует ожидать появления большого числа новых препаратов этой группы в обозримом будущем. В том числе это обусловлено высокими требованиями к новым ИП в свете огромной конкуренции между препаратами этой группы.

DG17 (бреканавир) — пролекарство DG35. Проведены многочисленные испытания этого препарата. Результаты недавно проведенного исследования, в котором было установлено выраженное улучшение фармакокинетических параметров при усилении ритонавиром, по-видимому, послужат толчком для возобновления работы над этим препаратом (Cherry, 2008).

PL-100 (МК8122) — ИП канадской компании Ambrilia Biopharma, сотрудничающей с компанией Merck. Проллекарство PPL-100 метаболизируется до активного вещества PL-100, которое, как предполагается, обладает активностью против широкого спектра штаммов ВИЧ, резистентных к ИП (Dandache, 2007). Фармакокинетические параметры, определенные у здоровых добровольцев, вполне удовлетворительные. Более того, обращает внимание длительный период полувыведения препарата (30-37 часов). Однако в июле 2008 года разработка препарата была прекращена по неизвестным причинам.

SM-309515 — новый ИП компании Sumitomo Pharmaceuticals; уже начались клинические испытания I фазы. Его предшественники обладали слишком коротким периодом полужизни, и именно этот недостаток разработчики SM-309515 старались исправить (Mimoto, 2003). Препарат сохраняет активность против штаммов ВИЧ с мутациями S37N, I47V, R57K и I84V. В настоящее время проводятся исследования препарата с участием людей, в которых препарат усиливает ритонавиром.

SPI-256 — ИП компании Sequioa Pharmaceuticals, эффективность которого против резистентных к ИП штаммов была установлена *in vitro* (Gulnik, 2006). Отмечается хорошая переносимость препарата здоровыми добровольцами.

С глаз долой, из сердца вон. **ИП, от дальнейшей разработки которых полностью отказались:**

- AG-001859 компании Pfizer.
- Брекранавир компании GSK: исследования прекращены в 2006 году по причине неудовлетворительных фармакокинетических параметров (см. выше).
- DPC 684/681: по причине кардиотоксичности в сочетании с узким терапевтическим диапазоном.
- GS 9005 (ранее GS 4338) компании Gilead.
- JE-2147 (AG1776, KNI-764) компании Pfizer: очевидно, разработка прекращена (никаких сведений с 1999 г.).
- KNI-272 (Киностатин): по причине неудовлетворительных фармакокинетических параметров.
- Мозенавир (DMP-450) компании Gilead: разработка прекращена в 2002 г., поскольку препарат не имеет преимуществ по сравнению с другими ИП.
- RO033-4649 компании Roche: по всей видимости, почти идентичен саквинавиру.
- vSC-52151 и SC-55389A: по причине низкой биодоступности.
- vTMC-126: компания Tibotec отдала предпочтение разработке TMC-114 (дарунавира).

Литература к разделу «Новые ИП»

Cherry CL, Hoy JF, Rowe JS, Krum H, Mills J, Lewin SR. Phase 1 single dose studies to optimize the pharmacokinetics of DG17, a novel HIV-protease inhibitor pro-drug, using sodium bicarbonate and ritonavir. *Curr HIV Res* 2008, 6:272-5.

Dandache S, Sevigny G, Yelle J, et al. In vitro antiviral activity and cross-resistance profile of PL-100, a novel protease inhibitor of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4036-43.

Gulnik S, Afonina E, Eissenstat M, Parkin N, Napour A, Erickson J. SPI-256, a highly potent HIV protease inhibitor with broad activity against MDR strains. Abstract 501, 13th CROI 2006, Denver.

Hammond J, Jackson L, Graham J, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG-001859, a novel HIV-1 protease inhibitor with potent activity against protease inhibitor-resistant strains of HIV. *Antiviral Therapy* 2004; 9:S17.

Mimoto T, Nojima S, Terashima K. Structure-activity relationships of novel HIV-1 protease inhibitors containing the 3-amino-2-chlorobenzoyl-allophenylnorstatine structure. *Bioorg Med Chem* 2008, 16:1299-308.

Wu JJ, Stranix B, Milot G, et al. PL-100, a next generation protease inhibitor against drug-resistant HIV: in vitro and in vivo metabolism. Abstract H-253, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

Новые ингибиторы проникновения

Процесс проникновения ВИЧ в лимфоцит CD4 состоит из трех основных этапов:

1. присоединение белка наружной оболочки ВИЧ gp120 к рецептору CD4 (этап «присоединения» — мишень для ингибиторов присоединения);
2. связывание с корецепторами (мишень для блокаторов корецепторов) с помощью конформационных изменений; и, наконец,
3. слияние вируса и клетки (мишень для ингибиторов слияния).

Несмотря на существенные биохимические различия, ингибиторы присоединения, блокаторы корецепторов и ингибиторы слияния в настоящее время объединены в одну группу — группу ингибиторов проникновения. Два ингибитора проникновения уже одобрены к применению — это энфувирид и маравирок (см. раздел 2, глава 6). Даже если антиретровирусная активность этих препаратов невысока, появление группы лекарственных препаратов с новым механизмом действия уже привлекает большое внимание, поскольку открывает новые возможности для борьбы с ВИЧ-инфекцией в ближайшем будущем. С другой стороны, значительная часть имеющихся на сегодня данных не выходит за рамки доклинических научных исследований, и вполне вероятно, что до клинического применения многие из описанных ниже препаратов не доживут. Наиболее глубокими разочарованиями был выставлен путь разработчиков блокаторов корецепторов.

Новые ингибиторы присоединения

Присоединение гликопротеина gp120 к рецептору CD4 — первый этап процесса проникновения ВИЧ в клетку-мишень. Теоретически этот этап можно заблокировать двумя различными способами, а именно — заблокировав либо gp120, либо рецептор CD4. Сейчас исследуются оба способа. По этой причине ингибиторы присоединения представляют собой разнородную группу веществ и не следует говорить о них как о препаратах одного фармакологического класса.

С начала 1990-х гг. неоднократно предпринимались попытки применения растворимых молекул CD4, чтобы предотвратить прикрепление ВИЧ к лимфоцитам CD4 (Daar, 1990; Schooley, 1990). Однако эти попытки принесли только разочарование (предположительно вследствие очень короткого периода полувыведения растворимых рецепторов CD4), и несколько лет о них не вспоминали вовсе. Тем временем знания о механизме проникновения ВИЧ в клетку пополнялись, и после успешных испытаний первого ингибитора проникновения — энфувирида — работа над ингибиторами присоединения закипела с новой силой. Однако большинство из этих препаратов находится лишь на начальной стадии разработки, да и фармакокинетические параметры зачастую оставляют желать лучшего, поэтому на данный момент разработчики находятся только на этапе получения доказательств, что этот подход осуществим в целом.

Ибализумаб (раньше TNX-355 или Nu5A8) — моноклональное антитело, которое связывается с рецептором CD4 и тем самым предотвращает проникновение ВИЧ в клетку. Механизм его действия пока до конца неясен. В отличие от других ингибиторов присоединения, ибализумаб, по-видимому, препятствует связыванию gp120 не с рецептором CD4, а с корецепторами CCR5 и CXCR4, вызывая конформационные изменения. В связи с этим некоторые специалисты относят ибализумаб к блокаторам корецепторов. Ибализумаб вводится внутривенно. После получения первых данных ранних исследований (Jacobsen, 2004; Kuritzke, 2004), были получены очень обнадеживающие результаты плацебо-контролируемого исследования II фазы (Norris 2006). В этом исследовании пациенты с обширным анамнезом антиретровирусной терапии получали внутривенные инфузии ибализумаба каждые две недели в течение одного года; все пациенты получали оптимально подобранную схему АРТ и либо ибализумаб в дозе 10 мг/кг или 15 мг/кг, либо плацебо. Через 48 недель было установлено длительно сохраняющееся снижение вирусной нагрузки примерно на 1 lg (в 10 раз) в обеих группах, получавших ибализумаб.

В свете этих данных ибализумаб представляется одним из наиболее многообещающих препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. По-видимому, существует обратная зависимость между чувствительностью к ибализумабу и концентрацией растворимых (свободных) рецепторов CD4. Резистентные к ибализумабу вирусы, возможно, гиперчувствительны к растворимым рецепторам CD4, которые сами по себе неэффективны, как уже говорилось выше (Duensing, 2006). Однако неясно, каким образом присоединение каких-либо молекул к рецепторам CD4 Т-лимфоцитов повлияет на их функцию. Пока неблагоприятных последствий не отмечалось, по-видимому, это объясняется тем, что ибализумаб связывается с рецептором CD4 на участке, расположенном в стороне от участка связывания естественных лигандов, молекул HLA класса II. Поэтому после присоединения ибализумаба к участку связывания ВИЧ на рецепторе CD4 Т-лимфоцит, скорее всего, продолжает выполнять свои функции.

Ибализумаб был создан компанией Tanox Biosystems (Хьюстон, штат Техас), которая была поглощена американской биотехнологической компанией Genentech в 2007 году. В середине 2007 года компания Genentech продала лицензию на ибализумаб тайваньской биотехнологической компании TaiMed Biologics, которая сейчас планирует проведение исследований IIb фазы в Европе и США. Продолжение работы над этим препаратом ведется в большой степени благодаря содействию Дэвида Хо (David Ho), тайваньца по происхождению и директора Центра исследования СПИДа Аарона Даймонда (Aaron Diamond AIDS Research Center).

BMS-488043 — один из первых ингибиторов присоединения компании Bristol-Myers Squibb. Это маленькая молекула, которая крайне избирательно и обратимо связывается с гликопротеином gp120, предотвращая присоединение ВИЧ к рецептору CD4 Т-лимфоцита (Ho, 2006). Таким образом, этот препарат не связывается с рецептором CD4, как ибализумаб. В начале 2004 г. были опубликованы первые результаты применения BMS-488043 у ВИЧ-инфицированных людей (Hanna, 2004). В этом клиническом исследовании препарат назначали 2 раза в сутки в дозе 800 или 1800 мг; контрольная группа получала плацебо. Через 7 суток монотерапии в группах, получавших BMS-488043, медиана снижения вирусной нагрузки составила 0,72 lg (5-тикратное снижение) и 0,96 lg (9-тикратное снижение) соответственно. У 15 из 24 пациентов вирусная нагрузка уменьшилась больше, чем на 1 lg (10-тикратное снижение). В этом исследовании отмечалась хорошая переносимость препарата. Однако лечение этим препаратом требует приема слишком большого числа таблеток, поэтому необходима дальнейшая доработка лекарственной формы препарата. Кроме того, к этому препарату быстро возникает резистентность, поскольку участок связывания gp120 кодируется одним из наиболее вариабельных участков генома ВИЧ. Возможно, этот ингибитор присоединения можно будет использовать в качестве антимикробного средства (Kadow, 2006). Работа над BMS-488043 была прекращена в 2006 году по неизвестным причинам. Компания сообщает о скором появлении похожих препаратов.

Литература к разделу «Новые ингибиторы присоединения»

- Daar ES, Li XL, Moudgil T, Ho DD. High concentrations of recombinant soluble CD4 are required to neutralize primary human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990, 87:6574-6578.
- Duensing T, Fung M, Lewis S, Weinheimer S. In vitro characterization of HIV isolated from patients treated with the entry inhibitor TNX-355. Abstract 158 LB, 13th CROI 2006, Denver.
- Hanna G, Lalezari L, Hellinger J, et al. Antiviral activity, safety, and tolerability of a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, in HIV-1-infected subjects. Abstract 141, 11th CROI, 2004, San Francisco.
- Ho HT, Fan L, Nowicka-Sans B, et al. Envelope conformational changes induced by human immunodeficiency virus type 1 attachment inhibitors prevent CD4 binding and downstream entry events. *J Virol* 2006;80:4017-25.
- Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, et al. Phase 1b study of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in HIV-infected subjects: safety and antiretroviral activity of multiple doses. Abstract 536, 11th CROI 2004, San Francisco.
- Kadow J, Wang HG, Lin PF. Small-molecule HIV-1 gp120 inhibitors to prevent HIV-1 entry: an emerging opportunity for drug development. *Curr Opin Investig Drugs* 2006, 7:721-6.
- Kuritzkes DR, Jacobson J, Powderly WG, et al. Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2004, 189:286-91.
- Norris D, Morales J, Godofsky E, et al. TNX-355, in combination with optimized background regimen, achieves statistically significant viral load reduction and CD4 cell count increase when compared with OBR alone in phase 2 study at 48 weeks. Abstr. ThLB0218, XVI IAC 2006, Toronto.
- Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Ann Intern Med*. 1990, 112:247-253.

Новые блокаторы корецепторов

Для того чтобы проникнуть в клетку-мишень, ВИЧ взаимодействует не только с рецептором CD4, но и с так называемыми корецепторами. Два наиболее важных корецептора, CXCR4 and CCR5, были открыты в середине 1990-х годов (см. раздел 2, глава 6). Оба рецептора можно заблокировать напрямую или косвенно. В 2007 году для лечения ВИЧ-инфекции был одобрен первый блокатор рецепторов CCR5 — маравирик, препарат для приема внутрь. Эти маленькие молекулы аллостерически связываются с рецептором. Помимо аллостерических ингибиторов существуют моноклональные антитела, которые связываются с рецептором напрямую.

Новые блокаторы рецепторов CCR5 (мелкие молекулы)

Викривирок (SCH-D или 417690) — блокатор рецепторов CCR5 производства компании Schering-Plough. Викривирок уже проходит клинические исследования III фазы. В исследованиях I фазы викривирок в максимальной дозе 50 мг/сут снижал вирусную нагрузку в среднем на 1,62 lg (в 42 раза) (Schümann, 2004). Результаты исследований II фазы с участием ранее не получавших АРТ пациентов заронили сомнения в долгосрочности вирусологического эффекта викривирока (Landovitz, 2008). В этом исследовании проводилось сравнение разных доз викривирока и эфавиренза. Все пациенты (91 человек) также получали зидовудин и ламивудин. По прошествии периода наблюдения (средняя продолжительность которого составила 31 неделю) независимый комитет по мониторингу данных принял решение прекратить исследование досрочно. Неэффективность лечения (вирусная нагрузка > 50 копий/мл) на этом этапе исследования была зарегистрирована у 8% пациентов, получавших эфавиренз, у 57% пациентов, получавших 25 мг викривирока, у 45% пациентов, получавших 50 мг викривирока, и у 22% пациентов, получавших 75 мг викривирока. Поскольку частота случаев неэффективности терапии в группе, получавшей высокую дозу викривирока, была относительно низкой, возникло предположение, что неэффективность викривирока была обусловлена только недостаточной дозой. Действительно, при усилении викривирока ритонавиром его эффективность повышается. Это было показано в исследовании ACTG 5211, проведенном с участием пациентов, ранее получавших АРТ (Gulick, 2007). Через 24 недели снижение вирусной нагрузки более чем на 1 lg (в 10 раз) по сравнению с плацебо было зарегистрировано во всех группах, получавших викривирок, который назначался в дозах 5, 10 и 15 мг в комбинации со 100 мг ритонавира для усиления. В исследовании VIC-TOR-E1, в котором участвовали 116 пациентов с обширным анамнезом АРТ, участники получали 20 или 30 мг викривирока или плацебо в дополнение к оптимально подобранной схеме АРТ, обязательно включающей усиленный ритонавиром ИП. Через 48 недель снижение вирусной нагрузки до уровня ниже 50 копий/мл наблюдалось у 53% и 56% пациентов, получавших викривирок, по сравнению с 14% пациентов, получавших плацебо (Zingman, 2008).

Как и у маравирока, у викривирока великолепная переносимость, сравнимая с плацебо. Опасения, что викривирок способен провоцировать развитие злокачественных опухолей (среди 118 участников исследования ACTG 5211 было зарегистрировано 4 случая) не подтвердились ни в одном другом исследовании. Кроме того, викривирок не обладает гепатотоксичностью и не оказывает неблагоприятного влияния на течение сопутствующего гепатита С (Fätkenheuer, 2008; Tsibris, 2009).

Резистентность вируса к викривироку, как и к маравироку, вероятно, связана с изменениями в петле V3 белка наружной оболочки; смена тропизма на X4 при этом необязательна. Пока неясно, приведет ли формирование резистентности к викривироку к перекрестной резистентности (Westby, 2006; Tsibris, 2008; Ogert, 2008). Данные исследований с участием людей еще не получены.

Пока неизвестно, продолжится ли работа над викривироком, поскольку компания Schering-Plough была поглощена компанией Merck в начале 2009 года. Компания MSD производит ингибитор интегразы ралтегравир и может как остановить, так и продолжить дальнейшую работу над викривироком. Возможно, компания пойдет новым путем и начнет исследовать возможности применения комбинации ралтегравира и викривирока.

INCB9471 — блокатор рецепторов CCR5 производства компании Incyte. Это препарат для приема внутрь. Летом 2005 года было проведено первое небольшое исследование с участием 21 ВИЧ-инфицированного пациента. Участники исследования получали исследуемый препарат

или плацебо в течение 14 дней (Cohen, 2007). Вследствие длительного периода полувыведения (60 часов), через 16 дней было достигнуто максимальное снижение вирусной нагрузки на 1,82 lg (в 66 раз). Вирусологический эффект продолжался до 20-го дня исследования и исчез через 6 дней после приема последней дозы исследуемого препарата. Компания Incyte прекратила работу над этим препаратом в марте 2008 года, отдав предпочтение работе над другими препаратами. Сейчас компания ищет покупателя, и дальнейшее будущее этого препарата пока неясно.

PF-232798 — новый блокатор рецепторов CCR5 производства компании Pfizer. Это препарат для приема внутрь. Судя по всему, это «дублер» маравирока. У него длительный период полувыведения и, возможно, этот препарат можно принимать один раз в сутки. В экспериментах *in vitro* он показывает хорошую активность против резистентных к маравироку штаммов. В исследованиях с участием здоровых добровольцев отмечалась хорошая переносимость этого препарата (Dorr, 2008).

SCH-532706 — новый блокатор рецепторов CCR5 производства компании Schering. На первый взгляд у него нет преимуществ по сравнению с викривироком. У 12 пациентов, получавших 60 мг SCH532706 (в комбинации с 100 мг ритонавира), через 15 дней произошло снижение вирусной нагрузки максимально на 1,62 lg (приблизительно в 41 раз) (Pett, 2009). По-видимому, препарат можно принимать один раз в сутки.

ТАК-652 — блокатор рецепторов CCR5 производства японской компании Takeda, который отличается хорошей биодоступностью при приеме внутрь. В исследованиях *in vitro* было установлено, что для развития полной резистентности к ТАК-652 необходимо несколько мутаций участка гена *env*, кодирующего петлю V3. При возникновении резистентности тропизм вируса, по-видимому, не меняется (Baba, 2007). В настоящее время проводятся исследования II фазы.

Прочие разработки блокаторов рецепторов CCR5

HGS004 (CCR5mAb004) — моноклональное антитело, разработанное компанией Human Genome Sciences, у которого, по результатам исследований *in vitro*, очень высокий барьер к формированию резистентности (Giguel, 2006). Период полувыведения составляет приблизительно 5–8 дней, и после введения одной дозы препарата 80% рецепторов остаются заблокированными до 4 недель. В первом исследовании 54 ранее не получавших АРТ пациента получили одну инфузию либо HGS004 в дозе от 0,4 до 40 мг/кг, либо плацебо (Lalezari, 2008). Через 14 дней более чем у половины пациентов, получивших более высокие дозы исследуемого препарата, наблюдалось снижение вирусной нагрузки не менее чем на 1 lg (в 10 раз). Возможно, сейчас компания отдала предпочтение работе над HGS101, который еще более эффективен *in vitro*.

PRO 140 — моноклональное антитело, разработанное компанией Progenics, направленное против человеческих рецепторов CCR5 (Trkola, 2001). Этот препарат не является производным молекулы хемокина, как маравирик или викривирик, поэтому в комбинации с ними можно ожидать синергического повышения эффективности (Murga, 2006). PRO 140 вводится парентерально. При применении доз, достаточных для ингибирования репликации ВИЧ, этот препарат не должен влиять на функцию рецепторов CCR5 (Gardner, 2003). При однократном внутривенном введении здоровым добровольцам отмечалась великолепная переносимость; были определены концентрации препарата в крови в зависимости от введенной дозы (Olson, 2005). Неожиданностью для исследователей стала продолжительность действия препарата: блокада рецепторов CCR5 сохранялась в течение 60 дней и даже дольше (Olson, 2006). В одном исследовании 39 ВИЧ-инфицированных пациентов получили одну внутривенную инфузию PRO 140 в дозе от 0,5 до 50 мг/кг. У пациентов, получивших высокие дозы препарата, вирусная нагрузка снизилась примерно на 1,83 lg (в 67,6 раза); при этом наименьшие значения вирусной нагрузки регистрировались на 10-й день (Jacobson, 2008). Недавние сообщения о сопоставимой эффективности препарата при подкожном введении один раз в неделю вызвали настоящую сенсацию (Thompson, 2009). Если великолепная переносимость PRO 140 подтвердится, откроется новая возможность назначения антиретровирусной терапии с режимом введения препаратов один раз в неделю или один раз в две недели.

ESN-196 — пробный препарат, разработанный компанией Eugoscreen, который не блокирует корецептор, а, будучи агонистом, как хемокин RANTES, вызывает интернализацию рецептора

(погружение рецептора вместе с агонистом в цитоплазму клетки) (Ferain, 2008). Этот агонист рецепторов CCR5 снижает плотность рецепторов на поверхности клетки. В экспериментах *in vitro* он столь же эффективен, как и марабирок. Учитывая его длительный эффект, он может стать альтернативным препаратом, применяющимся даже при наличии вирусов, резистентных к блокаторам рецепторов CCR5, при условии, что в клинических исследованиях будет доказана его безопасность.

Апрепитант (Эменд®) — одобрен для применения как антагонист рецепторов нейрокина-1 и как противорвотное средство для пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Очевидно, что он обладает активностью против R5-тропных вирусов, уменьшая экспрессию рецепторов CCR5. В экспериментах *in vitro* было установлено, что он вызывает дозозависимое угнетение репликации ВИЧ (Wang, 2007; Manak, 2008). Возможно, в настоящее время уже начаты исследования с участием ВИЧ-инфицированных пациентов.

Блокаторы рецепторов CXCR4

На ранних стадиях инфекции у большинства пациентов обнаруживаются R5-тропные вирусы; X4-тропные вирусы появляются на более поздних стадиях. X4-тропные вирусы обнаруживаются примерно у 50% пациентов с обширным анамнезом антиретровирусной терапии (Hoffmann, 2007). Таким образом, теоретически, возможность блокирования рецепторов CXCR4 очень привлекательна, поскольку возможности лечения таких пациентов ограничены, и блокада рецепторов CXCR4 принесет им большую пользу. Интересной возможностью представляется терапия комбинацией из блокаторов рецепторов CXCR4 и CCR5. Однако в разработке блокаторов рецепторов CXCR4 пока удалось продвинуться намного меньше, чем в разработке блокаторов рецепторов CCR5 (Khan, 2007). В основном это объясняется тем, что, теоретически, блокада рецепторов CCR5 не должна приводить к тяжелым последствиям для человеческого организма, поскольку лица с врожденным генетическим дефектом рецепторов CCR5 здоровы. Напротив, случаи врожденного дефекта рецепторов CXCR4 у людей с минимальными последствиями для здоровья неизвестны. Блокада рецепторов CXCR4 у животных приводила к тяжелым побочным эффектам, в том числе к нарушению ангиогенеза, гемопоеза и развития головного мозга (Tashibana, 1998; Nagasawa, 1998; Zou, 1998). Безусловно, необходимы годы фундаментальных научных изысканий, прежде чем можно будет начать проведение крупных клинических исследований. В уже проведенных клинических исследованиях был выявлен интересный побочный эффект: оказалось, что некоторые блокаторы рецепторов CXCR4 способны мобилизовывать стволовые клетки. Поэтому один из первых пробных препаратов, AMD 3100, который получил название «плексифор», сейчас изучается как фактор роста для лейкоцитов, а также как альтернатива Г-КСФ (Уу, 2008). Однако очевидно, что такой эффект у препарата, предназначенного для длительной терапии ВИЧ-инфекции, крайне нежелателен.

AMD 11070 — блокатор рецепторов CXCR4, разработанный компанией AnorMED. Переносимость AMD 070 у здоровых добровольцев была хорошей, однако у них часто развивался лейкоцитоз (Stone, 2004). Эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов с популяцией вируса с двойным (смешанным) тропизмом была доказана в двух пилотных исследованиях (Moyle, 2007; Saag, 2007). Через 10 дней монотерапии вирусная нагрузка снизилась не менее чем на 1 lg (в 10 раз) у 7 из 15 пациентов. Однако в 2007 году испытания препарата были досрочно прекращены по причине гепатотоксичности. AMD 11070 и его предшественник AMD 3100 связываются с разными участками рецептора CXCR4, поэтому, возможно, именно здесь кроется путь к созданию нового, более мощного и менее токсичного блокатора рецепторов CXCR4 (Wong, 2007). По крайней мере начало было положено — был создан препарат AMD 11070 и получены доказательства его эффективности.

KRH-3955 и **KRH-3140** — два новых блокатора рецепторов CXCR4, эффективность которых была доказана в экспериментах на мышах (Tanaka, 2006). Кроме того, сейчас проходит доклинические испытания препарат POL3026, который, возможно, будет способен подавлять сдвиг в сторону X4-тропизма вируса у пациентов, получающих блокаторы рецепторов CCR5 (Munipill, 2008).

Литература к разделу «Новые блокаторы корецепторов»

Baba M, Miyake H, Wang X, Okamoto M, Takashima K. Isolation and characterization of human immunodeficiency virus type 1 resistant to the small-molecule CCR5 antagonist TAK-652. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:707-15.

Cohen C, DeJesus E, Mills A, et al. Potent antiretroviral activity of the once-daily CCR5 antagonist INCB009471 over 14 days of monotherapy. Abstract TUAB106, 4th IAS 2007, Sydney.

Dorr P, Westby M, McFadyen L, et al. PF-232798, a Second Generation Oral CCR5 Antagonist. Abstract 737, 15th CROI 2008, Boston.

Fatkenheuer G, Hoffmann C, Slim J, et al. The effect of vicriviroc upon HCV viral load in HIV/HCV-co-infected patients receiving a ritonavir-containing protease inhibitor regimen. Abstract 1068, 15th CROI 2008, Boston.

Ferain O, Schols D, Bernard J, et al. ESN-196, a novel, small-molecule CCR5 agonist inhibits R5 HIV infection. Abstract 738, 15th CROI 2008, Boston.

Gardner J, Cohen M, Rosenfield SI, Nagashima KA, Maddon PJ, Olson WC. Immunotoxicology of PRO 140: a humanized anti-CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 876, Abstract 444, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

Giguel F, Beebe L, Migone TS, Kuritzkes D. The anti-CCR5 mAb004 inhibits hiv-1 replication synergistically in combination with other antiretroviral agents but does not select for resistance during in vitro passage. Abstract 505, 13th CROI 2006, Denver.

Gulick RM, Su Z, Flexner C, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of vicriviroc, a CCR5 inhibitor, in HIV-1-infected, treatment-experienced patients: ACTG 5211. *JID* 2007;196:304-12.

Hoffmann C. The epidemiology of HIV coreceptor tropism. *Eur J Med Res* 2007;12:385-90.

Jacobson JM, Saag MS, Thompson MA, et al. Antiviral activity of single-dose PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody, in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2008, 198:1345-52.

Khan A, Greenman J, Archibald SJ. Small molecule CXCR4 chemokine receptor antagonists: developing drug candidates. *Curr Med Chem* 2007;14:2257-77.

Lalezari J, Yadavalli GK, Para M, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of HGS004, a novel fully human IgG4 monoclonal antibody against CCR5, in HIV-1-infected patients. *J Infect Dis* 2008, 197:721-7.

Landovitz RJ, Angel JB, Hoffmann C, et al. Phase II study of vicriviroc versus efavirenz (both with zidovudine/lamivudine) in treatment-naive subjects with HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2008, 198:1113-22.

Manak M, Moshkoff D, Nguyen L, et al. Anti-HIV activity of aprepitant and synergistic interactions with other ARVs. Abstr. 750, 15th CROI 2008, Boston.

Moncunill G, Armand-Ugon M, Clotet I, et al. Anti-HIV Activity and Resistance Profile of the CXCR4 Antagonist POL3026. *Mol Pharmacol* 2008.

Moyle G, DeJesus E, Boffito M, et al. CXCR4 antagonism: proof of activity with AMD 11070. Abstract 511, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Murga JD, Franti M, Pevear DC, Maddon PJ, Olson WC. Potent antiviral synergy between monoclonal antibody and small-molecule CCR5 inhibitors of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:3289-96.

Nagasawa T, Tachibana K, Kishimoto T. A novel CXCR4 chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4: their functions in development, hematopoiesis and HIV infection. *Semin Immunol* 1998, 10:179-85.

Ogert RA, Wojcik L, Buontempo C, et al. Mapping resistance to the CCR5 co-receptor antagonist vicriviroc using heterologous chimeric HIV-1 envelope genes reveals key determinants in the C2-V5 domain of gp120. *Virology* 2008.

Olson W, Doshan H, Zhan C et al. First-in-humans trial of PRO 140, a humanized CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract WePe6.2C04, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro.

Olson WC, Doshan H, Zhan C. Prolonged coating of CCR5 lymphocytes by PRO 140, a humanized CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 515, 13th CROI 2006, Denver.

Pett SL, McCarthy MC, Cooper DA, et al. A phase I study to explore the activity and safety of SCH532706, a small molecule chemokine receptor-5 antagonist in HIV type-1-infected patients. *Antivir Ther* 2009, 14:111-5.

Schürmann D, Rouzier R, Nourgarede R. SCH D: Antiviral activity of a CCR5 receptor antagonist. Abstract 140LB, 11th CROI 2004, San Francisco.

Saag M, Rosenkranz S, Becker S, et al. Proof of concept of ARV activity of AMD 11070 (an orally administered CXCR4 entry inhibitor): results of the first dosing cohort A studied in ACTG protocol A5210. Abstract 512, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, et al. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature* 1998, 393:591-4.

Tanaka Y, Okuma K, Tanaka R, et al. Development of novel orally bioavailable CXCR4 antagonist, KRH-3955 and KRH-3140: binding specificity, pharmacokinetics and anti-HIV activity in vivo and in vitro. Abstract 49 LB, 13th CROI 2006, Denver.

Thompson M, Lalezari J, Saag M et al. Weekly and biweekly subcutaneous PRO 140 demonstrates potent, sustained antiviral activity. Abstract 571A, 16th CROI 2009 Montréal. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00784147?term=TNX-355&rank=1>

Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. *J Virol* 2001, 75:579-88.

Tsibris AM, Paredes R, Chadburn A, et al. Lymphoma diagnosis and plasma Epstein-Barr virus load during vicriviroc therapy: results of the AIDS Clinical Trials Group A5211. *Clin Infect Dis* 2009, 48:642-9.

Tsibris AM, Sagar M, Su Z, et al. Emergence in vivo of vicriviroc resistance in HIV-1 subtype C: role of V3 loop and susceptibility to other CCR5 antagonists. Abstract 870, 15th CROI 2008, Boston.

Uy GL, Rettig MP, Cashen AF. Plerixafor, a CXCR4 antagonist for the mobilization of hematopoietic stem cells. *Expert Opin Biol Ther* 2008, 8:1797-804.

Wang X, Douglas SD, Lai JP, Tuluc F, Tebas P, Ho WZ. Neurokinin-1 receptor antagonist (aprepitant) inhibits drug-resistant HIV-1 infection of macrophages in vitro. *J Neuroimmune Pharmacol* 2007;2:42-8.

Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol* 2006 Dec 20, Epub ahead of print.

Wong R, Bodard V, Metz M, et al. Understanding the interactions between CXCR4 and AMD 11070, a first-in-class small-molecule antagonist of the HIV coreceptor. Abstract 495, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Zingman B, Suleiman J, DeJesus E, et al. Vicriviroc, a next generation CCR5 antagonist, exhibits potent, sustained suppression of viral replication in treatment-experienced adults: VICTOR-E1 48-week results. Abstract 39LB, 15th CROI 2008, Boston.

Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, et al. Function of the chemokine receptor CXCR4 in hematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998, 393:595-599.

Новые ингибиторы слияния

Хотя именно ингибитор слияния энфувиртид стал первым одобренным для применения ингибитором проникновения, прогресс в этой области крайне невелик. Многие ингибиторы слияния можно вводить только подкожно, что делает их непривлекательными в глазах пациентов и врачей. Эффективность низкомолекулярных ингибиторов слияния (ИС), новых препаратов для приема внутрь, еще предстоит установить (Jiang, 2004; Jiang, 2005). Недавно были получены новые данные о том, что присоединение холестерина остатка к белковой молекуле ингибитора слияния ВИЧ-1 резко повышает его антиретровирусную активность (Ingallinella, 2009). Эти наблюдения, возможно, послужат толчком для возобновления работы над созданием новых ингибиторов слияния.

Сифувиртид — это ингибитор слияния, созданный в Китае. В исследованиях на обезьянах было установлено, что этот препарат обладает более длительным периодом полувыведения (39 часов) и более высоким сродством к gp41 по сравнению с энфувиртидом (Dai, 2005). Сифувиртид хорошо переносился здоровыми добровольцами (He, 2008); при одновременном применении с энфувиртидом отмечались заслуживающие внимания синергические эффекты (Pan, 2009).

SP01A производства компании Samaritan Pharmaceuticals особенно интересен, поскольку его механизм действия отличается от механизма действия любого другого ингибитора слияния. Будучи прокаина гидрохлоридом, SP01A уменьшает экспрессию ключевого фермента ГМГ-КоА-редуктазы, удаляет холестерин из клеточной мембраны и, по-видимому, ингибирует, не только *in vitro*, слияние вируса и клетки. Эффективность этого препарата неоднократно проверялась в исследованиях с участием ВИЧ-инфицированных в течение многих лет, и к сегодняшнему времени уже подтверждена результатами трех исследований II фазы. Полученные результаты достаточно скромные: только у 50% пациентов было зарегистрировано снижение вирусной нагрузки при применении самой высокой дозы препарата — 800 мг. Через 10 дней монотерапии вирусная нагрузка снижалась на 0,4 lg (в 2,5 раза), а через 28 дней — на 0,5 lg (в 3 раза). Эти результаты были опубликованы в июле 2007 года на сайте фармацевтической компании (www.samaritanpharma.com).

TR-999 и **TR-144** — два ингибитора слияния нового поколения, разработанные компанией Tri-meris в сотрудничестве с компанией Roche (Delmedico, 2006). По данным экспериментов на обезьянах, эти пептиды по силе и продолжительности антиретровирусного действия, а также фармакокинетическим параметрам намного превосходят энфувиртид. Хотя они также вводятся парентерально, достаточно всего одной инъекции в неделю. С 2007 года проводилось всего одно клиническое исследование, результаты которого ожидалось в 2008 году. Однако на сайте фармацевтической компании свежей информации не появилось.

Вирип блокирует проникновение ВИЧ-1 в клетку, взаимодействуя с белковым участком слияния гликопротеина gp41. Исследователи из Ульма (Германия) обнаружили этот пептид в гемофильтрате (жидкости, которая отфильтровывается из крови во время гемодиализа для последующего ее замещения растворами электролитов). Таким образом, вирип представляет собой «натуральный» ингибитор слияния, антиретровирусное действие которого можно в значительной степени увеличить путем внесения небольших изменений в его молекулу (замещения некоторых аминокислот) (Munch, 2007). Первые исследования эффективности и безопасности производных вирипа (которые привлекают самое пристальное внимание) с участием людей начались в 2008 году.

С глаз долой, из сердца вон. **Ингибиторы проникновения, от дальнейшей разработки которых полностью отказались:**

- AMD 3100 (блокатор рецепторов CXCR4) компании AnorMed: по причине кардиотоксичности.
- Аплавирок (блокатор рецепторов CCR5) компании GSK: по причине гепатотоксичности.
- BMS 806 (ингибитор присоединения): неудовлетворительные фармакокинетические параметры.
- FP-21399 (ингибитор слияния) компании Lexigen/Merck: по причине низкой антиретровирусной активности.

- PRO 542 (ингибитор присоединения) компании Progenics: компания отдала предпочтение разработке PRO 140.
- SCH-C (блокатор рецепторов CCR5) компании Schering-Plough: вызывает нарушения ритма сердца.
- T-1249 и T-649 (ингибиторы слияния) компаний Roche/Trimeris: слишком низкая вероятность успеха.
- ТАК-779, ТАК-220 (блокаторы рецепторов CCR5) компании Takeda: заменены препаратом ТАК-652.

Литература к разделу «Новые ингибиторы слияния»

- He Y, Xiao Y, Song H, et al. Design and evaluation of sifuvirtide, a novel HIV-1 fusion inhibitor. *J Biol Chem* 2008, 283:11126-34.
- Pan C, Lu H, Qi Z, Jiang S. Synergistic efficacy of combination of enfuvirtide and sifuvirtide, the first- and next-generation HIV-fusion inhibitors. *AIDS*. 2009 Feb 24.
- Dai SJ, Dou GF, Qiang XH, et al. Pharmacokinetics of sifuvirtide, a novel anti-HIV-1 peptide, in monkeys and its inhibitory concentration in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2005, 26:1274-80.
- Delmedico M, Bray B, Cammack N, et al. Next generation HIV peptide fusion inhibitor candidates achieve potent, durable suppression of virus replication in vitro and improved pharmacokinetic properties. *Abstract 48, 13th CROI 2006, Denver*.
- Ingallinella P, Bianchi E, Ladwa NA, et al. Addition of a cholesterol group to an HIV-1 peptide fusion inhibitor dramatically increases its antiviral potency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Mar 18.
- Jiang S, Lu H, Liu S, Zhao Q, He Y, Debnath AK. N-substituted pyrrole derivatives as novel human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors that interfere with the gp41 six-helix bundle formation and block virus fusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:4349-59.
- Jiang S, Lu H, Liu S, et al. Small molecule HIV entry inhibitors targeting gp41. *Abstract TuOa0201. 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro*.
- Munch J, Standker L, Adermann K, et al. Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide. *Cell* 2007;129:263-75.

Новые ингибиторы интегразы

Встраивание вирусной ДНК в ДНК зараженной клетки, которое обеспечивается вирусным ферментом интегразой, является крайне важным этапом жизненного цикла ВИЧ. В 2007 году для лечения ВИЧ-инфекции был одобрен ралтегравир — первый ингибитор интегразы (см. раздел 2, глава 6). Принимая во внимание такой успех, можно ожидать, что в ближайшие несколько лет клинические научные исследования будут сосредоточены на этой группе препаратов. По-видимому, одна из основных проблем этой группы препаратов состоит в формировании у вируса перекрестной резистентности. По этой причине необходимо, чтобы новые ингибиторы интегразы по механизму взаимодействия с интегразой существенно отличались от ралтегравира; нет необходимости создавать аналоги ралтегравира, практически не отличающиеся от него по эффективности и фармакокинетике (Setga, 2009). Единственный препарат, у которого есть реальные шансы выйти на рынок в течение ближайшей пары лет — элвитегравир. На сегодняшний день среди многих ингибиторов интегразы, находящихся на этапе доклинических исследований, больше нет перспективных препаратов.

Элвитегравир (GS-9137, раньше JTK-303) — ингибитор интегразы, разработанный компанией Gilead. По химической структуре он близок к хинолоновым антибиотикам (Sato, 2006). Как и ралтегравир, элвитегравир блокирует перенос цепи ДНК. Прием отдельных доз характеризовался хорошей биодоступностью, безопасностью и хорошей переносимостью (Kawaguchi, 2006). В исследовании с участием 40 пациентов (как ранее получавших, так и не получавших АРТ) через 10 дней монотерапии вирусная нагрузка снижалась на 2 lg (в 100 раз) (DeJesus, 2006). Недостаток элвитегравира состоит в необходимости его усиления ритонавиром в дозе 100 мг (Keagney, 2006), однако, с другой стороны, представляется возможным режим приема препарата один раз в сутки.

В исследовании II фазы, в котором 278 пациентов получали либо одну из трех доз (20, 50 или 125 мг) усиленного ритонавиром элвитегравира, либо новый усиленный ритонавиром ИП, отмечалась хорошая переносимость элвитегравира (Zolopa, 2007). Исследование в группе, получавшей 20 мг элвитегравира, было прекращено досрочно по причине высокой частоты вирусологической неэффективности, однако в группах, получавших более высокие дозы элвитегравира, через 16 недель снижение вирусной нагрузки до уровня менее 50 копий/мл наблюдалось у большей части пациентов (приблизительно у 40% пациентов по сравнению с 30% пациентов). Необходимо отметить, что неправомерно сравнивать эти данные с данными кли-

нических исследований ралтегравира, поскольку у этих исследований был разный дизайн — элвитеграви́р сравнивался с активным ИП, а не с плацебо (Zolopa, 2007). Как и ралтеграви́р, элвитеграви́р хорошо переносится. В дальнейших исследованиях доза препарата будет составлять 125 мг.

В экспериментах *in vitro* элвитеграви́р тоже оказывал селективное действие, приводящее к закреплению мутаций резистентности. По-видимому, существует по крайней мере две мутации резистентности: T66I и E92Q (Shimura, 2008). Мутация E92Q обеспечивает особенно резкое снижение чувствительности (в 36 раз). Профили резистентности к элвитеграви́ру и ралтеграви́ру в значительной степени перекрываются, поэтому перекрестная резистентность, по-видимому, неизбежна (Kodama, 2006; Jones, 2007). В небольшом клиническом исследовании замена элвитеграви́ра на ралтеграви́р после повышения вирусной нагрузки до уровня выше порога определения оказалась вирусологически неэффективной (DeJesus, 2007).

Предполагается, что элвитеграви́р не будет вступать в значимые лекарственные взаимодействия, по крайней мере с НИОТ, дарунави́ром, типранави́ром, фосампренави́ром и этрави́рином. Однако дозу маравирока при одновременном применении с элвитеграви́ром необходимо уменьшить вдвое (Mathias, 2007; Ramanathan, 2008).

Для того чтобы устранить зависимость от ритонави́ра как усилителя, компания Gilead в настоящее время исследует возможность применения элвитеграви́ра с GS-9350, новым усилителем фармакокинетики (УФК). В исследовании с участием здоровых добровольцев были получены обнадеживающие фармакокинетические показатели (Mathias, 2009), поэтому теперь компания работает над созданием таблетки QUAD, в состав которой входят тенофови́р, эмтрицитабин, GS-9350 и элвитеграви́р. QUAD также пройдет испытания у пациентов, ранее не получавших АРТ. Если результаты дальнейших исследований будут успешными, то арсенал средств для лечения ВИЧ-инфекции пополнится еще одним заслуживающим самого пристального внимания препаратом.

С глаз долой, из сердца вон. **Ингибиторы интегразы, от дальнейшей разработки которых недавно отказались:**

- BMS-707035: по-видимому, не имеет преимуществ по сравнению с ралтеграви́ром.
- GSK-364735: по причине токсического действия на печень у обезьян; исследования прекращены на этапе первой фазы в 2007 году.
- S-1360 (Shionogi/GSK): исследования прекращены в 2005 году по причине токсичности.
- L-870810 (Merck): исследования прекращены по причине токсического действия на печень у собак.

Литература к разделу «Новые ингибиторы интегразы»

- DeJesus E, Cohen C, Elion R, et al. First report of raltegravir (RAL, MK-0158) use after virologic rebound on elvitegravir (EVT, GS 9137). Abstract TUPEB032, 4th IAS 2007, Sydney.
- DeJesus E, Berger D, Markowitz M, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. J AIDS 2006, 43:1-5.
- Kawaguchi I, Ishikawa T, Ishibashi M, Irie S, Kakee A. Safety and pharmacokinetics of single oral dose of JTK-303/GS 9137, a novel HIV integrase inhibitor, in HIV healthy volunteers. Abstract 580, 13th CROI 2006, Denver.
- Kearney B, Mathias A, Zhong L, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of GS-9137 an HIV integrase inhibitor in treatment-naïve and experienced patients. Abstract 73, 7th Int Workshop Clin Pharm HIV Therapy 2006, Lisbon, Portugal.
- Kodama E, Shimura K, Sakagami Y, et al. In vitro antiviral activity and resistance profile of a novel HIV integrase inhibitor JTK-303/GS-9137. Abstract H-254, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Mathias A, Shen G, Enejosa J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (elvitegravir) and DRV/r. Abstract TUPDB03, 4th IAS 2007, Sydney.
- Mathias A, Hinkle J, Enejosa J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (elvitegravir) and Tipranavir/r. Abstract TUPDB06, 4th IAS 2007, Sydney.
- Mathias AA, West S, Hui J, Kearney BP. Dose-response of ritonavir on hepatic CYP3A activity and elvitegravir oral exposure. Clin Pharmacol Ther 2009, 85:64-70.
- Ramanathan S, West S, Abel S, et al. Pharmacokinetics of coadministered ritonavir-boosted elvitegravir plus maraviroc. Abstract H-1425, 47th ICAAC 2007, Chicago.
- Ramanathan S, Kakuda TN, Mack R, West S, Kearney BP. Pharmacokinetics of elvitegravir and etravirine following coadministration of ritonavir-boosted elvitegravir and etravirine. Antivir Ther 2008, 13:1011-7.
- Ramanathan S, Mathias AA, Shen G, et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (elvitegravir) and fosamprenavir/r. Abstract WEPEB014, 4th IAS 2007, Sydney.
- Ramanathan S, Shen G, Hinkle J, Enejosa J, Kearney BP. Pharmacokinetics of coadministered ritonavir-boosted elvitegravir and zidovudine, didanosine, stavudine, or abacavir. J AIDS 2007;46:160-6.

Sato M, Motomura T, Aramaki H, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J Med Chem* 2006, 49:1506-8.

Serrao E, Odde S, Ramkumar K, Neamati N. Raltegravir, elvitegravir, and metoogrovir: the birth of «me-too» HIV-1 integrase inhibitors. *Retrovirology*. 2009 Mar 5;6:25.

Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, et al. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol* 2008;82:764-74.

Zolopa A, Mullen M, Berger D, et al. The HIV integrase inhibitor GS9137 demonstrates potent ARV activity in treatment-experienced patients. Abstract 143 LB, 14th CROI 2007, Los Angeles.

Zolopa A, Lampiris H, Blick G, et al. The HIV integrase inhibitor elvitegravir (EVG/r) has potent and durable antiretroviral activity in treatment-experienced patients with active optimized background therapy (OBT). Abstract H-714, 47th ICAAC 2007, Chicago.

Ингибиторы созревания

Так называемые ингибиторы созревания угнетают репликацию ВИЧ на очень поздней стадии жизненного цикла вируса, т. е. на стадии отпочковывания или созревания новых вирионов. 2005 год можно считать годом рождения не только ингибиторов интегразы, но и ингибиторов созревания: в этом году впервые было установлено наличие антиретровирусного эффекта у ингибитора созревания при применении у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ингибиторы созревания, без сомнения, очень интересная группа новых антиретровирусных препаратов. Тем не менее, перспективы появления в клинической практике пока неясны ни для препаратов, созданных на основе первичной модели (например, бевиримата), ни для других препаратов этой группы.

Бевиримат (РА-457, сейчас MPC-4326) — производное бетулиновой кислоты, которая была выделена в виде тритерпеновой карбоновой кислоты из бересты. Бевиримат разработан биотехнологической компанией Panacos. Этот препарат ингибирует отпочковывание или созревание новых вирионов (Li, 2003) путем блокирования превращения прекурсора капсида (p25) в зрелый капсидный белок (p24). Это препятствует образованию вирусных частиц, способных заражать другие клетки. Благодаря длительному периоду полувыведения препарат можно назначать один раз в сутки (Martin, 2007; Smith, 2007). На сегодняшний день бевиримат получали более 650 пациентов; при этом была установлена его хорошая переносимость, в том числе при одновременном применении с атазанавиром (Martin, 2008). Результаты плацебо-контролируемого исследования IIa фазы, в котором пациенты в течение 10 дней получали пероральную монотерапию бевириматом в режиме приема один раз в сутки, были опубликованы осенью 2005 года (Beatty, 2005). В группе, получавшей самую большую дозу бевиримата (200 мг), было достигнуто снижение вирусной нагрузки на 1,03 lg (в 10,7 раза); в группе, получавшей 100 мг препарата, вирусная нагрузка снизилась всего на 0,48 lg (в 3 раза). Однако у некоторых пациентов на фоне приема препарата не было зарегистрировано значимого снижения вирусной нагрузки.

Предполагается, что отсутствие значимого снижения вирусной нагрузки связано с особыми полиморфизмами гена *gag* (van Vaelen, 2009). Если у вируса отсутствовали полиморфизмы (мутации) гена *gag* в позициях Q369, V370 или T371 до начала терапии, то вирусологический эффект бевиримата был выше. По данным исследований, полиморфизмы гена *gag* в популяции вируса отсутствуют только у 50–70% пациентов. Полиморфизмы гена *gag* в популяции ВИЧ обнаруживаются с одинаковой частотой у пациентов, ранее получавших и не получавших АРТ, а также у пациентов с разной степенью иммунодефицита (Margot, 2009; Knapp, 2009). Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости проверки на наличие у вируса полиморфизмов гена *gag* до начала терапии бевириматом и, возможно, другими ингибиторами созревания, аналогично определению тропизма вируса перед назначением блокаторов рецепторов CCR5. По-видимому, компанию не смутил тот факт, что бевиримат будет эффективен не более чем у двух третей от всего количества ВИЧ-инфицированных, поскольку запланированы уже исследования III фазы (Lalezari, 2008). Необходимо также уточнить оптимальную дозу препарата и доработать лекарственную форму. Компания Panacos в 2009 году продала бевиримат компании Myriad Pharmaceuticals (Солт-Лейк-Сити), теперь он называется MPC-4326.

РА1050040 похож на бевиримат, у него тот же самый механизм действия, однако, по-видимому, он обладает активностью против вирусов, резистентных к бевиримату (с мутацией L363M). Фармакокинетические параметры у него лучше, чем у бевиримата, а потенциал к лекарственным взаимодействиям меньше. Компания Panacos объявила о начале испытаний I фазы (Kilgore, 2007).

УК-201844 — ингибитор созревания, разработанный компанией Pfizer. Он был найден среди более миллиона соединений путем скринингового отбора (Blair, 2006). Механизм действия, по-видимому, связан с нарушением процессинга gp160, что приводит к образованию вирусных частиц, не способных заражать новые клетки.

ВИТ-225 — специфический ингибитор репликации ВИЧ в макрофагах (но не в Т-лимфоцитах), разработанный австралийской компанией Biotron (Khoury, 2007). Механизм его действия отличается от остальных ингибиторов созревания — он блокирует ионные каналы, образованные вирусным белком Vpr, и тем самым препятствует высвобождению вирусных частиц из макрофагов. ВИТ-225, возможно, будет играть роль в элиминации вируса из латентных резервуаров. Согласно информации, предоставленной компанией Biotron, исследование I фазы завершилось успешно в сентябре 2007 года. У 40 здоровых добровольцев, получивших ВИТ-225 в дозе от 35 до 400 мг, препарат не вызывал токсических проявлений, а его фармакокинетические параметры были удовлетворительными.

МРС-9055 — ингибитор созревания, разработанный компанией Myriad Pharmaceuticals (Солт-Лейк-Сити). В исследовании с участием 55 здоровых добровольцев были установлены хорошая переносимость и удовлетворительные фармакокинетические параметры (Beelen, 2009). Предположительно, планируется исследование для определения оптимальной дозы препарата.

Литература к разделу «Ингибиторы созревания»

- Beatty G, Jacobson J, Lalezari J, et al. Safety and Antiviral Activity of PA-457, the First-In-Class Maturation Inhibitor, in a 10-Day Monotherapy Study in HIV-1 Infected Patients. Abstract Abstract H-416D, 45th ICAAC 2005, Washington.
- Beelen A, Otto J, Fidler M, et al. Phase 1, single ascending oral dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a novel HIV-1 maturation inhibitor in HIV- healthy volunteers. Abstract 570, 16th CROI 2009, Montréal.
- Blair W, Cao J, Jackson L, et al. Execution of a high throughput HIV-1 replication screen and the identification of a novel small molecule inhibitor that targets HIV-1 envelop maturation. Abstract 50LB, 13th CROI 2006, Denver.
- Khoury G, Ewart G, Luscombe C, et al. The antiretroviral efficacy of a novel compound BIT225: inhibition of HIV-1 release from human macrophage reservoirs. Abstract MOPDX06, 4th IAS 2007, Sydney.
- Kilgore N, Reddick M, Zuiderhof M, et al. Characterization of PA1050040, a second generation HIV-1 maturation inhibitor. Abstract MOPDX05, 4th IAS 2007, Sydney.
- Knapp D, Huang S, Harrigan R. Stable prevalence of bevirimat-related HIV gag polymorphisms both before and after HAART exposure. Abstract 636, 16th CROI 2009, Montréal.
- Lalezari J, McCullister S, Gigliotti M, et al. A Phase 2 safety and efficacy study of bevirimat (BVM) in heavily treatment experienced HIV+ patients identifies the target Phase 3 study profile. Abstract H-891, 48th ICAAC 2008. Washington.
- Li F, Goila-Gaur R, Salzwedel K, et al. PA-457: a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100:13555-60.
- Margot N, Gibbs C, Miller M. Phenotypic susceptibility to bevirimat among HIV-infected patient isolates without prior exposure to bevirimat. Abstract 637, 16th CROI 2009, Montréal.
- Martin DE, Blum R, Wilton J, et al. Safety and pharmacokinetics of Bevirimat (PA-457), a novel inhibitor of human immunodeficiency virus maturation, in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3063-6.
- Martin DE, Galbraith H, Schettler J, Ellis C, Doto J. Pharmacokinetic properties and tolerability of bevirimat and atazanavir in healthy volunteers: an open-label, parallel-group study. Clin Ther 2008, 30:1794-805.
- Salzwedel K, Martin DE, Sakalian M. Maturation inhibitors: a new therapeutic class targets the virus structure. AIDS Rev 2007;9:162-72.
- Smith PF, Ogundele A, Forrest A, et al. Phase I and II study of the safety, virologic effect, and PKs/pharmacodynamics of single-dose 3-*o*-(3',3'-dimethylsuccinyl)betulinic acid (bevirimat) against HIV infection. Antim Ag Chemoth 2007;51:3574-81.
- Van Baelen K, Salzwedel K, Rondelez E, et al. HIV-1 Susceptibility to the Maturation Inhibitor Bevirimat Is Modulated by Baseline Polymorphisms in Gag SP1. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Feb 17.

Иммунотерапия

В последние годы все шире изучаются возможности иммунологических методов лечения ВИЧ-инфекции в качестве дополнения к стандартной антиретровирусной терапии. Тем не менее, пока не удалось доказать клиническую пользу ни одного метода иммунотерапии в лечении ВИЧ-инфицированных. Самый последний пример неудачи — попытки применения интерлейкина-2. Тем не менее, было решено составить краткий обзор некоторых препаратов для иммунотерапии (перечисляются в алфавитном порядке).

Гидроксимочевина (ГМ, Лигалир®) — старый, относительно малотоксичный противоопухолевый препарат, который до сих пор используют в гематологии (в основном для лечения хронического миелолейкоза). Этот препарат подавляет синтез ДНК, ингибируя рибонуклеозиддифосфатредуктазу, тем самым уменьшая внутриклеточную концентрацию дезоксирибонуклеозидтрифосфатов. В 1994 году был установлен синергический эффект гидроксимочевины и диданозина в отношении подавления репликации ВИЧ (Logi, 1994). В 1998 году внимание специалистов при-

влекли результаты швейцарского рандомизированного двойного слепого исследования, в котором 144 пациента получали комбинацию ставудина и диданозина в сочетании либо с гидроксимочевинной, либо с плацебо (Rutschmann, 1998). Через 12 недель снижение вирусной нагрузки до уровня менее 200 мЛ^{-1} произошло у 54% пациентов, получавших гидроксимочевину, и только у 28% пациентов, получавших плацебо. Неужели был открыт новый, более дешевый метод лечения ВИЧ-инфекции? Еще большую популярность гидроксимочевине принесла статья о «берлинском пациенте», в которой рассказывалось о том, что один пациент с острой ВИЧ-инфекцией, начавший принимать гидроксимочевину с индинавиром и диданозином, через несколько месяцев смог полностью прекратить прием препаратов, после чего вирусная нагрузка оставалась ниже порога определения (Lisziewicz, 1999). Был ли столь неожиданный результат получен благодаря гидроксимочевине? Положительный эффект гидроксимочевины, особенно в сочетании с диданозином, был подтвержден результатами нескольких небольших исследований в США и Аргентине. Врачи все чаще включали гидроксимочевину в схемы ART, ее стали назначать даже детям. Многие уже мечтали о применении в Африке новой дешевой комбинации — «диданозин + гидроксимочевина».

Надежды растаяли достаточно быстро. Вскоре обнаружили серьезные проблемы, связанные с применением гидроксимочевины, особенно в сочетании с диданозином и ставудином. Сообщалось о случаях тяжелой полинейропатии (Moore, 2000) и панкреатита с летальным исходом (Navlir, 2001). По меньшей мере в трех рандомизированных исследованиях не удалось доказать пользу от применения гидроксимочевины, при этом ее токсичность была очень высокой (Blanc-kenberg, 2004; Stebbing, 2004; Swindels, 2005). Эффективность гидроксимочевины у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией подтвердить тоже не удалось, и стало ясно, что повторить историю «берлинского пациента» не удастся (Zala, 2002). Гидроксимочевину больше не следует применять с целью антиретровирусной терапии.

Г-КСФ и **ГМ-КСФ** часто применяются у ВИЧ-инфицированных по разным показаниям. Препараты цитокина Г-КСФ (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора): филграстим, пегфилграстим и ленограстим. Препараты цитокина ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора): сарграмостим и молграмостим.

Г-КСФ одобрен для лечения затяжной нейтропении на поздних стадиях ВИЧ-инфекции для снижения риска бактериальных инфекций. Особенно большую пользу приносит лечение Г-КСФ пациентам, получающим химиотерапию или средства, угнетающие кроветворение (такие как валганцикловир или зидовудин). Г-КСФ значительно сокращает заболеваемость бактериальными инфекциями у ВИЧ-инфицированных с нейтропенией. В крупном рандомизированном исследовании 258 ВИЧ-инфицированных с нейтропенией (количество нейтрофилов $750\text{--}1000 \text{ мкл}^{-1}$) и количеством лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} получали либо Г-КСФ (3 раза в неделю), либо плацебо. Через 24 недели доля пациентов с глубокой нейтропенией в контрольной группе составила 22%, тогда как в группе, получавшей Г-КСФ, таких больных было всего лишь 2% (Kuritzkes, 1998). Кроме того, у получавших Г-КСФ частота бактериальных инфекций сократилась на 31%, а количество дней пребывания в стационаре — на 45%. На вирусную нагрузку Г-КСФ не влияет. Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с цитомегаловирусным ретинитом применение Г-КСФ существенно повышает выживаемость (Davidson, 2002).

ГМ-КСФ, по данным трех двойных слепых рандомизированных исследований, вирусную нагрузку несколько снижает (Angel, 2000; Skowton, 1999; Brites, 2000). В то же время, в одном исследовании среди пациентов с не поддающейся лечению ВИЧ-инфекцией был отмечен некоторый рост вирусной нагрузки на фоне приема ГМ-КСФ (Jacobsen, 2003). Г-КСФ совсем не влияет на вирусную нагрузку (Aladdin, 2000). Судя по всему, при длительных перерывах в антиретровирусной терапии применение ГМ-КСФ позволяет несколько замедлить падение числа лимфоцитов CD4 (Fagard, 2003). Однако применять этот метод вне клинических испытаний не рекомендуется. Кроме того, важно учитывать высокую стоимость и побочные эффекты Г-КСФ и ГМ-КСФ. Клиническая польза от применения этих препаратов пока не установлена.

Глюкокортикостероиды (ГКС). Некоторые врачи, занимающиеся лечением ВИЧ-инфекции, активно применяют глюкокортикостероиды в своей практике. Однако результаты контролируемых испытаний ГКС были неудовлетворительными. В одном плацебо-контролируемом исследовании введение преднизолона в дозе $0,5 \text{ мг/кг}$ в течение 8 недель не повлияло ни на

количество лимфоцитов CD4, ни на вирусную нагрузку (McComsey, 2001). В двойном слепом рандомизированном исследовании ACTG 349 с участием 24 пациентов преднизолон (40 мг/сут) сравнивали с плацебо (Wallis, 2003). Через 8 недель в группе, получавшей преднизолон, была отмечена тенденция к повышению числа лимфоцитов CD4 (более 40%, $p = 0,08$), однако никакого влияния на маркеры активации Т-лимфоцитов или апоптоз выявлено не было. У двух пациентов, получавших преднизолон, развился асептический некроз головки бедренной кости. Эти данные должны стать серьезным предупреждением врачам, назначающим ГКС по «иммунологическим» соображениям.

Интерлейкин-2 (IL-2, алдеслейкин, Пролейкин®). Это цитокин, который вырабатывается активированными Т-лимфоцитами. Он стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и натуральных киллеров и заставляет их вырабатывать интерлейкины. Многие годы этот препарат использовали в онкологии. Сейчас его в основном вводят подкожно. Наиболее значимый для лечения ВИЧ-инфекции эффект алдеслейкина — увеличение (в отдельных случаях весьма впечатляющее) количества лимфоцитов CD4 и CD8. После его введения сначала возрастает количество клеток памяти — лимфоцитов CD45RO, а затем возрастает количество «наивных» или «девственных» лимфоцитов — CD45RA (Chun, 1999; Carcelain, 2003). Этот эффект в основном обусловлен замедлением цикла смены Т-лимфоцитов (притока новых и разрушения старых клеток) (Kovacz, 2005; Sereti, 2005; Vento, 2006).

До 2009 года оставалось неясным, отличаются ли вырабатываемые под влиянием алдеслейкина лимфоциты CD4 от обычных лимфоцитов CD4 и есть ли клиническая польза от применения алдеслейкина. Ответы были получены на конференции CROI в феврале 2009 года, когда были доложены результаты двух крупных международных исследований, ESPRIT и SILCAAT. Пользы от применения алдеслейкина выявлено не было (Levy, 2009; Losso, 2009). В рандомизированном исследовании ESPRIT участвовал 4131 пациент с количеством лимфоцитов CD4 не менее 300 мкл^{-1} . Все пациенты получали АРТ в комбинации либо с алдеслейкином, либо с плацебо. Исследование SILCAAT проводилось сходным образом, но в нем участвовали пациенты с количеством лимфоцитов CD4 от 50 до 299 мкл^{-1} . Полученные результаты разочаровали. Хотя добавление алдеслейкина к АРТ приводило к статистически значимому повышению количества лимфоцитов CD4 (ESPRIT: $+160 \text{ мкл}^{-1}$, SILCAAT: $+59 \text{ мкл}^{-1}$), в обоих исследованиях не удалось выявить статистически значимую разницу при сравнении первичных конечных точек исследования: частотой развития оппортунистических заболеваний и смертностью. Кроме того, по данным исследования ESPRIT, серьезные побочные эффекты (включая лихорадку, общее недомогание, реакции в местах инъекций препарата и тромбозы глубоких вен) чаще возникали у пациентов, получающих алдеслейкин. Таким образом, применение алдеслейкина в качестве вспомогательного средства для лечения ВИЧ-инфекции более не оправдано, даже у пациентов, у которых отсутствует иммунологический ответ на АРТ.

Интерлейкин-7, по-видимому, более перспективен. Этот цитокин играет ключевую роль в гомеостазе Т-лимфоцитов, регулируя тимопоэз, периферическую экспансию и продолжительность жизни Т-лимфоцитов. Безопасность и эффективность применения рекомбинантного человеческого ИЛ-7 изучается в двух небольших рандомизированных плацебо-контролируемых пилотных исследованиях (Levy, 2007; Sereti, 2007). После краха надежд, возлагавшихся на ИЛ-2, перспективы ИЛ-7 кажутся менее радужными.

Интерлейкин-12 стимулирует Т-лимфоциты и нормальные киллеры, формируя Th1-клеточный иммунный ответ. В рандомизированном клиническом исследовании I фазы, в котором рекомбинантный ИЛ-12 вводили в дозе 100 нг/кг 2 раза в неделю, было показано, что препарат хорошо переносится, однако не влияет ни на численность субпопуляций лимфоцитов, ни на антиген-специфический иммунный ответ, ни на вирусную нагрузку (Jacobson, 2002). Будет ли вестись работа над этим препаратом в дальнейшем, сказать сложно. То же самое относится к препаратам **интерлейкина-10** (Angel, 2000) и **интерлейкина-15** (Ahmad, 2005). В эпоху, когда существует множество высокоэффективных антиретровирусных препаратов, экспериментальные средства должны отвечать высоким — и постоянно растущим — требованиям.

Интерфероны. Антиретровирусный эффект интерферонов известен уже многие годы (Milvan, 1996). При его ежедневном подкожном введении в дозе $3\,000\,000 \text{ МЕ}$ вирусная нагрузка падает примерно на $0,5\text{--}1,0 \text{ лг}$ (в $3\text{--}10$ раз) (Naas, 2000). Более высокие дозы иногда еще эффективнее

(Hatzakis, 2001). Мы наблюдали пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С, у которых концентрации РНК ВИЧ в крови снижались до уровня ниже порога определения только на фоне лечения гепатита С интерфероном и рибавирином. Однако углубленные исследования антиретровирусной активности интерферонов не проводились из-за подкожного способа введения и серьезных побочных эффектов.

Микофенол (Селлсепт®). Применение этого препарата основано на тех же теоретических предпосылках, что и применение гидроксимочевины с циклоспорином А. Микофенол ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, и обычно его применяют для профилактики острого отторжения трансплантата после аллогенной трансплантации почки, сердца или печени, а также при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Теоретически подавление пролиферации лимфоцитов и снижение количества клеток-мишеней должно тормозить репликацию ВИЧ. По данным пилотных исследований было установлено, что, по крайней мере, у некоторых пациентов микофенол снижает вирусную нагрузку (Margolis, 2002; Press, 2002). Будет ли это наблюдение подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований, сказать трудно. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что это маловероятно (Sankatsing, 2004; Margolis, 2006).

Мурабутид — синтетический мурамилдипептид, оказывающий множество разных эффектов на иммунную систему. Он способен повышать неспецифическую устойчивость к инфекциям, стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов и факторов роста, а также усиливать противовирусные эффекты цитокинов, в том числе ИЛ-2 и интерферона. Группа французских исследователей применяла его у ВИЧ-инфицированных главным образом в качестве иммуномодулятора. Проведенные исследования включали небольшое количество участников, и эффективность препарата в большинстве из них была весьма скромной (Bahg, 2003).

Ремун®. Все попытки найти хоть малейшую пользу от применения этого первого препарата для терапевтической вакцинации с треском провалились. Этот препарат был разработан группой исследователей под руководством Джонаса Салка (Jonas Salk) и представлял собой терапевтическую вакцину, содержащую инактивированные вирусные частицы ВИЧ без гликопротеина 120 в наружной оболочке, которая хоть и была иммуногенной, однако клиническую пользу не приносила (то есть не влияла ни на продолжительность жизни, ни на скорость прогрессирования заболевания). Крупное клиническое исследование этой вакцины было досрочно прекращено в мае 1999 года ввиду полной ее бесполезности. В это международное исследование для определения клинической пользы от добавления вакцины Ремун® к АРТ, было включено более 2500 ВИЧ-инфицированных, средняя продолжительность наблюдения за которыми составила 89 недель. Помимо отсутствия клинической пользы, не было выявлено влияния вакцины ни на количество лимфоцитов CD4, ни на вирусную нагрузку (Kahn, 2000). По-видимому, эту вакцину уже можно списать со счетов, хотя недавно появились сообщения из Таиланда о выявлении некоторого положительного эффекта.

ТГК, каннабиноиды не влияют на течение ВИЧ-инфекции. Результаты контролируемого проспективного рандомизированного исследования, в котором ВИЧ-инфицированные в дополнение к АРТ либо курили марихуану, либо принимали дронабинол (Маринол™), либо получали плацебо, показали полное отсутствие влияния ТГК на численность субпопуляций лимфоцитов, функцию лимфоцитов и вирусную нагрузку (Bredt, 2002). Дронабинол, метаболизм которого опосредован системой цитохрома P450, не снижал сыровоточную концентрацию ИП (Abrams, 2003). Недавно были получены результаты рандомизированного исследования, которые показали, что курение марихуаны хорошо переносилось и эффективно облегчало состояние ВИЧ-инфицированных с хроническим болевым синдромом, обусловленным сенсорной нейропатией. Эффективность марихуаны была сопоставима с эффективностью пероральных препаратов, применяющихся для купирования хронической боли при нейропатии (Abrams, 2007).

Циклоспорин А (Сандиммун®). Поскольку при активации иммунной системы репликация ВИЧ усиливается, весьма привлекательной выглядела теория о возможности затормозить репликацию ВИЧ, подавив иммунную систему. На основе этой теории были начаты исследования возможности применения у ВИЧ-инфицированных циклоспорина А — препарата, применяемого для профилактики отторжения аллогенного трансплантата. Однако результаты клинических

исследований были удручающими: оказалось, что циклоспорин А не влияет ни на содержание лимфоцитов CD4 и CD8, ни на экспрессию маркеров активации (Calabrese, 2002; Lederman, 2006). Это было установлено не только у пациентов с хронической (установившейся) ВИЧ-инфекцией, но также у пациентов с острой стадией ВИЧ-инфекции (Markowitz, 2008; Miro, 2009). Таким образом, у циклоспорина А, по-видимому, крайне мало перспектив в лечении ВИЧ-инфекции.

Литература к разделу «Иммунотерапия»

- Abrams DI, Bechuk JD, Denning ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of $>or=300/mm^3$: CPCRA 059. *J AIDS* 2002; 29: 221-31.
- Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003; 139:258-66.
- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515-21.
- Ahmad A, Ahmad R, Iannello A, et al. IL-15 and HIV infection: lessons for immunotherapy and vaccination. *Curr HIV Res* 2005, 3:261-70.
- Anaya JP, Sias JJ. The use of interleukin-2 in human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2005, 25:86-95.
- Angel JB, High K, Rhome F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. *Leukine/HIV Study Group. AIDS* 2000, 14:387-95.
- Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. *AIDS* 2000; 14:2503-8.
- Bahr GM, De La Tribonniere X, et al. Clinical and immunological effects of a 6 week immunotherapy cycle with murabutide in HIV-1 patients with unsuccessful long-term antiretroviral treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003, 51:1377-88.
- Blanckenberg DH, Wood R, Horban A, et al. Evaluation of nevirapine and/or hydroxyurea with nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *AIDS* 2004, 18:631-40.
- Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:825-895.
- Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. *J Infect Dis* 2000, 182: 1531-5.
- Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29:359-362.
- Carcelain G, Saint-Mezard P, Altes HK, et al. IL-2 therapy and thymic production of naïve CD4 T cells in HIV-infected patients with severe CD4 lymphopenia. *AIDS* 2003;17:841-50.
- Chun TW, Engel D, Mizell SB, et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving HAART. *Nat Med* 1999, 5:651-5.
- Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284: 183-9.
- Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002, 16: 757-65.
- Fagard C, Le Braz M, Gunthard H, et al. A controlled trial of GM-CSF during interruption of HAART. *AIDS* 2003, 17:1487-92.
- Haas DW, Lavelle J, Nadler JP, et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 2000, 16:183-90.
- Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naïve individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. *J Interferon Cytokine Res* 2001, 21:861-9.
- Havril DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001; 15: 1379-88.
- Jacobson JM, Lederman MM, Spritzler J, et al. GM CSF induces modest increases in plasma HIV type 1 RNA levels and cd4+ lymphocyte counts in patients with uncontrolled HIV infection. *J Infect Dis* 2003; 188: 1804-14.
- Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. *AIDS* 2002; 16:1147-54.
- Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, et al. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284:2193-202.
- Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, et al. Induction of prolonged survival of CD4+ T lymphocytes by intermittent IL-2 therapy in HIV-infected patients. *J Clin Invest* 2005; 115: 2139-2148.
- Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *AIDS* 1998, 12:65-74.
- Lederman MM, Smeaton L, Smith KY, et al. Cyclosporin A provides no sustained immunologic benefit to persons with chronic HIV-1 infection starting suppressive antiretroviral therapy: results of ACTG 5138. *JID* 2006, 194:1677-85.
- Levy Y, Weiss L, Viard JP, et al. Repeated r-hIL-7 doses improve T-cell recovery in HIV-1-infected patients enrolled in a Phase I/II multicentric studx. Abstract 127, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Levy Y, SILCAAT Sci Committee. Effect of interleukin-2 on clinical outcome in patients with a CD4+ cell count of 50 to 299/mm3: primary results of the SILCAAT Study. Abstract 90bLB, 16th CROI 2009 Montréal.
- Lisziewicz J, Foli A, Wainberg M, Lori F. Hydroxyurea in the treatment of HIV infection: clinical efficacy and safety concerns. *Drug Saf* 2003; 26:605-24.
- Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *NEJM* 1999, 340:1683-4.
- Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. *Science* 1994, 266:801-5.
- Losso M, Abrams D, INSIGHT ESPRIT Study Group. Effect of interleukin-2 on clinical outcome in patients with a CD4+ cell count of 300/mm3: primary results of the ESPRIT Study. Abstract 90aLB, 16th CROI 2009 Montréal.
- Margolis D, Mukherjee L, Hogg E, et al. A phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of b-D-2,6-diaminopurine dioxolane vs DAPD + mycophenolate mofetil in treatment-experienced Subjects (ACTG 5165). Abstract 517, 13th CROI 2006, Denver.

- Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J AIDS* 2002, 31:45-9.
- Markowitz M, Vaida F, Little S, et al. An open-label randomized trial to determine the virologic and immunologic effects of 4-weeks of cyclosporine given in combination with art during acute and early infection. Abstract 698c, 15th CROI 2008, Boston.
- McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:321-7.
- Mildvan D, Bassiakos Y, Zucker ML, et al. Synergy, activity and tolerability of zidovudine and interferon-alpha in patients with symptomatic HIV-1 infection: ACTG 068. *Antivir Ther* 1996; 1: 77-88.
- Miro J, Lopez-Dieguez M, Plana M, et al. Randomized clinical trial with immune-based therapy in patients with primary hiv-1 infection. Abstract 531, 16th CROI 2009, Montréal.
- Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002, 185 (Suppl 2): S115-22.
- Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001, 15:617-20.
- Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* 2000, 14: 273-8.
- Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. *HIV Clin Trials* 2002, 3:17-20.
- Rizzardì GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest* 2002, 109:681-688.
- Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1998, 12: F71-7.
- Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. *Antivir Ther* 1998, 3 (Suppl 4): 65-7.
- Sankatsing SU, Jurriaans S, van Swieten P, et al. Highly active antiretroviral therapy with or without mycophenolate mofetil in treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS* 2004, 18:1925-31.
- Sereti I, Aga E, Spritzler J, et al. rhIL-7 in HIV-1-infected subjects with CD4 T-cell count > 100 cells/ul and viral load < 50,000 copies/ml: results from a randomized, placebo-controlled, double-blinded study (ACTG 5214). Abstract 128, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Sereti I, Imamichi H, Natarajan V, et al. In vivo expansion of CD4+CD45RO-CD25+ T cells expressing foxP3 in IL-2-treated HIV-infected patients. *J Clin Invest* 2005; 115: 1839-1847.
- Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 1738-55.
- Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1999, 180:1064-71.
- Stebbing J, Nelson M, Orkin C, et al. A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). *J Antimicrob Chemother* 2004, 53:501-5.
- Swindells S, Cohen CJ, Berger DS, et al. Abacavir, efavirenz, didanosine, with or without hydroxyurea, in HIV-infected adults failing initial nucleoside/protease inhibitor-containing regimens. *BMC Infect Dis* 2005, 5:23.
- Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Interleukin-2 therapy and CD4+ T cells in HIV-1 infection. *Lancet* 2006, 367:93-5.
- Wallis RS, Kalayjian R, Jacobson JM, et al. A Study of the immunology, virology, and safety of prednisone in hiv-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm-3. *J AIDS* 2003; 32: 281-6.
- Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 29: 368-73.

4. Цели и принципы АРТ

Кристиан Хоффман

Текущие возможности антиретровирусной терапии не позволяют полностью вылечить ВИЧ-инфекцию. Конечная цель ВИЧ-медицины — излечение — в ближайшем будущем недостижима. Как пациентам, так и врачам следует настраиваться на пожизненное лечение. Цель проведения АРТ в 2009–2010 годах должна состоять в том, чтобы продлить жизнь ВИЧ-инфицированного, сохранив ее как можно более полноценной и здоровой. В круговороте текущих обязанностей по ведению ВИЧ-инфицированных пациентов, утопая в море ежемесячных анализов, в том числе определениях количества лимфоцитов CD4, вирусной нагрузки и сывороточных концентраций препаратов, пробах на генотипическую и фенотипическую устойчивость вируса и типировании вируса на тропизм, а также плановых анализах крови и мочи, важно всегда помнить о настоящей цели антиретровирусной терапии. Пациенты и врачи не должны в текущей суете упускать из виду главную цель лечения.

Безусловно, необходимо стремиться повысить количество лимфоцитов CD4 и снизить вирусную нагрузку, но ведь не менее важно сохранить пациенту нормальное самочувствие! Сами больные тоже нередко забывают о главном. Довольно часто в ответ на вопрос «Как вы себя чувствуете?» видишь косою взгляд пациента на бланк с результатом анализа на количество лимфоцитов CD4 и слышишь: «А это я у вас хотел спросить!». Лечение, направленное только на улучшение лабораторных показателей и не уделяющее внимания физическому и психическому благополучию человека, не может оставаться эффективным в течение долгого времени.

Эффективность и неэффективность лечения

Для оценки эффективности и неэффективности лечения можно использовать разные критерии — вирусологические, иммунологические и клинические. Раньше всего судить об эффективности терапии позволяют вирусологические критерии (снижение или повышение вирусной нагрузки). Затем, обычно достаточно скоро, становится понятно, есть ли иммунологический ответ на лечение (по приросту или уменьшению количества лимфоцитов CD4). Изменения клинического состояния происходят намного позже — сначала изменяются лабораторные показатели (в лучшую или худшую сторону), затем самочувствие пациента. Помните, что у пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции клинический ответ на АРТ зачастую незаметен, поскольку пациенты не представляют себе, каким было бы их состояние, если бы они не начали АРТ.

Вирусологическая эффективность и неэффективность лечения

Под вирусологической эффективностью (или достаточным вирусологическим ответом) обычно понимают уменьшение вирусной нагрузки до неопределимой (меньше 50 копий/мл). Вирусологическая эффективность терапии крайне важна, поскольку известно: чем быстрее и значительнее упадет вирусная нагрузка, тем дольше терапия будет эффективной (Kempf, 1998; Powderly, 1999). По данным клинического исследования INCAS, относительный риск неэффективности лечения (в данном исследовании критерием неэффективности лечения было повышение вирусной нагрузки до уровня более 5000 копий/мл) у больных, у которых вирусная нагрузка опускалась до уровня ниже 20 копий/мл, был в 20 раз меньше, чем у больных, у которых вирусная нагрузка никогда не падала ниже 400 копий/мл (Raboud, 1998). Насколько важно это наблюдение сейчас, в эпоху новых высокоэффективных антиретровирусных препаратов, неясно.

В снижении вирусной нагрузки на фоне АРТ можно выделить две стадии (см. раздел 11 «Лабораторный контроль за течением ВИЧ-инфекции», глава 6): быстрого снижения (первые несколько недель) и медленного снижения. Неопределимой она становится через 3–4 месяца, но если изначально вирусная нагрузка была очень высокой, то может потребоваться больше времени. Однако, если и через 6 месяцев терапии вирусная нагрузка сохраняется выше порога определения, обычно говорят о вирусологической неэффективности лечения. О том же свидетельствует и внезапное повышение ранее упавшей вирусной нагрузки, которое должно быть подтверждено результатом повторного исследования через небольшой промежуток времени, обычно через 2 недели. В этом случае необходимо проанализировать факторы, снижающие эф-

фективность терапии, и найти пути их устранения (например, недостаточное соблюдение режима лечения, плохая усвояемость препаратов, резистентность вируса).

Вирусологическая неэффективность лечения становится очевидной достаточно быстро. В связи с этим определять вирусную нагрузку через четыре недели после начала лечения важно не только для спокойствия пациента («меньше вирусов, больше лимфоцитов CD4»), но и для врача. Дело в том, что показатели, определенные на ранних этапах лечения, помогают сделать долгосрочный прогноз в отношении эффективности лечения. Если вирусная нагрузка через четыре недели АРТ превышает 5000 копий/мл, вероятность вирусологической неэффективности весьма высока (Maggiolo, 2000). Если вирусная нагрузка через 4 недели не ниже 500 копий/мл или не снизилась по крайней мере на 1 lg по сравнению с исходным уровнем, вероятность снижения вирусной нагрузки до уровня ниже 500 копий/мл через 24 недели лечения составляет всего 9% (Demeter, 2001). Согласно результатам недавно проведенного исследования, вирусологический ответ можно оценивать уже через 7 дней от начала терапии (Haubrich, 2007). Однако, такой ранний контроль вирусной нагрузки в плазме крови не входит в стандартный протокол лабораторного контроля при ВИЧ-инфекции. Пороговая величина вирусной нагрузки, равная 50 копий/мл, выбрана произвольно. Она отражает чувствительность применяемых сегодня лабораторных методов определения вирусной нагрузки. Действительно ли уровень вирусной нагрузки 60 копий/мл хуже, чем 30 копий/мл, и свидетельствует о недостаточной эффективности лечения, еще предстоит выяснить. При измерении столь низких величин вирусной нагрузки следует помнить о возможных лабораторных погрешностях. Умеренное (до 1000 копий/мл) кратковременное повышение вирусной нагрузки (всплеск), выявленное в одном анализе вирусной нагрузки, часто несущественно (см. ниже). «Всплески» вирусной нагрузки следует отличать от постоянной низкоуровневой вiremии (50–400 копий/мл), которая определяется в нескольких анализах вирусной нагрузки подряд. В этом случае риск формирования резистентности вируса намного выше — в одном исследовании он достигал 43% (Nettlers, 2004).

Термин «неопределимая вирусная нагрузка» означает только то, что данный уровень вирусной нагрузки не превышает величину порога чувствительности метода определения концентрации РНК ВИЧ (сейчас 50 копий/мл) — и больше ничего. Во многих исследованиях было установлено, что репликация ВИЧ и, соответственно, формирование резистентности вируса к лекарственным препаратам происходят и при неопределимой вирусной нагрузке. При вирусной нагрузке 50 копий/мл в 5 литрах крови содержится 250 000 вирусов. Однако еще больше активно размножающихся вирусов находится в лимфоидных органах. Таким образом, теоретически, даже очень низкая определяемая вирусная нагрузка существенно повышает отдаленный риск формирования резистентности вируса к препаратам. Возможно, существует значимая разница между величинами риска возникновения резистентности вируса при вирусной нагрузке 100 копий/мл и 10 копий/мл, но этого мы пока просто не знаем.

К факторам риска вирусологической неэффективности лечения относятся предшествующий прием антиретровирусных препаратов (наличие мутаций резистентности) и недостаточное соблюдение режима приема препаратов (Deeks, 2000). Влияние количества лимфоцитов CD4 и уровня вирусной нагрузки перед началом лечения на прогноз эффективности начальной (первой) схемы терапии пока должным образом не доказано. Связь между этими показателями и эффективностью АРТ во многих когортных исследованиях продемонстрировать не удалось (Cozzi-Lepri, 2001; Phillips, 2001; Le Moing, 2002) (см. раздел 5 «Когда начинать АРТ», глава 6).

По-видимому, вирусологическая неэффективность (или эффективность) терапии может быть обусловлена многими пока неизвестными факторами. В этой области недавно появилось новое направление — фармакогенетические исследования, в которых изучается связь между генетическими особенностями организма и эффективностью отдельных препаратов. Исследователи начали выявлять генетические основы предрасположенности к развитию токсических эффектов антиретровирусных препаратов и генетические факторы, влияющие на вероятность вирусологического ответа на терапию. Например, была обнаружена связь между вероятностью развития реакции гиперчувствительности на абакавир, типом HLA и генетическими полиморфизмами ферментных систем (Naas, 2006). Фармакогенетическое типирование со временем принесет большую пользу ВИЧ-инфицированным, поскольку позволит составлять индивидуальные схемы лечения, наилучшим образом подходящие конкретному пациенту.

Тем не менее, заболеваемость и смертность при ВИЧ-инфекции могут быть существенно сни-

жены даже при определяемой вирусной нагрузке (Mezzaroma, 1999; Deeks, 2000; Grabar, 2000). Даже при недостаточном подавлении репликации ВИЧ количество лимфоцитов CD4 нередко остается стабильным в течение длительного времени. В крупном когортном исследовании было показано, что количество лимфоцитов CD4 не снижается, пока вирусная нагрузка не превышает 10 000 копий/мл или меньше индивидуальной установочной точки по крайней мере на 1,5 lg (примерно в 32 раза) (Lederberger, 2004). Однако с появлением новых групп антиретровирусных препаратов открылось значительно больше возможностей, чем в 1990-е годы. В эпоху энфу-виртида, дарунавира, типранавира, этравирина, маравирока и ралтегравира шансы добиться вирусологического ответа (неопределимой вирусной нагрузки) намного возросли.

Как долго сохраняется вирусологический ответ?

О стойкости вирусологического ответа на АРТ известно мало. До сих пор достаточно распространено убеждение, что ответ на любую схему АРТ ограничен несколькими годами. Оно основано на опыте первых лет применения АРТ. Тогда многие пациенты все еще получали неадекватное лечение или прошли через монотерапию или лечение двумя антиретровирусными препаратами, а потому ВИЧ в их организме уже обладал множественной лекарственной устойчивостью. У таких пациентов вирусологический эффект АРТ часто был недолговечным, ведь в то время зачастую единственной точечной мутацией у вируса было достаточно, чтобы «отправить в нокаут» целую схему АРТ. Сегодня, особенно у ранее не получавших АРТ пациентов, у которых нет мутаций резистентности в популяции вируса, риск неэффективности лечения намного меньше.

Среди тех, кто получает комбинированную АРТ вот уже на протяжении 12–13 лет, у неожиданно большого числа пациентов вирусная нагрузка остается неопределимой. Прежде всего, это пациенты, которых с самого начала лечили правильно (т. е. в соответствии с современными стандартами). Они либо сразу получали комбинацию из трех антиретровирусных препаратов, либо быстро перешли на нее после приема монотерапии или двойной терапии. В одном из немногих долгосрочных исследований проводилось длительное наблюдение за 336 ранее не получавшими АРТ пациентами, у которых через 24 недели лечения первой схемой АРТ вирусная нагрузка была ниже 50 копий/мл (Phillips, 2001). Через 3,3 года риск повышения вирусной нагрузки на первый взгляд казался достаточно высоким — 25,3%. Однако при более пристальном изучении оказалось, что многие участники исследования, у которых был зарегистрирован рост вирусной нагрузки, прервали прием АРТ. Истинная же вирусологическая неэффективность лечения в итоге была зарегистрирована всего у 14 больных, что соответствовало риску 5,2% через 3,3 года. Но главным открытием стало то, что риск вирусологической неэффективности лечения существенно уменьшается со временем.

Это наблюдение подтверждается результатами когортных исследований, которые показали, что частота вирусологической неэффективности лечения по причине резистентности вируса за последние годы существенно снизилась (Lohse, 2005; Lampe, 2006). Улучшаются схемы антиретровирусной терапии и растет квалификация врачей. Как было показано в крупном европейском когортном исследовании, в 1995–1996 годах через 6 месяцев АРТ снижение вирусной нагрузки до уровня 500 копий/мл и ниже происходило только у 58% пациентов, а в 2002–2003 годах доля таких пациентов выросла до 83% (May, 2006). На сегодняшний день в большинстве крупных центров доля пациентов, у которых удается достичь снижения вирусной нагрузки до неопределимого уровня, превышает 80%.

Таким образом, результаты исследований ясно показывают, что при непрерывном антиретровирусном лечении вирусная нагрузка может оставаться неопределимой многие годы — возможно, даже десятилетия.

Указывают ли «всплески» вирусной нагрузки на вирусологическую неэффективность лечения?

«Всплески» — кратковременные и почти всегда небольшие повышения вирусной нагрузки. До и после «всплеска» уровень вирусной нагрузки не должен превышать 50 копий/мл. Поэтому для обнаружения «всплеска» необходимо выполнить не менее трех измерений вирусной нагрузки. «Всплески» вирусной нагрузки обнаруживаются у 20–40% пациентов, получающих АРТ (Sungkanupraph, 2005). Они обычно заставляют волноваться и пациентов, и их лечащих врачей. Указывают ли они на неэффективность лечения?

Хотя уже получены результаты нескольких исследований, в которых не было выявлено зависимости между «всплесками» вирусной нагрузки и риском возникновения неэффективности лечения в течение периода наблюдения средней длительности (Havlir, 2001; Moore, 2002; Sklar, 2002; Mira, 2003; Sungkanupapong, 2005), причины появления «всплесков», по большому счету, пока не исследовались. Связь между всплесками и степенью соблюдения режима терапии была установлена не во всех исследованиях. В то время как в ранних исследованиях такую связь доказать не удалось (Di Mascio, 2003; Miller, 2004), позднее это все же было сделано (Podsadecki, 2007).

Возможно, «всплески» вирусной нагрузки обусловлены иммунологическими механизмами. Складывается впечатление о том, что чем раньше пациент начинает лечение (т. е. чем выше количество лимфоцитов CD4 на момент начала лечения, тем реже наблюдаются «всплески») (Di Mascio, 2003; Di Mascio, 2004; Sungkanupapong, 2005). По-видимому, нет никакой зависимости от применяемой схемы антиретровирусной терапии — в крупном когортном исследовании (Sungkanupapong, 2005) частота «всплесков» на фоне ННИОТ-содержащей схемы АРТ составила 34%, а на фоне ИП-содержащей АРТ — 33%; при этом даже величины прироста вирусной нагрузки были одинаковыми (медианы прироста вирусной нагрузки составили соответственно 140 и 144 копий/мл). В обеих группах частота вирусологической неэффективности за два года наблюдения составила приблизительно 8%. Это исследование позволило сделать один важный вывод: «всплески» вирусной нагрузки не повышают риск неэффективности лечения даже на фоне приема ННИОТ, чего больше всего опасались по причине быстрого возникновения резистентности вируса к ННИОТ. Эти выводы были подтверждены результатами, полученными другой группой исследователей (Martinez, 2005).

Но все-таки, чего следует ждать от «всплесков» вiremии? В начале 2005 года группа исследователей под руководством Боба Сицилиано (Bob Siciliano) решила найти ответ на этот вопрос. В трудозатратное исследование (Nettles, 2005) было включено 10 отважных пациентов, у которых в течение не менее 6 месяцев вирусная нагрузка была менее 50 копий/мл. У этих пациентов в течение 3–4 месяцев каждые 2–3 дня брали кровь на анализы. Чем тщательнее поиски, тем больше находок: за время наблюдения у 9 из 10 пациентов наблюдался по крайней мере один эпизод кратковременного повышения вирусной нагрузки до уровня выше 50 копий/мл. Каждый «всплеск» был умеренным по величине (амплитуде) (медиана составила 79 копий/мл; диапазон 51–201 копий/мл). всплески не были связаны с какими-либо конкретными клиническими данными, низкими уровнями антиретровирусных препаратов в плазме крови или резистентностью вируса. По нашему мнению, «всплески» вирусной нагрузки (до низких, поддающихся измерению уровней) в основном представляют собой биологические или статистические отклонения и не связаны с неэффективностью лечения. По отношению к стабильному (базовому) уровню вирусной нагрузки, по расчетам, соответствующему приблизительно 20 копиям/л, значения измерений распределялись случайным образом. Однако 96% результатов случайных измерений вирусной нагрузки не превышали 200 копий/мл. По-видимому, существует зависимость между величинами всплесков и вирусологической неэффективностью. Это наблюдение было подтверждено результатами другого исследования (Garcia-Gasco, 2008).

Необходимо отметить, что периодические всплески вiremии могут быть также обусловлены другими факторами. При активации иммунной системы на фоне сопутствующих инфекций может увеличиваться количество хронически инфицированных клеток с популяцией резервуаров вируса, в том числе резервуара из латентных клеток. Эти процессы могут приводить к периодическим «всплескам» вирусной нагрузки и низкоуровневой вiremии на фоне АРТ (Jones, 2007). В одном крупном ретроспективном исследовании 26% «всплесков» были связаны с присоединившимися инфекциями (Easterbrook, 2002). В частности, значительный подъем вирусной нагрузки и падение числа лимфоцитов CD4 наблюдаются при сифилисе (Buchacz, 2004). Наконец, временное повышение вирусной нагрузки отмечается после вакцинации (Kolber, 2002). Исходя из полученных на сегодняшний день данных, «всплески» вiremии не требуют немедленной замены схемы АРТ. Однако к выраженным всплескам (>200–500 копий/мл) следует относиться настороженно. Обратите внимание, что «всплески» вiremии следует отличать от периодически возникающих эпизодов низкоуровневой вiremии, при которой риск формирования резистентности вируса намного выше (Gunthard, 1998; Nettles, 2004). «Всплески» вiremии дают повод для обсуждения с пациентом вопросов, связанных с соблюде-

нием режима терапии, что никогда не бывает лишним. Принимал ли пациент все назначенные препараты регулярно или иногда пропускал прием? Точно ли он соблюдал требования к приему препаратов (натошак или во время еды)?

Таким образом, прежде чем менять схему АРТ в связи со «всплеском» вирусной нагрузки, необходимо учесть все перечисленные факторы и нюансы. Каждая новая схема терапии создает новые проблемы. Кроме того, каждое обнаруженное повышение вирусной нагрузки следует обязательно подтверждать результатами повторного определения вирусной нагрузки через короткий промежуток времени. И только после получения подтверждения решать вопрос о замене АРТ.

Иммунологические эффективность и неэффективность лечения

Под иммунологической эффективностью лечения обычно понимают увеличение количества клеток CD4. Более четкого критерия пока не существует. В разных исследованиях критерием иммунологического ответа служит либо прирост количества лимфоцитов CD4 на 50 мкл⁻¹, 100 мкл⁻¹ или 200 мкл⁻¹, либо увеличение количества лимфоцитов CD4 до величины, превышающей 200 мкл⁻¹ или 500 мкл⁻¹. Иммунологическая неэффективность или отсутствие иммунологического ответа — это отсутствие прироста или снижение количества лимфоцитов CD4 на фоне АРТ.

Предсказать, повысится ли содержание лимфоцитов CD4 на фоне АРТ у конкретного пациента сложно, поскольку этот эффект во многом индивидуален. Подобно снижению вирусной нагрузки, в динамике увеличения количества лимфоцитов CD4 можно выделить две стадии. Вслед за обычно стремительным ростом в первые 3–4 месяца наступает период, когда количество лимфоцитов CD4 повышается гораздо медленнее. Как показало проспективное исследование, включавшее около 1000 пациентов, в первые три месяца количество лимфоцитов CD4 возрастает в среднем на 21,2 мкл⁻¹ в месяц (медиана), а затем — только на 5,5 мкл⁻¹ в месяц (Le Moing, 2002). В исследовании EuroSIDA максимальный средний годовой прирост количества лимфоцитов CD4, равный 100 мкл⁻¹, наблюдался в первый год после начала АРТ. Значимый, но меньший годовой прирост количества лимфоцитов CD4 (около 50 мкл⁻¹) отмечался даже спустя пять лет после начала АРТ у пациентов, у которых до начала АРТ количество лимфоцитов CD4 не превышало 500 мкл⁻¹ (Mocroft, 2007).

Ученые до сих пор спорят — продолжается восстановление иммунной системы на протяжении всего периода подавления вирусной нагрузки, или же через 3–4 года достигается некий предел, после которого состояние иммунной системы перестает улучшаться (Smith, 2004; Viard, 2004; Mocroft, 2007). По нашим наблюдениям, возможны оба варианта. Есть пациенты, у которых восстановление иммунной системы продолжается даже спустя 6–8 лет после начала АРТ, и в то же время есть пациенты, у которых количество лимфоцитов CD4 стабилизируется на низком уровне. Чем меньше количество лимфоцитов CD4 перед началом терапии, тем меньше шансов, что оно когда-нибудь вернется к норме (Valdez, 2002; Kaufmann, 2003; Kaufmann, 2005; Robbins, 2009). Иммунная система у многих пациентов полностью не восстанавливается. В швейцарском когортном исследовании только у 39% из 2235 больных, начавших АРТ в 1996–1997 годах, количество лимфоцитов CD4 превысило 500 мкл⁻¹ (Kaufmann, 2003). Однако складывается впечатление, что на основании величины прироста количества лимфоцитов CD4 за первые 3–6 месяцев можно оценить общий потенциал иммунной системы к восстановлению (Kaufmann, 2005). Неблагоприятные последствия низкого количества лимфоцитов CD4 на момент начала АРТ часто сохраняются в течение длительного времени. В одном исследовании было установлено, что у 25% пациентов, у которых на момент начала АРТ количество лимфоцитов CD4 не превышало 200 мкл⁻¹, полного восстановления количества лимфоцитов CD4 не произошло даже спустя 10 лет в остальном успешной АРТ (Kelley, 2009).

Для хорошего иммунологического ответа вовсе не требуется максимальное подавление вирусной нагрузки; иногда количество лимфоцитов CD4 растет даже при частичном снижении вирусной нагрузки (Kaufmann, 1998; Mezzagoma, 1999; Ledergerber, 2004). Величина исходной вирусной нагрузки тоже не играет большой роли, а вот ее уменьшение на фоне терапии действительно важно (Deeks, 2002; Ledergerber, 2004). Учитывая то, что на эффективность терапии, равно как и на индивидуальную способность к восстановлению иммунной системы влияют множество не связанных с АРТ факторов (см. ниже), представляется нецелесообразным судить об эффек-

тивности АРТ по восстановлению количества лимфоцитов CD4. Для оценки эффективности конкретных схем АРТ больше подходит вирусологический ответ. После возвращения количества лимфоцитов CD4 к нормальным значениям и снижения вирусной нагрузки до неопределимого уровня существенное ухудшение этих показателей маловероятно (Phillips, 2002). У таких пациентов не требуется частый и регулярный контроль иммунологических показателей.

Дискордантный ответ

В ситуациях, когда не получается достичь всех поставленных целей лечения — клинического, иммунологического и вирусологического ответов — говорят о дискордантном ответе на лечение. У некоторых пациентов хороший вирусологический ответ на сопровождается иммунологическим, и у них несмотря на неопределимый уровень вирусной нагрузки количество лимфоцитов CD4 остается крайне низким (Piketty, 1998; Grabar, 2000; Moore, 2005; Tan, 2007). Бывает и наоборот, когда на фоне АРТ наблюдается великолепный иммунологический ответ с существенным приростом лимфоцитов CD4, но при этом вирусная нагрузка остается определенной. Показатели частоты таких дискордантных ответов на терапию представлены в таблице 6.4.1.

Таблица 6.4.1. Показатели частоты ответов на лечение по данным проспективных когортных исследований*

Ответ на АРТ	Grabar, 2000 n = 2236	Moore, 2005 n = 1527	Tan, 2007 n = 404
Вирусологический и иммунологический	48%	56%	71%
Дискордантный: только иммунологический	19%	12%	16%
Дискордантный: только вирусологический	17%	15%	9%
Неэффективность АРТ	16%	17%	5%

* Иммунологический ответ: увеличение количества лимфоцитов CD4 более чем на 50 мкл⁻¹ через 6 месяцев (Grabar, 2000) или не менее чем на 100 мкл⁻¹ за весь период наблюдения (Moore, 2005; Tan, 2007). Вирусологический ответ: стойкое снижение до уровня <50 копий/мл (Tan, 2007), <500 копий/мл (Moore, 2005) или <1000 копий/мл (Grabar, 2000).

В число факторов риска иммунологической неэффективности лечения на фоне хорошего вирусологического ответа входят низкое содержание лимфоцитов CD4 перед началом АРТ, а также исходно невысокая вирусная нагрузка (Florence, 2003; Kaufmann, 2005; Moore, 2005; Wolbers, 2007; Kelley, 2009). Кроме того, определенную роль может играть возраст. У пожилых пациентов иммунологический ответ зачастую менее выражен, чем вирусологический. Возможно, это связано в первую очередь с дистрофическими изменениями тимуса (Lederman, 2000; Grabar, 2004). Результаты множества разных исследований показывают, что вероятность иммунологической неэффективности лечения растет с возрастом и с прогрессирующим уменьшением размеров тимуса (по данным КТ) (Goetz, 2001; Marimoutou, 2001; Piketty, 2001; Teixeira, 2001; Viard, 2001; Wolbers, 2007). Кроме того, меньший прирост количества лимфоцитов CD4 отмечается у потребителей инъекционных наркотиков (Dragstedt, 2004). В когортном исследовании SWISS более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 отмечался у женщин (Wolbers, 2007).

Причиной отсутствия иммунологического ответа на фоне хорошей супрессии репликации вируса также может быть сопутствующая терапия препаратами, угнетающими иммунную систему или кроветворение, например, ганцикловиром, котримоксазолом или азатиоприном. У нас были пациенты, у которых прирост количества лимфоцитов CD4 не превысил 50 мкл⁻¹ за более чем 10 лет вирусологически эффективного лечения. Кроме того, на иммунологический ответ влияют аутоиммунные заболевания (болезнь Крона, системная красная волчанка) и цирроз печени.

Появились некоторые данные, указывающие на неблагоприятное влияние определенных схем АРТ на восстановление иммунной системы. В частности, существенное уменьшение количества лимфоцитов CD4 наблюдалось у пациентов с неопределимой вирусной нагрузкой после перехода на упрощенную схему TDF+ddI +NVP (Negredo, 2004). Причина такого снижения количества лимфоцитов CD4 неясна, однако вполне вероятно, что пагубную роль играет взаимодействие между диданозином и тенофовином. По возможности эту комбинацию применять не следует, по крайней мере в качестве начальной схемы АРТ. В двух других исследованиях было

установлено, что при использовании комбинаций ABC+3ТС или TDF+FTC наблюдается значительно больший прирост количества лимфоцитов CD4, чем на фоне применения комбинации AZT+3ТС (третьим препаратом во всех схемах был эфавиренз), в то время как по силе вирусологического ответа эти схемы не различались. Возможно, это связано с тем, что зидовудин подавляет кроветворение (DeJesus, 2004; Pozniak, 2006).

В швейцарском когортном исследовании у пациентов, получавших AZT-содержащую схему АРТ, через два года прирост лимфоцитов CD4 был на 60 клеток меньше, чем у пациентов, не получавших AZT (Huttner, 2007). Пока неясно, следует ли при недостаточном иммунологическом ответе переводить пациента на схему АРТ, не содержащую AZT, или же лучше назначить ему препарат новой группы, например, блокатор рецепторов CCR5 (который, по данным исследований, позволяет добиться большего прироста количества лимфоцитов CD4, чем большинство других препаратов). Сейчас проводятся исследования, результаты которых помогут прояснить этот вопрос, особенно в отношении маравирока. До получения результатов следует помнить о том, что любая замена терапии всегда сопровождается небольшим риском неэффективности лечения, формирования резистентности и появления новых побочных эффектов.

Появились сообщения о том, что функцию тимуса и, соответственно, восстановление количества лимфоцитов CD4 можно успешно стимулировать гормоном роста (Tesselaar, 2008; Napolitano, 2008). Однако такой подход пока относится к экспериментальным и не рекомендован для применения в клинической практике. Есть ли клиническая польза от более высокого количества лимфоцитов CD4, пока неясно. Однако пример с интерлейкином-2 (см. раздел «Иммуно-терапия» в главе 6), когда было обнаружено, что увеличение количества лимфоцитов CD4 не оказывает влияния на частоту оппортунистических инфекций, свидетельствует о необходимости осторожного подхода к этому вопросу.

Практические советы по снижению вирусной нагрузки и повышению количества лимфоцитов CD4

- Вирусная нагрузка – наиболее важный показатель для контроля эффективности проводимого лечения.
- По возможности, определяйте вирусную нагрузку одним и тем же методом (в одной и той же лаборатории). Помните, что результаты определения вирусной нагрузки в одном и том же образце крови, полученные с помощью разных тест-систем, могут отличаться на 0,5 lg (в три раза).
- Вирусологический эффект следует оценивать через месяц после начала АРТ или изменения схемы АРТ.
- Вирусная нагрузка должна стать ниже 50 копий/мл через 3–4 месяца лечения (в случае изначально высокой вирусной нагрузки — не позднее чем через 6 месяцев). Если этого не произошло, ищите причину!
- Чем существеннее снизилась вирусная нагрузка, тем дольше лечение будет эффективным.
- Кратковременное незначительное повышение вирусной нагрузки («всплеск») часто проходит без последствий, но при наличии «всплесков» необходимо чаще определять вирусную нагрузку (например, повторять анализ через 4–6 недель после каждого «всплеска»).
- Чем старше пациент, тем выше вероятность дискордантного результата (снижения вирусной нагрузки в сочетании с незначительным увеличением количества лимфоцитов CD4).
- По сравнению с вирусной нагрузкой, содержание лимфоцитов CD4 (то есть иммунологический ответ на лечение) хуже поддается коррекции.
- Вероятно, количество лимфоцитов CD4 является лучшим прогностическим фактором риска наступления стадии СПИДа.
- Когда содержание лимфоцитов CD4 достаточно велико, контрольные анализы можно проводить реже. Имейте в виду, что чем выше количество лимфоцитов CD4, тем в большей степени могут колебаться результаты контрольных иммунологических анализов, что может стать поводом как для необоснованной радости, так и для необоснованных переживаний.

Клинические эффективность и неэффективность лечения

Клинический успех лечения зависит от вирусологического и иммунологического ответов на проводимое лечение. Оценить клинический результат у конкретного пациента не всегда просто. Прежде всего, невозможно узнать, каким было бы состояние пациента, если бы не было начато лечение. Самочувствие пациента с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции от лечения не улучшается, поэтому найти доводы в пользу необходимости лечения, дающего побочные эффекты, снижающие качество жизни (по крайней мере, на некоторое время), бывает достаточно трудно.

Почти всегда клинический успех лечения оценивается как отсутствие неблагоприятного исхода (СПИД-индикаторных заболеваний, смерти), однако показателем клинической успешности АРТ, очевидно, следует считать и уменьшение выраженности общих симптомов. Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции определяется как вирусологическим ответом, так и, практически в равной степени, иммунологическим ответом на лечение. Степень вирусологического ответа чрезвычайно важна. По данным швейцарского когортного исследования, через 30 месяцев заболели СПИДом или умерли 6,6% больных со стойко неопределимой вирусной нагрузкой. Частота неблагоприятного исхода при неполном вирусологическом ответе на лечение оказалась выше: среди больных, у которых вирусная нагрузка вновь возросла, она составила 9,0%, а среди тех, у кого она ни разу не опускалась ниже порога определения — 20,1% (Ledergerber, 1999). Важность полного и стойкого вирусологического ответа для клинической успешности лечения была показана и в других когортных исследованиях (Thiebaud, 2000; Lohse, 2006).

Таблица 6.4.2. Риск прогрессирования ВИЧ-инфекции в зависимости от иммунологического и вирусологического ответов на лечение (соответствующие определения даны в сноске к таблице 6.4.1). В скобках указан 95% доверительный интервал

	Grabar, 2000	Piketty, 2001	Moore, 2005
Исходное количество лимфоцитов CD4 (медиана)	150	73	180–250
Ответ на АРТ			
Вирусологический и иммунологический	1	1	1
Только иммунологический	1,6 (1,0–2,5)	6,5 (1,2–35,8)	1,9 (1,1–3,0)
Только вирусологический	2,0 (1,3–3,1)	9,7 (1,6–58,4)	2,5 (1,5–4,0)
Неэффективность АРТ	3,4 (2,3–5,0)	51,0 (11,3–229,8)	3,5 (2,3–5,3)

Клинические исходы для оценки успешности лечения: прогрессирование до стадии СПИДа или смерть (Grabar, 2000; Piketty, 2001), смерть (Moore, 2005).

Под клинической неэффективностью лечения обычно понимают появление СПИД-индикаторных заболеваний или наступление смерти. В то же время, возникновение СПИД-индикаторного заболевания не всегда свидетельствует о клинической неэффективности лечения. Это в первую очередь относится к воспалительному синдрому восстановления иммунной системы (ВСВИС), когда в первые недели после начала антиретровирусной терапии обостряется течение ранее существовавшей в организме латентной инфекции, которая до этого момента ничем себя не проявляла (см. часть 3 «СПИД»).

Таблица 6.4.3. Причины смерти ВИЧ-инфицированных во Франции (Lewden, 2008)

	2000 (n=964)	2005 (n=1042)
Заболевания, включенные в диагностические критерии СПИДа	47%	36%
Злокачественные новообразования, не включенные в диагностические критерии СПИДа	11%	17%
Заболевания печени	13%	15%
Сердечно-сосудистые заболевания	7%	8%
Суицид	4%	5%

С другой стороны, тяжелые побочные эффекты антиретровирусных препаратов, которые способны существенно ухудшить состояние больного и даже привести к его смерти, тоже следует рассматривать как клиническую неэффективность лечения. К счастью, такие случаи — редкость. Необходимо отметить, что ухудшение состояния больного может быть вызвано совсем иными причинами. Сегодня многие тяжелые, угрожающие жизни состояния, развивающиеся у ВИЧ-инфицированных больных на фоне АРТ, не связаны ни с лечением, ни со СПИДом (Reisler, 2003). В таблице 6.4.3 перечислены причины смерти ВИЧ-инфицированных во Франции в 2000 и в 2005 годах (Lewden, 2008). Согласно этим данным, только треть ВИЧ-инфицированных умирает от СПИДа. Увеличивается вклад болезней печени и сердечно-сосудистых заболеваний в структуру смертности.

Чего можно добиться сегодня?

Каждый врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции, может рассказать о случаях из своей практики, когда с помощью АРТ удавалось добиваться впечатляющих результатов (см. пример ниже, в таблице 6.4.3). На многих территориях заболеваемость СПИДом снизилась в 10 и более раз (Mocroft, 2000). Некоторые заболевания, связанные с глубоким иммунодефицитом, сегодня стали редкостью. Например, теперь нечасто встретишь цитомегаловирусный ретинит или инфекцию, вызываемую *Mycobacterium avium-intracellulare*. В странах Запада СПИД развивается в основном у ВИЧ-инфицированных, которые не получали АРТ — в силу того, что они не знали о том, что инфицированы, или долгое время гнали от себя мысли об этом. Эти ВИЧ-инфицированные, поздно обращающиеся за помощью, составляют основную долю больных СПИДом. У пациентов, находящихся на диспансерном учете в специализированных центрах, СПИД сейчас встречается крайне редко.

Смертность от ВИЧ-инфекции продолжает уменьшаться (Mocroft, 2002). По данным когортного исследования EuroSIDA, риск наступления стадии СПИДа и смерти от него в 1998–2000 годах был уже вдвое меньше, чем в 1996–1997 годах (Mocroft, 2003). Согласно результатам крупного датского исследования, медиана ожидаемой продолжительности жизни для молодого человека после обнаружения у него ВИЧ-инфекции сейчас, в позднюю эпоху ВААРТ, составляет уже более 35 лет (Lohse, 2007).

Таблица 6.4.4. Случай из практики (женщина, 41 год), демонстрирующий успехи в лечении благодаря АРТ*

		Кол-во лимфоцитов CD4 (мкл ⁻¹)	Вирусная нагрузка (копий/мл)
Февраль 1995 г.	AZT+ddC	23 (4%)	Нет данных
Ноябрь 1996 г.	СПИД: токсоплазмоз, инфекция, вызванная <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , кандидозный эзофагит	12 (1%)	815 000
Февраль 1997 г.	d4T+3TC+SQV	35 (8%)	500
Июнь 1997 г.	ВААРТ прекращена из-за полинейропатии		
Июль 1997 г.	AZT+3TC+IDV	17 (4%)	141 000
Март 1998 г.	То же	147 (22%)	<50
Март 1999 г.	AZT+3TC+IDV/r+NVP	558 (24%)	100
Март 2000 г.	То же	942 (31%)	<50
Апрель 2005 г.	AZT+3TC+LPV/r+NVP	744 (30%)	130
Январь 2008 г.	То же	701 (34%)	<50

* Несмотря на тяжелый иммунодефицит и наличие нескольких СПИД-индикаторных заболеваний в начале лечения, у пациентки удалось добиться прекрасного иммунологического ответа на терапию. В настоящее время исчезла необходимость в профилактике оппортунистических инфекций (токсоплазмоза, пневмоцистной пневмонии, а также инфекции, вызываемой *Mycobacterium avium-intracellulare*).

Данных проспективных контролируемых испытаний, подтверждающих значимую клиническую эффективность АРТ, пока относительно мало, поскольку рандомизированных исследований с применением клинических критериев (конечных точек) проведено совсем немного (Hammer, 1997; Cameron, 1998; Stellbrink, 2000).

Результаты, полученные в этих исследованиях, благодаря их дизайну, стали основанием для лицензирования ИП. В одном многоцентровом исследовании 1090 пациентам с поздними стадиями ВИЧ-инфекции к текущей схеме лечения добавляли ритонавир (в жидкой лекарственной форме) или плацебо. Вероятность СПИДа и смерти через 29 недель в группе получавших ритонавир составила 21,9%, а в группе принимавших плацебо оказалась выше почти вдвое — 37,5% (Cameron, 1998).

В современных условиях изучать эффективность монотерапии или терапии двумя антиретровирусными средствами неприемлемо с этической точки зрения, а частота случаев неблагоприятного исхода ВИЧ-инфекции сегодня, к счастью, стала крайне низкой. В связи с этим любое исследование, в котором преимущества одной схемы АРТ над другой будут оцениваться по частоте неблагоприятных исходов, потребует очень много времени. Кроме того, с учетом крайне малой вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции, в такие исследования потребуются включать огромное количество пациентов. Со временем подобные исследования будут проводиться все реже (Raffi, 2001). Одним из нескольких исследований, в которых удалось доказать благоприятное влияние АРТ на клинические конечные точки, было исследование SMART (см. раздел о прерывании АРТ).

Именно поэтому для демонстрации клинической пользы АРТ используются данные крупных когортных исследований, таких как EuroSIDA, швейцарского когортного исследования и американского исследования HOPS (см. таблицу 6.4.5). В швейцарском когортном исследовании было установлено, что эффект АРТ со временем возрастает — после более чем двух лет приема АРТ риск прогрессирования заболевания составляет всего 4% от величины риска прогрессирования без АРТ (Sterne, 2005). Однако множественные когортные исследования (включавшие более 20 000 пациентов) показали, что за последние несколько лет не произошло ожидаемого дальнейшего снижения показателей частоты наступления стадии СПИДа и смертности. В 2003 году риск наступления СПИДа был все так же равен приблизительно 6%, как и в 1997 году. Повидимому, многие пациенты просто начинают получать АРТ слишком поздно. За последние несколько лет почти у половины ВИЧ-инфицированных на момент начала терапии количество лимфоцитов CD4 не превышало 200 мкл⁻¹ (May, 2006).

АРТ по-разному влияет на риск развития СПИД-индикаторных заболеваний. Наиболее выражено снижение частоты вирусных оппортунистических инфекций, в то время как частота грибковых инфекций уменьшается в меньшей степени (D'Arminio, 2005).

Таблица 6.4.5. Снижение заболеваемости и смертности по данным крупных когортных исследований

	Территория (n)	Категория пациентов (период наблюдения)	Смертность (/100 пациенто-лет)	Заболеваемость* (/100 пациенто-лет)
Palella, 1998	США (1255)	кол-во лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹ (январь 1994 г. – июнь 1997 г.)	29,4 → 8,8	21,9 → 3,7*
Ledergerber, 1999	Швейцария (2410)	Сравнивались данные на момент 6 месяцев до начала ВААРТ и на момент 3 месяцев после начала ВААРТ (сентябрь 1995 г. – декабрь 1997 г.)	Нет данных	15,1 → 7,7
Mocroft, 2000	Европа (7331)	Все ВИЧ-инфицированные (1994–1998)	Нет данных	30,7 → 2,5
Mocroft, 2002	Европа (8556)	Все ВИЧ-инфицированные (1994–2001)	15,6 → 2,7	Нет данных
D'Arminio, 2005	По всему миру (12574)	Сравнивались данные на момент 3 месяцев после начала ВААРТ и на момент 3 лет после начала ВААРТ	Нет данных	12,9 → 1,3

* Инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция.

Если рассматривать оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования, то ВААРТ одинаково сильно повлияла как на их течение, так и на частоту возникновения. Такие болезни, как криптоспоридиоз и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, стали излечимы, а саркома Капоши на фоне ВААРТ часто проходит без специфического лечения. После увеличения содержания лимфоцитов CD4 до определенного уровня потребность в профилактике пневмоцистной пневмонии, инфекции, вызываемой *Mycobacterium avium-intracel-*

lulare, токсоплазмоза и цитомегаловирусной инфекции, как правило, исчезает. Все эти результаты лечения подробно обсуждаются в соответствующих главах.

Цель лечения — полное уничтожение (элиминация) вируса

В главе о целях терапии обязательно нужно обсуждать возможности полного излечения. Излечение станет возможным только при условии, что мы будем стремиться к этому. Достижения в области АРТ за последние двадцать лет позволили у многих пациентов полностью контролировать течение заболевания в течение десятилетий. Сейчас многие клиницисты разделяют мнение о том, что полное излечение от ВИЧ-инфекции становится главной целью, к которой нужно стремиться.

Случай с пациентом из Берлина, о котором писали в 2008 году, указывает на то, что выздоровление в принципе возможно, хотя бы теоретически. У этого ВИЧ-инфицированного пациента был острый миелолейкоз, по поводу которого ему была сделана пересадка аллогенных стволовых клеток. Донор стволовых клеток оказался гомозиготным по делеции 32 пар оснований гена CCR5. После процедуры пересадки стволовых клеток вирусная нагрузка у этого пациента, которая раньше была очень высокой, в течение более двух лет оставалась ниже порога определения без антиретровирусного лечения (Ньттер, 2009). Вирус не определялся не только в крови, но и в биоптатах лимфатических узлов и слизистой оболочки кишечника. Истерика, устроенная СМИ после публикации описания данного клинического случая, возродила среди пациентов веру в возможность исцеления, и в течение нескольких недель клиницисты были вынуждены заниматься весьма неприятным делом — развеивать у пациентов появившиеся надежды на выздоровление. Аллогенная пересадка стволовых клеток не только сложная технически и дорогостоящая процедура, но также сопровождается высоким риском (смертность до 30%), что делает этот подход мало применимым в клинической практике, хотя и интересным с точки зрения науки. Нельзя с полной уверенностью утверждать, что берлинский пациент полностью вылечился от ВИЧ-инфекции, и ему не потребуются АРТ в дальнейшем, однако этот случай вселяет надежду, что в будущем все-таки будет найден способ излечения от ВИЧ-инфекции.

Что понимается под «выздоровлением» от ВИЧ-инфекции?

Важный вопрос — нужна ли для выздоровления от ВИЧ-инфекции полная элиминация вируса из организма. Иными словами, нужно ли добиваться устранения всех вирусных частиц ВИЧ из организма? «Выздоровление» может также означать, что организм способен справляться с инфекцией самостоятельно, без лекарственных препаратов. Примером тому может служить герпетическая инфекция, когда в организме человека пожизненно присутствует небольшое количество вирусных частиц.

У некоторых пациентов эта цель уже достигнута. Их называют «элитными контроллерами»; несколько таких человек можно найти среди пациентов любого крупного центра по лечению ВИЧ-инфекции. У них в течение многих лет сохраняется нормальное количество лимфоцитов CD4, и, что еще более впечатляет, вирусная нагрузка остается ниже порога определения несмотря на отсутствие АРТ (см. таблицу 6.4.6).

Таблица 6.4.6. Описание клинического случая «элитного контроллера» (пациента с длительным непрогрессирующим течением ВИЧ-инфекции)

Дата	АРТ	Кол-во лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	РНК ВИЧ, копий/мл
Апрель 2003 г.	Острая ВИЧ-инфекция (сероконверсия)	203 (8%)	> 1 миллиона
Апрель 2003 г.	Начало АРТ (AZT+3ТС+IDV/r)	412 (12%)	> 1 миллиона
Январь 2004 г.	АРТ прекращена через 8 месяцев	838 (52%)	<50
Июнь 2004 г.		467 (46%)	<25
Май 2005 г.		1288 (51%)	44
Январь 2007 г.	Три года без АРТ	841 (44%)	<25

Примечание: Польза от назначения АРТ во время острой инфекции пока не установлена. Подобное благоприятное течение инфекции также наблюдается у некоторых пациентов, не получавших АРТ во время острой инфекции.

У таких пациентов вирусные частицы ВИЧ в очень небольшом количестве можно обнаружить либо в крови, используя ультрачувствительные методики, либо в лимфоузлах. Дефект корцепторов есть не у всех «элитных контроллеров». Однако, что же тогда делает ВИЧ-специфический иммунный ответ у таких пациентов столь эффективным? Что вызывает столь выраженное снижение жизнеспособности вируса? Есть ли объяснения этому феномену на генетическом уровне? Это только часть вопросов, на которые пытаются найти ответы многие ведущие группы исследователей.

Проблема, связанная с латентными резервуарами

На данный момент элиминация вируса, то есть полное уничтожение ВИЧ в организме, невозможно. Основная причина связана с формированием сохраняющихся пожизненно резервуаров ВИЧ из ВИЧ-инфицированных латентных клеток (Saksena, 2003). Даже спустя годы успешного подавления репликации ВИЧ транскрипция вируса продолжается (Finzi, 1999; Furtado, 1999; Zhang, 1999; Sharkey, 2000). Латентно инфицированные клетки находятся прежде всего в крови, но присутствуют также и в лимфатических узлах, и в сперме (Lafeuillade, 2001; Nunnari, 2002). Репликация вируса также продолжается в клетках желудочно-кишечного тракта, даже при отсутствии определяемой концентрации вируса в крови.

Сколько же времени нужно для устранения всех латентно инфицированных клеток? В одном недавнем исследовании с участием 62 пациентов, у которых в течение 7 лет на фоне АРТ вирусная нагрузка не определялась, было установлено, что период полужизни «спящих» лимфоцитов, латентно зараженных ВИЧ, составляет 44,2 месяца (Siliciano, 2003). Было подсчитано, что для устранения всех этих лимфоцитов потребовалось бы 73,4 года. Даже в жестко отобранной группе пациентов, у которых в течение по крайней мере трех лет на фоне стабильной АРТ не наблюдалось ни одного скачка вирусной нагрузки и в целом количество пораженных лимфоцитов уменьшалось несколько быстрее, чем у прочих больных, для полного устранения резервуаров ВИЧ потребовалось бы 51,2 года. На сегодняшний день во многих исследованиях изучаются возможности воздействия на латентные резервуары с помощью новых препаратов, таких как ингибиторы интегразы или ингибиторы проникновения. В пользу этого подхода свидетельствуют результаты другого исследования с участием ранее не получавших АРТ пациентов, в котором уровень виремии в плазме крови на фоне приема ралтегравир-содержащей схемы АРТ снижался до неопределимого намного быстрее, чем на фоне приема эфавиренз-содержащей схемы АРТ (Murray, 2007). В другом исследовании с участием ранее получавших АРТ пациентов было доказано, что ралтегравир оказывает более выраженный эффект в отношении снижения уровня провирусной ДНК по сравнению с другими препаратами (Arponen, 2008). Однако, есть сомнения в том, что этот эффект в той же степени относится к латентным резервуарам ВИЧ. Пока не удалось доказать пользу от усиления текущей схемы лечения ралтегравиром (Ghandi, 2009; Jones, 2009; Luna, 2009). На сегодняшний день некоторые клиницисты считают, что полная элиминация вируса на фоне терапии антиретровирусными препаратами стандартных групп невозможна (Shen, 2008; Siliciano, 2009).

Латентные резервуары ВИЧ представляют собой весьма неоднородную популяцию клеток, стабильность которой, возможно, даже не зависит от остаточной репликации ВИЧ. Таким образом, даже полного подавления репликации вируса недостаточно, чтобы полностью устранить его из организма (Strain, 2004). На латентные резервуары пытались воздействовать разными препаратами (ИЛ-2, гидроксимочевина, моноклональные антитела к CD8), однако ни одна попытка не была успешной (Kulkosky, 2002; Pomerantz, 2002). Летом 2005 года появились результаты пилотного исследования вальпроевой кислоты, которые привлекли большое внимание. Этот противосудорожный препарат, представляющий собой ингибитор деацетилазы гистонов, по-видимому, обладает способностью устранять ВИЧ из покоящихся Т-лимфоцитов (Lehrman, 2005). У трех из четырех ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне приема вальпроевой кислоты существенно уменьшилось количество инфицированных покоящихся Т-лимфоцитов, и их период полужизни уменьшился до 2–3 месяцев — результат, который значительно отличался от полученного в других исследованиях (Siliciano, 2003). Результаты последующих исследований заставили усомниться в этом эффекте вальпроевой кислоты (Steel, 2006; Siliciano, 2007).

Латентно инфицированные клетки отличаются от неинфицированных клеток мельчайшими признаками, которые невозможно уловить методами, доступными в большинстве клиник. Кроме того, эти признаки неспецифичны. Устранить латентные резервуары или уничтожить всех инфицированных клеток памяти без недопустимо высоких токсичных побочных эффектов пока не удастся. Извлечение генома ВИЧ из инфицированных клеток с помощью особых рибонуклеаз получилось выполнить в лабораторных условиях, однако предстоит еще долгий путь до внедрения этого метода в клиническую практику (Sakar, 2007). Кроме того, предстоит выяснить, какую пользу принесет добавление антиретровирусных препаратов новых групп или препаратов для иммунотерапии к стандартным, классическим схемам АРТ. Учитывая крайне сложное строение иммунной системы, а также то, что ученые только в начале пути к пониманию всех ее функций и механизмов, решения проблемы латентных резервуаров не следует ожидать в ближайшем будущем.

Литература

- Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. *AIDS Rev* 2006; 8: 88-97.
- Arponen S, Benito J, Lozano S, et al. More pronounced effect of integrase inhibitor raltegravir on proviral DNA reduction than other antiretroviral drugs in patients achieving undetectable viremia. Abstract 796, 15th CROI 2008, Boston.
- Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004, 18:2075-2079.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998, 351:543-9.
- Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001, 15:983-90.
- d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005, 165:416-23.
- Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002, 16: 201-7.
- Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000, 30 Suppl 2: S177-84.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39:1038-46.
- Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 954-64.
- Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Dynamics of intermittent viremia during highly active antiretroviral therapy in patients who initiate therapy during chronic versus acute and early HIV type 1 infection. *J Virol* 2004, 78:10566-73.
- Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003; 77:12165-72.
- Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, et al. predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: A EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2004, 190:148-55.
- Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002; 16:1521-7.
- Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999, 5: 512-7.
- Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med* 2003;4:255-62.
- Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340:1614-22.
- Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:699-704.
- Gandhi R, Bosch R, Aga E, et al. No evidence for decay in the latent reservoir in HIV-infected patients receiving intensive enfuvirtide-containing ART. Abstract 424, 16th CROI 2009 Montréal.
- Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspooles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. *AIDS* 2001, 15:1576-9.
- Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.
- Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med* 2000, 133: 401-10.
- Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998, 72:2422-8.
- Haas D. Human genetic variability and HIV treatment response. *Current HIV/AIDS Reports* 2006, 3:53-58.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997, 337:725-33.
- Haubrich R, Riddler S, Ribaud H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of PI-, NNRTI-, and NRTI-sparing regimens for first line therapy of HIV-1 infection: ACTG 5160s. Abstract 137, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Havilr DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001, 286:171-9.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
- Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, Weber R, Opravil M. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS* 2007;21:939-46.
- Jones J, MacMahon D, Wiegand A, et al. No decrease in residual viremia during raltegravir intensification in patients on standard ART. Abstract 423b, 16th CROI 2009 Montréal.

- Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J AIDS* 2007;45:483-93.
- Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1998, 351:723-4.
- Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microl in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:361-72.
- Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163:2187-95.
- Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009, 48:787-94.
- Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998, 12: F9-14.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42.
- Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. *J Infect Dis* 2002, 186:1403-11.
- Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006; 166: 521-8.
- Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002, 16:21-9.
- Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80.
- Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6.
- Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353: 863-8.
- Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004, 364:51-62.
- Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42.
- Lehrman G, Hogue IB, Palmer S, et al. Depletion of latent HIV-1 infection in vivo: a proof-of-concept study. *Lancet* 2005, 366: 549-55.
- Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The «Mortalité 2000 and 2005» surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS* 2008, 48:590-8.
- Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146: 87-95.
- Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006;42:136-44.
- Lohse N, Obel N, Kronborg G, et al. Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals. *AIDS* 2005, 19:815-22.
- Luna MM, Llibre J, Larrousse M, et al. Immune activation markers during raltegravir intensification of a HAART regimen in subjects with persistent HIV-1 viral suppression. Abstract 574, 16th CROI 2009 Montréal.
- Maggiolo F, Migliorino M, Piralì A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J AIDS* 2000, 25:36-43.
- Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *JAIDS* 2001, 27:161-7.
- Martinez V, Marcelin AG, Morini JP, et al. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS* 2005;19:1065-1069.
- May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-8.
- Mezzaroma J, Carlesimo M, Pinter E, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. *Clin Infect Dis* 1999, 29:1423-30.
- Miller LG, Golin CE, Liu H, et al. No evidence of an association between transient HIV viremia («Blips») and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. *J Infect Dis* 2004, 189:1487-96.
- Mira JA, Macias J, Nogales C, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther* 2002, 7:251-6.
- Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002, 16:1663-71.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-6.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362:22-9.
- Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007;370:407-13.
- Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? *AIDS* 2002, 16:615-8.
- Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 288-93.
- Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007;21:2315-21.
- Napolitano LA, Schmidt D, Gotway MB, et al. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults. *J Clin Invest* 2008;
- Negredo E, Molto J, Munoz-Moreno JA, et al. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004, 9:335-42.
- Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005, 293:817-29.
- Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1030-7.

- Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998, 338:853-60.
- Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS* 2001, 15: 2379-84.
- Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001, 286:2560-7.
- Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1073-5.
- Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998, 12:745-50.
- Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis* 2001, 183:1328-35.
- Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *JID* 2007;196:1773-8.
- Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 91-7.
- Porter K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes over time in the risk of death following HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *Abstract 14, 15th CROI* 2008, Boston.
- Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS* 1999, 13:1873-80.
- Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J AIDS* 2006; 43: 535-40.
- Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998, 12: 1619-24.
- Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001, 2:330-5.
- Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J AIDS* 2003; 34: 379-86.
- Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76.
- Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis* 2009, 48:350-61.
- Saksena NK, Potter SJ. Reservoirs of HIV-1 in vivo: implications for antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2003; 5:3-18.
- Sarkar I, Hauber I, Hauber J, Buchholz F. HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science* 2007;316:1912-5. Abstract: Sharkey ME, Teo I, Greenough T, et al. Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on HAART. *Nat Med* 2000, 6: 76-81.
- Shen L, Peterson S, Sedaghat AR, et al. Dose-response curve slope sets class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. *Nat Med* 2008, 14:762-6.
- Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature Med* 2003;9:727-728.
- Siliciano JD, Lai J, Callender M, et al. Stability of the latent reservoir for HIV-1 in patients receiving valproic acid. *J Infect Dis* 2007;195:833-6.
- Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. *Abstract 16, 16th CROI* 2009 Montréal.
- Skar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002, 16:2035-41.
- Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004, 190:1860-8.
- Smith K, Aga E, Bosch RJ, Valdez H, et al. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004, 18:1953-6.
- Steel A, Clark S, Teo I, et al. No change to HIV-1 latency with valproate therapy. *AIDS* 2006; 20: 1681-2.
- Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.
- Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005, 366:378-84.
- Strain MC, Gunthard HF, Havlir DV, et al. Heterogeneous clearance rates of long-lived lymphocytes infected with HIV: intrinsic stability predicts lifelong persistence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100:4819-24.
- Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, et al. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis*, 41:1326-32.
- Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS* 2001, 15:1749-56.
- Tesselaar K, Miedema F. Growth hormone resurrects adult human thymus during HIV-1 infection. *J Clin Invest* 2008;
- Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 2000, 14:971-8.
- Valdez H, Connick E, Smith KY, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *AIDS* 2002, 16:1859-66.
- Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004, 18:45-9.
- Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4.
- Wolbers M, Battegay M, Hirschel B, et al. Predictors for CD4 cell count increase for patients with sustained viral load suppression within 1 year after starting cART: The Swiss HIV cohort study. *Abstract 518, 14th CROI* 2007, Los Angeles.
- Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999, 340: 1605-13.

5. Когда начинать АРТ

Кристиан Хоффман

«Это самый важный вопрос в лечении ВИЧ-инфекции» (А. Фаучи)

Решение о начале антиретровирусной терапии принимают на основании результатов оценки клинического состояния пациента, количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки. Это три основных фактора, определяющих либо необходимость немедленного начала АРТ, либо возможность отложить ее. На первый взгляд, все предельно просто: чем меньше лимфоцитов CD4 и чем больше вирусная нагрузка, тем выше риск наступления стадии СПИДа (Mellors, 1997; Lyles, 2000) и тем быстрее требуется начать лечение.

Однако пока специалистам не удастся прийти к единому мнению по поводу оптимального срока начала терапии. Риск наступления стадии СПИДа следует соотносить с риском отдаленных токсических эффектов и риском формирования резистентности вируса. В таблице 6.5.1 обобщены показания к началу АРТ, взятые из текущих клинических стандартов США, Европы и Германии.

Таблица 6.5.1. Показания к началу АРТ из клинических стандартов разных стран

Клиническая стадия ВИЧ-инфекции	Кол-во лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Начало АРТ...
CDC: B+C	Любое значение	«рекомендуется» (DHHS, GA, EACS)
CDC: A	<200	«рекомендуется» (DHHS, GA, EACS)
CDC: A	200–350	«рекомендуется, но данные в пользу этого решения менее убедительны, чем в отношении пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹ » (DHSS) «в целом рекомендуется (консенсус), при процентном содержании лимфоцитов CD4 <10% настоятельно рекомендуется» (GA) «рекомендуется» (EACS)
CDC: A	>350	«возможно у некоторых пациентов, особенно при высокой вирусной нагрузке или при быстром снижении количества лимфоцитов CD4 (более чем на 120 мкл ⁻¹ в год)» (DHHS) «оправдано у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <500 мкл ⁻¹ ; при количестве лимфоцитов CD4 >500 мкл ⁻¹ АРТ следует отложить» (GA) «можно начать АРТ, если вирусная нагрузка >100 000 копий/мл, если количество лимфоцитов CD4 снижается более чем на 50–100 мкл ⁻¹ в год, или если пациент старше 55 лет, или если есть сопутствующий гепатит С; при количестве лимфоцитов CD4 >500 мкл ⁻¹ АРТ следует отложить» (EACS)

DHHS: Рекомендации по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и подростков Министерства здравоохранения и социальных служб США, редакция от 3 ноября 2008 года. <http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentGL.pdf>

GA: Германско-австрийские рекомендации по антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции, сентябрь 2008 года. <http://www.daignet.de>

EACS: Рекомендации по клиническому ведению и лечению ВИЧ-инфицированных взрослых в Европе, составленные Европейским клиническим обществом по борьбе со СПИДом. Октябрь 2008 года. <http://www.eacs.eu>

Непрерывно пересматриваются даже практические подходы к назначению терапии. В Европе медиана количества лимфоцитов CD4 на момент начала АРТ в первые годы этого десятилетия составляла всего 200 мкл⁻¹ по сравнению с величиной 270 мкл⁻¹ в 1998 году (May, 2006). Однако в последние годы маятник качнулся в другую сторону. С появлением новых препаратов с более сильным антиретровирусным действием и в то же самое время с лучшей переносимостью появилась стойкая тенденция к более раннему началу АРТ.

По крайней мере, во всех международных клинических стандартах содержится рекомендация о необходимости начала АРТ всем пациентам с симптоматическим течением ВИЧ-инфекции, а также всем пациентам с количеством лимфоцитов менее 200 мкл⁻¹. В большинстве клинических стандартов, начиная с 2007 (или 2008) года в качестве порогового значения количества лимфоцитов CD4 была принята величина 350 мкл⁻¹. Отныне всем пациентам с количеством

лимфоцитов CD4 ниже 350 мкл⁻¹ рекомендуется начинать АРТ. В условиях недостатка данных рандомизированных исследований при составлении рекомендаций экспертам приходится опираться на данные когортных исследований, результаты метаанализов и результаты анализа крупных баз данных. Полученные таким образом данные не столь надежны, поскольку не учитывают таких важных моментов, как соблюдение режима лечения и анамнез антиретровирусной терапии, и охватывают крайне разнородные категории пациентов.

К клиническим рекомендациям (или клиническим стандартам) следует относиться только как к справочному материалу, но не как к непреложным истинам. Решения должны приниматься индивидуально для каждого конкретного пациента, несмотря на то, что некоторые медицинские страховые компании пытаются использовать клинические стандарты в своих интересах. Иногда АРТ можно начать раньше, чем указано в рекомендациях, в других случаях ее можно — и даже нужно — отложить. И, наконец, немаловажно, чтобы пациент был готов начать АРТ. Лечащему врачу следует прежде всего опираться на свои знания, практический опыт и интуицию.

Как определить риск прогрессирования ВИЧ-инфекции у конкретного пациента?

В таблице 6.5.2 перечислены вероятности наступления стадии СПИДа в течение ближайших 6 месяцев, полученные при анализе собранных до наступления эпохи ВААРТ данных о 3326 пациентах (Phillips, 2004). Диапазон индивидуального риска прогрессирования ВИЧ-инфекции, определенный на основании всего лишь трех факторов (количества лимфоцитов CD4, вирусной нагрузки и возраста) крайне широк: от 0 до почти 50%. Это показывает, насколько важны количество лимфоцитов CD4 и вирусная нагрузка для определения индивидуального риска прогрессирования ВИЧ-инфекции и показаний к лечению.

Таблица 6.5.2. Вероятность наступления стадии СПИДа в течение ближайших 6 месяцев в зависимости от возраста, вирусной нагрузки и количества лимфоцитов CD4 (по данным, собранным в эпоху до начала ВААРТ)

Кол-во лимфоцитов CD4	100 мкл ⁻¹	200 мкл ⁻¹	350 мкл ⁻¹
35 лет			
Вирусная нагрузка 10 000 копий/мл	5,3	2,0	1,1
Вирусная нагрузка 100 000 копий/мл	10,6	4,1	2,3
55 лет			
Вирусная нагрузка 10 000 копий/мл	10,7	4,6	1,8
Вирусная нагрузка 100 000 копий/мл	20,5	9,2	3,6

Источник: Phillips A, CASCADE Collaboration. AIDS 2004, 18:51–8

Но даже после начала АРТ риск прогрессирования ВИЧ-инфекции или смерти может варьировать в значительной степени. В таблице 6.5.3 приведены величины рисков возникновения нового включенного в критерии СПИДа заболевания или наступления смерти после начала АРТ для различных возрастных групп. Эти величины были получены при анализе данных 12 когортных исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, включавших в общей сложности более 20 000 пациентов, которые начали получать АРТ в промежутке между 1995 и 2003 годами (May, 2007). Необходимо отметить, что эти данные применимы только к пациентам с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции, не вводящим наркотики внутривенно. У пациентов в стадии СПИДа и относящихся к категории ПИН риски прогрессирования ВИЧ-инфекции намного выше. С другой стороны, возможно, что величины рисков в этой таблице несколько завышены, ввиду появления новых, более эффективных комбинаций антиретровирусных препаратов. Кроме того, не учитывалась возможность прерываний АРТ (при расчете этих величин считалось, что после начала АРТ все пациенты получали ее непрерывно). Это обстоятельство также могло привести к некоторому завышению риска прогрессирования ВИЧ-инфекции. Таким образом, значения, приведенные в таблице 6.5.3, представляют собой только грубую оценку и должны интерпретироваться с осторожностью. Однако их можно использовать в качестве доводов в беседах с пациентами. С другой стороны, не следует пугать пациентов статистическими данными.

В когортных исследованиях не учитываются индивидуальные изменения показателей на фоне АРТ. Примером может служить анализ данных 13 когортных исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, включавших в общей сложности 9 323 ранее не получавших антиретровирусные препараты взрослых пациентов, которые начали получать АРТ не менее чем тремя препаратами. При этом была установлена четкая зависимость между показателями количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки через 6 месяцев после начала АРТ (но не показателями до начала АРТ!) и риском прогрессирования ВИЧ-инфекции (Chene, 2003).

Таблица 6.5.3. Вероятность (%) возникновения нового включенного в критерии СПИДа заболевания или наступления смерти к концу первого года (к концу первых пяти лет) после начала АРТ. Данные применимы только к пациентам, у которых не было СПИД-индикаторных заболеваний и которые не относятся к ПИН

	CD4 <25 мкл ⁻¹	CD4 25–49 мкл ⁻¹	CD4 50–99 мкл ⁻¹	CD4 100–199 мкл ⁻¹	CD4 200–350 мкл ⁻¹	CD4 >350 мкл ⁻¹
16–29 лет						
ВН <100 000	10 (19)	8 (17)	7 (16)	5 (11)	2 (7)	2 (6)
ВН >100 000	12 (23)	10 (21)	9 (19)	6 (13)	3 (8)	2 (7)
30–39 лет						
ВН <100 000	12 (22)	10 (19)	8 (18)	5 (12)	3 (8)	2 (6)
ВН >100 000	14 (26)	12 (23)	10 (22)	6 (15)	3 (10)	2 (8)
40–49 лет						
ВН <100 000	13 (25)	11 (22)	10 (20)	6 (14)	3 (9)	2 (7)
ВН >100 000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4 (11)	3 (9)
>50 лет						
ВН <100 000	16 (29)	13 (26)	12 (24)	7 (17)	4 (11)	3 (9)
ВН >100 000	19 (35)	16 (31)	14 (29)	9 (21)	5 (13)	3 (11)

Источник: <http://www.art-cohort-collaboration.org>

Оценить индивидуальную величину риска для пациента, ранее не получавшего АРТ, можно на сайте <http://www.art-cohort-collaboration.org> (May, 2007). Требуется всего несколько параметров. Кроме того, можно рассчитать риск на основании показателей через 6 месяцев после начала АРТ.

Практический опыт

Даже когда показания к АРТ очевидны, необходимо определить степень готовности пациента к началу терапии. Начать АРТ легко, а вот соблюдать режим приема препаратов изо дня в день, месяц за месяцем очень непросто. Часто решение о начале АРТ бывает преждевременным. Обычно неразумно назначать пациенту антиретровирусное лечение сразу, на первом приеме. Сначала необходимо получить общее представление о пациенте, попытаться что-то узнать о его образе жизни и мотивации — зачем он обратился к врачу и каковы его ожидания.

Иногда пациенты слишком близко к сердцу принимают любые изменения в своем состоянии или лабораторных анализах или полагаются на мнение окружающих. Нельзя считать показанием к началу АРТ ни однократный низкий результат определения количества лимфоцитов CD4, ни продолжительный грипп, из-за которого кажется, будто иммунитет ослаблен («Со мной такого никогда не случалось!»), ни весенний авитаминоз, ни новые данные исследований, ни вдохновляющие публикации в прессе («Я столько читал о новых ингибиторах проникновения!»), ни начало терапии партнером пациента. Зачастую очень сложно объяснить пациентам — представителям других культур, что не каждый ВИЧ-инфицированный нуждается в немедленной антиретровирусной терапии.

С другой стороны, необходимо учитывать желание пациента начать терапию. В ситуации, когда хорошо информированный пациент после обстоятельной беседы выражает желание и готовность начать терапию, ее не следует откладывать, даже если по результатам лабораторных анализов показаний к терапии еще нет. Для многих пациентов лечение играет роль психологиче-

ской поддержки. Не все могут спать спокойно, зная, что в их организме каждый день образуются сотни миллионов новых вирусов и разрушается огромное количество полезных лимфоцитов-хелперов.

Однако, если пациент собирается в отпуск, лучше отложить начало терапии, поскольку в первое время необходимо обеспечить наблюдение за пациентом, отслеживая ответ на терапию и побочные эффекты антиретровирусных препаратов. Бывает, что сами пациенты находят один повод за другим (проблемы на работе, экзамены, смена работы и так далее), чтобы оттянуть начало лечения. Многие пациенты боятся СПИДа, но иногда не меньше боятся начала АРТ («Таблетки — это начало конца!»). Иногда страх перед АРТ необъясним, а иногда просто связан с неверным представлением о ней и ее последствиях — пациенту важно объяснить, что с началом АРТ ему не придется каждый день лежать под капельницей или уйти с работы! Каждому пациенту необходимо рассказывать об АРТ с самой первой встречи. Кроме того, полезно как можно раньше установить и обговорить с пациентом индивидуальные показания к началу терапии (результаты лабораторных анализов), чтобы момент начала терапии был ожидаем. По нашему опыту, при таком подходе пациенты в большей степени настраиваются на начало терапии.

Практические советы по началу АРТ

При количестве лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹ или при наличии заболевания, входящего в диагностические критерии СПИДа

- Начать АРТ немедленно. Не ждать окончания острой фазы лечения оппортунистического заболевания.
- Найти время для того, чтобы познакомиться с пациентом и узнать о нем больше (почему лечение так долго откладывалось?), провести диагностическое обследование, провести полноценное консультирование и начать лечение ВИЧ-инфекции в сочетании с профилактикой ОИ по показаниям.
- При количестве лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹
- Можно потратить больше времени на получение информации о пациенте и планирование дальнейшей тактики лечения.
- Начинать разговор об АРТ практически сразу, чтобы пациент знал, чего следует ожидать.
- Поговорить о том, что беспокоит пациента в связи с началом АРТ, развеять страхи и опасения, если они беспочвенны.
- Уважать желание пациента начать терапию и выяснить причины, побудившие его обратиться за АРТ именно сейчас.
- Определить пороговые значения лабораторных показателей, при достижении которых будет начата АРТ.
- Не начинать терапию накануне череды праздничных дней, отпуска или важного события в жизни пациента, однако не позволять пациенту постоянно оттягивать начало терапии.
- Принимать во внимание не только абсолютное количество лимфоцитов CD4, но и другие факторы (см. таблицу ниже).
- Отслеживать возможности включения пациента в клинические исследования.

Основное правило: не жалеть времени на подготовку пациента к началу АРТ. Хорошо информированный пациент лучше соблюдает режим лечения. Мы готовим пациента к началу АРТ на протяжении нескольких встреч. Из этого правила есть два исключения: острая ВИЧ-инфекция (см. главу 5 «Острая стадия ВИЧ-1-инфекции») и тяжелый иммунодефицит. Однако даже при большинстве СПИД-индикаторных заболеваний зачастую предпочтительнее справиться с острым состоянием до начала АРТ, поскольку одновременное лечение пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза или цитомегаловирусной инфекции ограничивает выбор схемы АРТ. У пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции и очень низким количеством лимфоцитов CD4 разумнее начать с профилактики пневмоцистной пневмонии. В течение следующих нескольких дней следует провести обследование (рентгенографию, УЗИ, фундоскопию и т. д.) и убедиться в готовности пациента начать АРТ. Вернулся ли пациент в клинику? Достаточно ли он настроен на начало АРТ?

Пожилым пациентам (>50 лет) мы начинаем АРТ раньше. С возрастом способность иммунной системы к восстановлению существенно снижается (Ledermann, 2002; Grabar, 2004). Еще важнее то, что риск возникновения оппортунистических инфекций зависит не только от вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4, но и от возраста (Phillips, 2004). Это подтверждается и результатами упомянутого выше исследования CASCADE (табл. 5.2): для того, чтобы риск наступления стадии СПИДа в течение ближайших 6 месяцев составлял приблизительно 10%, у пациента 25 лет должно быть количество лимфоцитов CD4 100 мкл⁻¹ и вирусная нагрузка 100 000 копий/мл, в то время как у пациента 55 лет такой риск СПИДа появляется при количестве лимфоцитов CD4 150 мкл⁻¹ и уровне вирусной нагрузки всего 30 000 копий/мл! В таблице 6.5.3 показано стойкое увеличение риска прогрессирования заболевания с возрастом.

В рекомендациях EACS впервые было предложено учитывать возраст при принятии решения о начале АРТ. Например, согласно EACS, пациентам старше 55 лет следует предлагать лечение уже при количестве лимфоцитов CD4 350–500 мкл⁻¹.

Кроме того, важно учитывать не только абсолютное количество лимфоцитов CD4, но и их процентное содержание. В частности, когда количество лимфоцитов CD4 высокое и состояние иммунной системы расценивается как хорошее, процентное содержание лимфоцитов CD4 — наиболее важный прогностический критерий для определения риска наступления стадии СПИДа. В одном исследовании риск прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ возрастал приблизительно в четыре раза, если их процентное содержание опускалось ниже 17% (Hulgan, 2005).

Наконец, не следует забывать, что в основном обсуждение сводится к определению «минимальных цифр», поскольку показатель количества лимфоцитов CD4 используется в качестве сурrogатного маркера (косвенного показателя), заменяющего клинические результаты (исходы). Он лишь приблизительно позволяет судить о клиническом состоянии пациента. Да, следует признать, что он достаточно хорошо отражает клинику заболевания, и количество лимфоцитов CD4 считается одним из лучших косвенных показателей в медицине, но все-таки нельзя опираться только на него. Необходимо учитывать также индивидуальные факторы и обстоятельства.

Симптоматическая ВИЧ-инфекция

На сегодняшний день все эксперты пришли к единому мнению о том, что АРТ показана всем пациентам с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции. Это относится в первую очередь к пациентам с ВИЧ-инфекцией в стадии С (СПИД), но также и в стадии В (клинические проявления, но не СПИД) по классификации ВОЗ. В большинстве случаев это указание не вызывает сомнений, однако все же рекомендуется оценивать ситуацию индивидуально. Для того чтобы не допустить разночтений, поясним: любая оппортунистическая инфекция, свидетельствующая о тяжелом иммунодефиците (цитомегаловирусная инфекция, инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*, токсоплазмоз или пневмоцистная пневмония), любая СПИД-индикаторная злокачественная опухоль, а также лимфогранулематоз (не относится к СПИД-индикаторным заболеваниям) служит показанием к антиретровирусной терапии, особенно в отсутствие специфического лечения (как в случае прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии). Во всех этих случаях безотлагательное начало максимально эффективной АРТ — единственно возможный вариант лечения.

В то же время опоясывающий лишай (критерий стадии В) может возникать даже при небольшом иммунодефиците и его не следует расценивать как признак резкого ухудшения состояния иммунной системы. Другие причины могут быть и у тромбоцитопении, и у общих симптомов. Еще более яркий пример — туберкулез, который, хотя и отнесен к СПИД-индикаторным заболеваниям и, казалось бы, должен являться обязательным показанием к срочному началу АРТ, не всегда бывает оппортунистической инфекцией. Туберкулез нередко развивается при умеренном иммунодефиците и даже в его отсутствие. По нашему опыту, при туберкулезе у больного с нормальным количеством лимфоцитов CD4 АРТ разумнее отложить (см. таблицу 6.5.4). Возможность отложить антиретровирусную терапию при туберкулезе легких оговаривается, в частности, в английских рекомендациях по антиретровирусной терапии (<http://www.bhiva.org>).

С другой стороны, некоторые распространенные и неопасные заболевания, такие как кандидозный стоматит или волосатая лейкоплакия полости рта, однозначно указывают на поражение иммунной системы и нередко служат предвестниками тяжелых заболеваний. В подобных слу-

чаях рекомендуется предлагать пациентам начать АРТ даже при относительно стабильном числе лимфоцитов CD4. То же самое относится к общим симптомам или когнитивным нарушениям. Внезапное нарушение концентрации внимания или появление забывчивости в отсутствие других причин могут быть первыми проявлениями когнитивного дефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Нейropsychологические нарушения наблюдаются уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, порой в отсутствие каких-либо других клинических проявлений (McArthur, 2005) — в таких случаях необходимо очень тщательно рассмотреть вопрос о возможном начале АРТ.

Таблица 6.5.4. Случай из практики: буквальное следование рекомендациям по началу АРТ могло обернуться десятью годами ненужной терапии

		CD4 (%)	Вирусная нагрузка
Май 1995 г.	Туберкулез легких (=СПИД)	330 (27)	Нет данных
Февраль 1996 г.	Окончание противотуберкулезной терапии. АРТ настоятельно рекомендована. Пациент отказался	437 (29)	Нет данных
Октябрь 1997 г.	АРТ настоятельно рекомендована. Пациент отказался	402 (33)	29 500
Октябрь 1999 г.	АРТ настоятельно рекомендована. Пациент отказался	393 (29)	13 500
Октябрь 2000 г.	АРТ рекомендована. Пациент отказался	520 (30)	12 500
Июнь 2002 г.	Врач не видит необходимости начинать АРТ	521 (29)	7 440
Октябрь 2004 г.	АРТ изредка обсуждается...	391 (26)	15 300
Ноябрь 2007 г.	По новым клиническим стандартам рекомендуется начать АРТ — согласятся ли с этим пациент и его лечащий врач?	316 (25)	14 500

Насколько быстро должен клиницист начинать АРТ пациентам с остро развившимся заболеванием, включенным в диагностические критерии СПИДа? Вероятно, очень быстро. До сегодняшнего дня врачи чаще начинали лечение СПИД-индикаторного заболевания, и только через несколько недель назначали АРТ. При таком подходе исключаются побочные эффекты, связанные с одновременным приемом антиретровирусных препаратов и препаратов для лечения оппортунистической инфекции. Результаты первого крупного рандомизированного исследования в этой области заставили врачей пересмотреть свои взгляды (Zolora, 2008). В исследовании АСТG А5164 было включено 283 пациента с острой ОИ (у 63% была пневмоцистная пневмония, туберкулез был исключен), которые случайным образом были разделены на две группы: пациентам одной группы немедленно начали АРТ, а пациентам другой группы АРТ начали только после завершения курса лечения ОИ. В группе, в которой АРТ начинали как можно скорее, медиана срока назначения АРТ составила 12 дней после начала терапии ОИ, в то время как во второй группе АРТ начали только по прошествии 45 дней после начала лечения ОИ. Несмотря на достаточно небольшую разницу в сроках (меньше 5 недель), результаты, полученные через 48 недель, показали значимые различия между этими двумя группами. В группе, где АРТ была начата без промедления, была существенно ниже смертность, и меньше новых случаев СПИД-индикаторных заболеваний. Кроме того, количество лимфоцитов CD4 увеличивалось быстрее и интенсивнее. Риск необходимости изменения схемы АРТ был несколько выше, чего нельзя было сказать о риске тяжелых заболеваний, количестве дней стационарного лечения и риске развития ВСВИС. Исследователи пришли к заключению, что у пациентов с острой ОИ (по крайней мере, пневмоцистной пневмонией) при условии отсутствия противопоказаний лучше начинать АРТ немедленно.

Бессимптомная ВИЧ-инфекция + количество лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹

К сожалению, многие пациенты обращаются за медицинской помощью на очень поздней стадии заболевания. По данным швейцарского когортного исследования, примерно у трети пациентов, впервые обратившихся за помощью, количество лимфоцитов CD4 не превышает 200 мкл⁻¹, а у 10% пациентов количество лимфоцитов CD4 меньше 50 мкл⁻¹ (Wolbers, 2008). Как и у пациентов с симптоматическим течением ВИЧ-инфекции, у этих пациентов есть абсолютное показание к началу АРТ, поскольку количество лимфоцитов CD4, равное 200 мкл⁻¹ — тот рубеж, после которого задать дальнейшего ухудшения функции иммунной системы нельзя, поскольку, чем дольше сохраняется столь глубокий иммунодефицит, тем больше возрастает риск серьезных осложнений (Mellors, 1997; May, 2007). У пациентов с высокой вирусной нагрузкой,

у которых количество лимфоцитов CD4 недавно опустилось до 200 мкл⁻¹, риск наступления СПИДа в ближайшие 6 месяцев превышает 10% (Phillips, 2004). Поэтому желательно не дожидаться такого состояния, а начинать терапию раньше. Уже первое проявление стадии СПИДа может оказаться плохо поддающимся лечению заболеванием. ПМЛ или ЦМВ-ретинит могут причинить необратимый вред здоровью пациента. Риск наступления стадии СПИДа остается ощутимо повышенным даже после начала антиретровирусной терапии (см. таблицу 6.5.3). Анализ совокупных данных о не получающих АРТ пациентах из трех европейских крупных когортных исследований выявил 8,3 новых случая СПИД-индикаторных заболеваний на 100 пациенто-лет у пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹, в то время как у пациентов с исходным количеством лимфоцитов CD4 не менее 350 мкл⁻¹ этот показатель составил всего 1,8 на 100 пациенто-лет. Смертность была тоже несколько повышена (2,9 и 0,7 на 100 пациенто-лет соответственно) (Phillips, 2001). Во многих других когортных исследованиях также была установлена стойкая зависимость между количеством лимфоцитов CD4 и риском наступления стадии СПИДа или смерти (Cozzi-Lepri, 2001; Kaplan, 2003; Palella, 2003). Чем меньше количество CD4, тем выше риск наступления стадии СПИДа или смерти за период наблюдения (May, 2007). Высокие риски сохраняются в течение 6 лет (возможно, дольше) после начала АРТ у пациентов с особо низким количеством лимфоцитов CD4 (меньше 25 мкл⁻¹) (ART Cohort Collaboration, 2007).

Бессимптомная ВИЧ-инфекция + количество лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹

Практически во всех клинических стандартах пациентам из этой категории рекомендуется начинать АРТ. Даже учитывая отсутствие результатов рандомизированных исследований и относительно низкий риск инфекций, у таких пациентов нельзя исключить риск наступления стадии СПИДа со временем. Нет причин полагать, что пациент в безопасности. Мы наблюдали случаи развития саркомы Капоши, ПМЛ и лимфомы у пациентов с количеством лимфоцитов 200–350 мкл⁻¹. Использование калькулятора риска наступления СПИДа, о котором уже говорилось выше (May, 2007) позволяет грубо оценить индивидуальный риск. После начала АРТ у 45-летнего пациента с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции, количеством лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹ и вирусной нагрузкой менее 100 000 копий/мл риск смерти от СПИДа составляет 3,1% через год и 8,7% через 5 лет. Если у того же пациента на момент начала АРТ количество лимфоцитов CD4 превышает 350 мкл⁻¹, то риск уменьшается до 2,0% и 7,3% соответственно. Если рассматривать 50-летнего пациента с вирусной нагрузкой свыше 100 000 копий/мл, то при количестве лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹ пятилетний риск смерти от СПИДа составляет 13,1%, а при количестве >350 мкл⁻¹ — 11,0%.

Такое уменьшение риска (всего на 1–2 %) на первый взгляд может показаться незначительным. Однако в эпоху антиретровирусных схем с хорошей переносимостью такой риск развития СПИДа или даже смерти от ОИ имеет значение. Есть ли смысл подвергать пациентов, у которых нет абсолютных показаний к срочному назначению АРТ, риску наступления стадии СПИДа ради незначительно лучшего качества жизни без АРТ? В какой степени один, два или даже три года без антиретровирусной терапии сыграют роль в уменьшении общего долговременного токсического действия антиретровирусных препаратов, которые пациент впоследствии будет принимать в течение двадцати или тридцати лет? В крупном исследовании SMART, целью которого было установление оптимальной стратегии лечения ВИЧ-инфицированных, 6000 пациентов были случайным образом распределены в группы продолжения или прерывания терапии (АРТ прерывалась только пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 превышало 350 мкл⁻¹ и возобновлялась снова при снижении количества лимфоцитов CD4 до уровня ниже 250 мкл⁻¹). Результаты этого исследования предоставили некоторые доводы в пользу раннего начала АРТ. Дизайн исследования позволял включать в него пациентов, ранее не получавших АРТ, и пациентов, у которых был перерыв в приеме АРТ. При анализе этой подгруппы (478 пациентов) было установлено увеличение риска наступления стадии СПИДа и/или смерти в группе пациентов, которые начали АРТ при количестве лимфоцитов, превышающем 250 мкл⁻¹ (Emery, 2007). Риск прочих тяжелых осложнений, не связанных напрямую со СПИДом, был также повышен.

Бессимптомная ВИЧ-инфекция + количество лимфоцитов CD4 больше 350 мкл⁻¹

Во многих клинических стандартах рекомендуется принимать за пороговое значение количество лимфоцитов CD4, равное 350 мкл⁻¹, и откладывать начало терапии при количестве лим-

фоцитов выше этого уровня. Однако даже при таком количестве лимфоцитов CD4, по-видимому, сохраняется риск наступления стадии СПИДа и смерти. В крупном британском когортном исследовании (>30 000 пациенто-лет) риск у не получающих АРТ пациентов с количеством лимфоцитов CD4 350–499 мкл⁻¹ составил 24,9 на 1000 пациенто-лет, у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 500–649 мкл⁻¹ — 15,4 на 1000 пациенто-лет, а у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >650 мкл⁻¹ — 9,6 на 1000 пациенто-лет.

Результаты американского когортного исследования HOPS подтвердили увеличение продолжительности жизни у пациентов, начавших АРТ при количестве лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ (Palella, 2003). В этом исследовании также анализировались данные пациентов, которые начинали АРТ еще с монотерапии или терапии двумя антиретровирусными препаратами. Возможно, разница не была бы доказана, если бы в анализ были включены только пациенты, получающие современные схемы терапии. Кроме того, риск смерти был низким. Согласно новым результатам анализа данных этого когортного исследования (Lichtenstein, 2006), риск смерти составляет 15,9 на 100 пациенто-лет при количестве лимфоцитов CD4 200–349 мкл⁻¹, 11,5 на 100 пациенто-лет при количестве лимфоцитов CD4 350–500 мкл⁻¹, и 7,5 на 1000 пациенто-лет при количестве лимфоцитов CD4 более 500 мкл⁻¹.

В новом американском исследовании изучались данные 17 517 пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции, которые начали АРТ в промежутке с 1996 по 2005 год (Kitahata, 2009). В результате сложного и дорогостоящего анализа данных было установлено, что у пациентов, начавших АРТ после снижения количества лимфоцитов CD4 до уровня ниже 350 мкл⁻¹ (или ниже 500 мкл⁻¹), выше относительный риск смерти, равный 1,69 (1,94), по сравнению с пациентами, которым АРТ была начата при количестве лимфоцитов CD4 351–500 мкл⁻¹ (>500 мкл⁻¹).

В других исследованиях не было выявлено пользы от начала терапии при количестве лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ (Sterling, 2003). Такие же результаты были получены и в исследовании «ART cohort collaboration» («Объединенное когортное исследование АРТ»), в котором оценивались данные 20 000 пациентов из 15 когортных исследований (в основном европейских), которые начали АРТ после 1997. Пользы от начала АРТ при количестве лимфоцитов CD4 >450 мкл⁻¹ выявлено не было (Sterne, 2009).

Что следует принять во внимание даже при хорошем уровне лимфоцитов CD4?

- Есть ли отчетливая динамика снижения абсолютного количества лимфоцитов CD4? Как быстро оно снижается? Всегда обращайтесь внимание на относительные показатели (процентное содержание), определяйте отношение CD4/CD8.
- Поскольку количество лимфоцитов CD4 — достаточно переменный показатель, его обязательно следует проверить еще раз до начала терапии.
- Насколько высока вирусная нагрузка, не противоречат ли друг другу лабораторные показатели? Резкое снижение количества лимфоцитов CD4 редко происходит на фоне вирусной нагрузки <10 000 копий/мл.
- Какое количество лимфоцитов CD4 было у пациента раньше? У пациента, у которого количество лимфоцитов CD4 стабильно держалось на уровне 1000 мкл⁻¹ и вдруг резко упало до 350 мкл⁻¹, вероятно, произошло большее повреждение иммунной системы, чем у пациента, у которого количество лимфоцитов CD4 снизилось с 450 до 350 мкл⁻¹.
- Готов ли пациент начать терапию? Насколько хорошо он информирован? В какой степени он будет соблюдать режим лечения? Если он не хочет начинать терапию или тревожится по поводу предстоящей терапии, нужно потратить больше времени на его подготовку.
- Сколько пациенту лет? Способность иммунной системы к восстановлению с возрастом снижается. Чем старше пациент, тем раньше нужно начинать АРТ.
- Есть ли симптомы, которые пациент не замечает или о которых не считает нужным рассказывать врачу? Проводите регулярные медицинские осмотры! Волосатая лейкоплакия слизистой рта, молочница, микозы и т. д.
- Снижение количества лимфоцитов CD4 на 50–100 мкл⁻¹ в год — недопустимо много. Не медлите с началом АРТ у таких пациентов.

Напрашивается весьма провокационный вопрос: неужели раннее начало терапии приносит пользу только в США, но не в Европе? Или причина таких различий в результатах кроется в методологических ошибках проведения когортного анализа и статистических искажениях? Было бы интересно продолжить дискуссию на эту тему. Сейчас назрела острая необходимость в проведении широкомасштабного (по всему миру) рандомизированного исследования для оценки оптимального срока начала терапии у пациентов с хорошими показателями количества лимфоцитов CD4. После успеха исследования SMART (см. раздел 10 «Когда прекращать АРТ», глава 6) такое исследование вполне осуществимо. Начиная с 2009 года, 3000 пациентов с количеством лимфоцитов CD4 более 500 мкл⁻¹ со всего мира будут включены в так называемое исследование START. Половина пациентов начнет АРТ немедленно, в то время как другая половина начнет АРТ только после снижения количества лимфоцитов CD4 ниже 350 мкл⁻¹ или после появления клинических симптомов. Мы с нетерпением ждем результатов этого исследования.

Очень важно, чтобы все пациенты с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции несмотря на хорошие лабораторные показатели регулярно проходили обследования. Врачу необходимо не только следить за динамикой абсолютного количества лимфоцитов CD4, но также уделять внимание и другим факторам, перечисленным в таблице выше.

Течение ВИЧ-инфекции после начала АРТ

Вопрос об оптимальном сроке начала терапии важен не только потому, что он касается риска наступления стадии СПИДа и смерти, но и по другим причинам. Много раз на основании данных крупных когортных исследований предпринимались попытки доказать, что от срока начала АРТ зависят вирусологический и иммунологический ответ на терапию. Действительно ли у тех, кто обратился за помощью на поздней стадии ВИЧ-инфекции, будет хуже ответ на АРТ?

Влияют ли исходно низкий уровень лимфоцитов CD4 и высокая вирусная нагрузка на вирусологическую эффективность лечения?

На первый взгляд, результаты когортных исследований неоднократно подтверждали, что вирусологический эффект лечения ниже, если исходный уровень лимфоцитов CD4 был низким, а вирусная нагрузка — высокой (Miller, 1999; Chaisson, 2000; Yamashita, 2001; Palella, 2003; Wood 2005). Метаанализ данных 30 проспективных исследований показал, что исходное количество лимфоцитов CD4 является важным фактором, определяющим степень снижения вирусной нагрузки на фоне АРТ (Skowron, 2001). Казалось бы, все предельно ясно: чем выше вирусная нагрузка и меньше количество лимфоцитов CD4, тем в меньшей степени будет выражен вирусологический ответ на АРТ. Однако сторонники раннего начала АРТ, часто ссылающиеся на эти данные, забывают о трех очень важных моментах.

Во-первых, упомянутые выводы не подтвердились в крупных когортных исследованиях, в которых участвовали *только* пациенты, ранее не получавшие антиретровирусные препараты (Cozzi-Lepri, 2001; Phillips, 2001; Le Moing, 2002). Во многих исследованиях, на которые ссылаются сторонники раннего начала терапии, участвовали пациенты, получавшие раньше НИОТ, и поэтому вирусологический ответ на АРТ мог быть хуже именно вследствие ранее проводившейся монотерапии НИОТ или терапии двумя НИОТ. Предшествующий прием НИОТ представляет собой фактор риска вирусологической неэффективности АРТ, как было показано во многих когортных исследованиях (Chaisson, 2000; Le Moing, 2002). В когортном исследовании HOPS было показано, что отсутствие антиретровирусного лечения в анамнезе — залог эффективности терапии, и, прежде всего, долгосрочной эффективности (Holmberg, 2003). Сегодня, к счастью, едва ли встречаются пациенты, получающие монотерапию НИОТ или терапию двумя НИОТ.

Во-вторых, относительный риск вирусологической неэффективности лечения часто повышен только при очень тяжелом иммунодефиците (количестве лимфоцитов CD4 менее 50 мкл⁻¹) или очень высокой вирусной нагрузке (выше 100 000 копий/мл). У больных с количеством лимфоцитов CD4 выше 200 мкл⁻¹ или вирусной нагрузкой ниже 100 000 копий/мл различия в вирусологическом ответе на АРТ обычно не обнаруживаются. Справедливость этого наблюдения для новых схем АРТ пока не установлена.

В-третьих, лишь в нескольких упомянутых когортных исследованиях учитывалась степень соблюдения режима лечения. В тех немногих исследованиях, в которых она изучалась, была признана ее важность и даже предсказательная ценность (Le Moing, 2002; Wood, 2004). Пациент, который начал АРТ в экстренном порядке при количестве лимфоцитов CD4 30 мкл⁻¹ (и который впервые обратился к врачу либо за короткое время до наступления стадии СПИДа, либо уже после появления клинических симптомов СПИДа), часто относится к болезни, здоровью и соблюдению режима лечения иначе, чем тот, кто пришел к врачу на ранней стадии ВИЧ-инфекции, когда количество лимфоцитов CD4 было нормальным, и начал АРТ, тщательно все обдумав. Очевидно, что эффективность АРТ у этих пациентов будет разной.

В заключение следует сказать, что в эпоху применения высокоактивных антиретровирусных препаратов утверждение о том, что при начале АРТ на фоне низкого количества лимфоцитов и высокой вирусной нагрузки вирусологический ответ будет хуже, чем при начале АРТ на фоне более благоприятных лабораторных показателей, при условии высокой степени соблюдения режима АРТ, звучит по меньшей мере сомнительно.

Влияют ли исходно низкий уровень лимфоцитов CD4 и высокая вирусная нагрузка на иммунологическую эффективность лечения?

На восстановление популяции лимфоцитов CD4 влияют многие факторы: длительность иммунодефицита, возраст, размер и степень дегенерации тимуса (см. раздел 4 «Цели и принципы АРТ», глава 6). Относятся ли к таким факторам исходные показатели количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки перед началом АРТ? Удивительно, но несколько когортных исследований показали, что нет (Cozzi-Lepri, 2001; Yamashita, 2001; Pezzotto, 2001). В то же время, эти исследования показали, что количество лимфоцитов CD4 возрастает в одинаковой степени, просто при исходно низком показателе итоговый уровень остается ниже. Наш опыт свидетельствует о том же: иммунная система редко полностью восстанавливается, если исходные показатели ее состояния были низкими. Иными словами, чем сильнее повреждена иммунная система, тем ниже вероятность ее восстановления даже по истечении длительного времени (García, 2004). По данным швейцарского когортного исследования, исходно низкое количество лимфоцитов CD4 является абсолютным фактором риска неполного иммунологического ответа (количество лимфоцитов CD4 ниже 500 мкл⁻¹ через 4 года лечения) (Kaufmann, 2005).

Помимо прочего, позднее начало лечения может привести к тому, что специфический иммунитет — против ВИЧ и других возбудителей — так и не восстановится. Результаты многочисленных исследований показали, что качественное восстановление иммунной системы поначалу отстает от количественного (Gochorov, 1998; Lange, 2002). Образно говоря, восстановление иммунной системы напоминает поле после засухи, в котором сорняки прорастают быстрее цветов. Но как же клиническое течение болезни сочетается с этими научными данными? Почему при повышении количества лимфоцитов CD4 быстро и резко снижается риск СПИД-индикаторных заболеваний? По-видимому, «сорняки» не так уж и плохи. Почему даже у пациентов с исходно тяжелым иммунодефицитом можно спокойно отказаться от профилактики оппортунистических инфекций, когда количество лимфоцитов превысит 200 мкл⁻¹? Судя по всему, в ближайшее время противоречия между клиническими наблюдениями и научными данными о динамике восстановления иммунной системы не разрешатся.

Литература

- ART Cohort Collaboration. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy: collaborative analysis of cohorts of HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2007;46:607-15.
- Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 1997;277:1962-9.
- Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term responses to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12:F131-F135.
- Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. *JAMA* 2000; 284:3128–29.
- Chene G, Sterne JA, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362: 679-686.
- Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001; 15:983-90.
- Emery S and the SMART Study Group and INSIGHT. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART; a rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. Abstract WEPEB018, 4th IAS 2007, Sydney.
- García F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-Term CD4+ T-Cell Response to Highly Active Antiretroviral Therapy According to Baseline CD4+ T-Cell Count. *J AIDS* 2004, 36:702-713.

Gompels M, Sabin C, Phillips A, et al. The frequency and clinical implications of a discordant CD4 count and CD4 percentage. Abstract 343, 15th CROI 2008, Boston.

Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nat Med* 1998; 4: 215-21.

Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.

Holmberg SD, Hamburger ME, Moorman AC, Wood KC, Palella FJ Jr. Factors associated with maintenance of long-term plasma HIV virus RNA suppression. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 702-7.

Hulgan T, Raffanti S, Kheshti A, et al. CD4 lymphocyte percentage predicts disease progression in HIV-infected patients initiating HAART with CD4 lymphocyte counts >350 lymphocytes/mm³. *J Infect Dis* 2005, 192:950-7.

Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, et al. When to begin HAART? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/uL. *Clin Infect Dis* 2003; 37:951-8.

Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/uL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *CID* 2005, 41:361-72.

Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009 Apr 1.

Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002, 102:154-61.

Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002, 16:21-9.

Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000, 14: 2635-42.

Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, et al. Early, uninterrupted ART is associated with improved outcomes and fewer toxicities in the HIV Outpatient Study (HOPS). Abstract 769, 13th CROI 2006, Denver.

Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880.

May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-97.

May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451-8.

McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005, 4:543-55.

Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997, 126:946-954.

Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of HAART-induced suppression of HIV load. *J Infect Dis* 1999, 180:530-3.

Mocroft A, Phillips AN, Lundgren JD. HIV survival benefit associated with earlier antiviral therapy. *Ann Intern Med* 2004, 140:578-9.

Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003; 138:620-6.

Pezotti P, Pappagallo M, Phillips AN, et al. Response to HAART according to duration of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26:473-9.

Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004, 18:51-8.

Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naïve individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007;21:1717-21.

Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001, 286:2560-7.

Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 28: 313-9.

Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7.

Sterne J and When to Start Consortium. When should HIV-1-infected persons initiate ART? Collaborative analysis of HIV cohort studies. Abstract 72LB, 16th CROI 2009, Montréal.

Wolbers M, Bucher H, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of ART in the Swiss HIV cohort study. Abstract 806, 15th CROI 2008, Boston.

Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 35:261-8.

Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Why are baseline HIV RNA levels 100,000 copies/mL or greater associated with mortality after the initiation of antiretroviral therapy? *J AIDS* 2005;38:289-295.

Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001, 15:735-46.

Zolopa A, Andersen J, Komarow L, et al. Immediate vs deferred ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infection: final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164. 15th CROI 2008, Boston.

6. С чего начинать АРТ?

Кристиан Хоффман

После принятия решения о необходимости начала АРТ встает закономерный вопрос — с чего начать АРТ, иными словами, какую схему выбрать для начала терапии. Сегодня в распоряжении клиницистов врачей имеется более двух дюжин препаратов, и число теоретически возможных комбинаций практически бесконечно. В большинстве рекомендаций по АРТ более десяти различных комбинаций отнесены к «предпочтительным» (схемам выбора или схемам первого ряда), еще больше схем перечисляются как «альтернативные» (или схемы второго ряда).

Было бы замечательно, если бы каждый ранее не получавший АРТ пациент начинал прием АРТ в рамках клинического исследования. Это позволило бы постоянно улучшать качество антиретровирусной терапии. Однако на практике невозможно включать всех начинающих АРТ ВИЧ-инфицированных в клинические исследования. В этом разделе собраны полезные рекомендации, касающиеся начала АРТ у ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов.

Рекомендуемые начальные схемы АРТ

Комбинации антиретровирусных препаратов, которые мы на сегодняшний день (на март 2009 года) рекомендуем применять для начала АРТ (в качестве схем первого ряда), перечислены в таблице 6.6.1. Порядок их перечисления не отражает предпочтительность применения. Кроме того, для начала АРТ подходят многие другие схемы. Они могут применяться как в особых случаях, так и в рамках научных исследований, однако их невозможно рекомендовать в общем случае. Препараты и сочетания препаратов, которые не рекомендуются к применению, перечислены в конце этого раздела.

Таблица 6.6.1. Схемы АРТ, подходящие для начала терапии (не в порядке предпочтения)

НИОТ		ННИОТ / ИП
TDF + FTC		ATV/r
*ABC + 3TC	+ либо	DRV/r
		FPV/r
		LPV/r
Альтернативные		SQV/r
AZT + 3TC		**EFV
****TDF + 3TC		***NVP

** С осторожностью применять у женщин детородного возраста (тератогенность).

*** Помнить о высоком риске гепатотоксичности при высоком количестве лимфоцитов CD4 (женщины >250 мкл⁻¹, мужчины > 400 мкл⁻¹).

**** Убедительные данные об эффективности получены только в сочетании с эфавирензом.

Практические советы по выбору первой схемы АРТ — основные правила

На сегодняшний день все применяющиеся начальные схемы АРТ включают два НИОТ в сочетании либо с усиленным ИП, либо с ННИОТ, либо с еще одним НИОТ. Комбинации антиретровирусных препаратов, у которой имелись бы отчетливые преимущества по сравнению с остальными, не существует. «Золотого стандарта» нет. При выборе начальной схемы АРТ следует принимать во внимание многие факторы помимо антиретровирусной активности и переносимости. Необходимо учитывать особенности конкретного пациента — дисциплинированность, сопутствующие заболевания, другие препараты, которые он принимает, а также его пожелания. Следует объяснить пациенту важность первой схемы АРТ и подготовить его к преодолению трудностей, с которыми он может столкнуться. Первая схема АРТ дает самый большой шанс снизить вирусную нагрузку до неопределимой на длительный период времени.

Практические советы по выбору первой схемы АРТ

- Первая схема АРТ дает самый большой шанс снизить вирусную нагрузку до неопределимой на длительный период времени. Вирусная нагрузка должна снизиться до уровня ниже порога определения через 3–6 месяцев.
- Не торопитесь начинать АРТ! Прежде всего, пациент должен быть готов начать АРТ. Если есть сомнения в этом — выжидайте и продолжайте следить за лабораторными показателями.
- По возможности не назначайте антиретровирусные препараты на первом приеме новому пациенту, который принес вам результаты анализов. Вы хорошо знаете этого пациента? Он действительно настроен начать терапию? Он придет на прием снова?
- Каждому пациенту следует назначать ту схему АРТ, которую он сможет принимать. Не настаивайте на теоретически более эффективных комбинациях.
- Необходимо обсудить с пациентом все достоинства и недостатки (побочные эффекты) разных схем, не жалейте для этого времени.
- Препараты первой схемы АРТ должны приниматься не чаще 2 раз в сутки. Если для пациента важно принимать препараты один раз в сутки, назначьте, по возможности, соответствующую схему.
- Желательно, чтобы профили токсичности (побочные эффекты) препаратов не перекрывались. Никогда не назначайте одновременно несколько препаратов, вызывающих аллергические реакции.
- Обязательно выясните у пациента, какие еще препараты он принимает (и наркотики тоже). Ожидаются ли значимые лекарственные взаимодействия?
- Выясните, какие сопутствующие заболевания есть у пациента. Каково состояние печени (есть ли гепатит), почек?
- Прием всех препаратов следует начинать в один и тот же день. Нельзя допускать «вводного» периода монотерапии или терапии двумя препаратами.
- Проверьте, подходит ли пациент для участия в клиническом исследовании. Всех пациентов, особенно ранее не получавших антиретровирусные препараты, следует поощрять к участию в клинических исследованиях. Участие в клиническом исследовании будет способствовать лучшему пониманию важности лечения и лучшей степени соблюдения режима лечения. Не торопитесь начинать АРТ!

Обстоятельства, которые следует уточнить в первую очередь

Режим приема препаратов и возможности его соблюдения

Сможет ли пациент принимать препараты несколько раз в сутки? Понимает ли он, что лечение, вероятно, будет пожизненным? Насколько можно ожидать, что пациент будет соблюдать режим приема препаратов, учитывая его индивидуальные особенности, профессиональные обязанности и социальное положение? Если есть сомнения, следует выбрать пусть не самую эффективную, но более простую схему лечения. К примеру, потребитель инъекционных наркотиков (ПИН) вряд ли будет принимать таблетки два раза в сутки по часам. Однако им тоже требуется лечение. Для лечения ПИН хорошо себя зарекомендовали схемы АРТ с режимом приема таблеток один раз в сутки (Staszewski, 2000), которые также можно назначать в рамках DOT (Directly Observed Therapy — терапии под медицинским контролем) или DAART (Directly Administered ART — АРТ под медицинским контролем) в сочетании с программой заместительной терапии наркозависимости. На фоне приема АРТ под медицинским контролем ответ на терапию улучшается (Altice, 2007; Maru, 2009). Однако по окончании DAART, когда пациент начинает сам принимать антиретровирусные препараты, вирусологический ответ ослабевает (Smith-Rohrberg, 2009).

При назначении схемы лечения пациентам, у которых точно будут сложности с соблюдением режима приема препаратов, лучше не назначать схемы с ННИОТ. Хотя у таких схем простой режим приема, но вместе с тем у ННИОТ низкий генетический барьер к формированию резистентности вируса. В исследованиях, например, в исследовании FIRST, было установлено, что риск формирования резистентности вируса выше на фоне приема ННИОТ-содержащей схемы

по сравнению с ИП-содержащей схемой, особенно у пациентов, недостаточно точно соблюдающих режим приема препаратов (Gardner, 2008). Поэтому в некоторых случаях предпочтительнее назначать схемы АРТ с усиленным ИП с режимом приема один раз в сутки. При пропуске доз риск развития резистентности вируса на фоне приема схемы с усиленным ИП, возможно, меньше, чем при приеме схемы с ННИОТ.

Для многих пациентов важны количество таблеток или связь приема препаратов с приемом пищи. В одобренных к применению и рекомендуемых начальных схемах АРТ количество таблеток, принимаемых в сутки, составляет от 2 до 7 (предостережение: во многих странах комбинированный препарат Атрипла® для приема один раз в сутки не одобрен к применению в качестве режима АРТ первого ряда).

Бывает, что пациентов не устраивает необходимость принимать препараты в определенные часы с жирной пищей. Сегодня пациенты требовательнее, чем несколько лет назад, и это нормально! Сейчас есть возможность выбора. Иногда препятствием к назначению препарата становится даже размер таблеток или их консистенция. Все эти вопросы важно обсудить до начала лечения, поскольку необходимо, чтобы АРТ не шла вразрез с повседневной жизнью пациента, а органично встроилась в нее.

Сопутствующие заболевания

Перед началом лечения необходимо выяснить, какие сопутствующие заболевания есть у пациента (с помощью опроса и обследования). Очень важно получить полную информацию о сопутствующих заболеваниях перед началом АРТ (см. таблицу 6.6.2).

Таблица 6.6.2. Сопутствующие заболевания, требующие осторожности при назначении определенных антиретровирусных препаратов. Однако они не являются абсолютными противопоказаниями

Заболевание	Назначать с осторожностью
Гепатит В, активное течение	Невирапин, усиленные ИП (ламивудин, эмтрицитабин и тенофовир, напротив, оказывают благоприятное действие, поскольку обладают активностью против гепатита В)
Гепатит С, активное течение	Невирапин, усиленные ИП
Активное употребление наркотиков, заместительная терапия наркозависимости	ННИОТ, ритонавир
Анемия	Зидовудин и, возможно, ламивудин
Артериальная гипертензия	Индинавир
Хроническая диарея, заболевания кишечника	Нелфинавир, лопинавир, фосампренавир, другие ИП
Сахарный диабет	ИП
Болезни почек	Индинавир, тенофовир
Инфаркт миокарда	Абакавир, диданозин, ИП (невирапин, возможно, оказывает благоприятное действие)
Панкреатит	Диданозин
Полинейропатия	Ставудин, диданозин
Психозы, другие расстройства ЦНС	Эфавиренз

Например, пациенту с диареей не следует назначать фосампренавир или лопинавир. У пациентов с заболеваниями почек необходимо с осторожностью применять тенофовир или индинавир. Диданозин противопоказан пациентам с панкреатитом. При полинейропатии нельзя назначать d-препараты (ddI, d4T); в схемы для начальной АРТ они обычно не входят; их включают только при особой необходимости. На фоне лечения ИП инсулиннезависимый диабет может перейти в инсулинозависимый. В нескольких когортных исследованиях была выявлена связь между недавним приемом абакавира и повышенным риском развития инфаркта миокарда (Sabin, 2008; Lundgren, 2009). Хотя о причине этого феномена еще ведутся споры, по мнению экспертов, «на сегодняшний день представляется целесообразным воздерживаться от применения абакавира у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, если есть возможность назначить пациенту другую подходящую схему АРТ» (Reiss, 2009).

Заболевания печени и хронический гепатит также следует учитывать при выборе схемы АРТ, поскольку у таких пациентов наиболее высока вероятность развития тяжелых гепатотоксических реакций при приеме неврирапина и ритонавира (Den Brinker, 2000; Sulkowski, 2000). Усиленный ритонавиром ИП также следует назначать с осторожностью. Однако в одном исследовании с участием более 1000 ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С переносимость лопинавира/ритонавира и не усиленного ритонавиром ИП нелфинавира была сопоставима (Sulkowski, 2004). ВИЧ-инфицированным пациентам с отсутствующим гепатитом В следует назначать ЗТС или FTC (не одновременно!) в сочетании с тенофовиром. ВИЧ-инфицированным с гепатитом В в первую схему АРТ представляется целесообразным включать два препарата с активностью против гепатита В, чтобы уменьшить риск развития резистентности вируса гепатита В.

Взаимодействия с лекарственными и наркотическими средствами

Подбирая комбинации антиретровирусных препаратов, необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Взаимодействия антиретровирусных препаратов друг с другом изучены хорошо, а вот об их взаимодействии с другими препаратами зачастую известно гораздо меньше (см. главу 32 «Лекарственные взаимодействия»). О насущной необходимости дополнительных исследований свидетельствуют данные недавнего клинического исследования, в котором изучались взаимодействия между антиретровирусными препаратами и статинами. Оказалось, что у здоровых добровольцев на фоне приема ритонавира или саквинавира сывороточная концентрация симvastатина возрастает на 3059% (!) (Fichtenbaum, 2002). Описано несколько случаев смертельного рабдомиолиза у пациентов, получавших симvastатин или аторvastатин в сочетании с ингибиторами протеазы атазанавиром, лопинавиром или нелфинавиром (Hare, 2002; Mah, 2004; Schmidt, 2007).

Из-за непредсказуемых лекарственных взаимодействий многие препараты с антиретровирусными препаратами сочетать нельзя. В частности, это относится к некоторым оральным контрацептивам. Даже безопасные на первый взгляд лекарственные препараты или пищевые добавки порой преподносят неприятные сюрпризы. Например, на фоне приема чесночного масла в капсулах сывороточные концентрации саквинавира уменьшаются вдвое (Piscitelli, 2002). Сывороточные концентрации антиретровирусных препаратов меняются даже при приеме обычной аскорбинки (витамина С). В небольшом исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что после приема витамина С существенно (на 14%) уменьшаются сывороточные концентрации не усиленного ритонавиром индинавира (Slain, 2005). Прием непрямых антикоагулянтов (производных кумарина), в частности, варфарина, также представляет определенную проблему, поскольку ритонавир способен существенно уменьшать сывороточные концентрации этих лекарственных средств (Llibre, 2002). Неблагоприятные последствия могут быть при одновременном приеме антиретровирусных препаратов со средствами для лечения мигрени, препаратами, усиливающими моторику ЖКТ, а также успокоительными (снотворными). Описан случай смерти пациента, принимавшего эрготамин и ритонавир (Pardo, 2003). Прием ингибиторов ФДЭ 5-го типа (силденафила, варденафила, тадалафила) на фоне АРТ также требует осторожности (см. главу 22 «Нарушение сексуальной функции у ВИЧ-инфицированных»).

Наркотики и алкоголь также вступают в лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами (Neuman, 2006; Mass, 2006). Некоторые антиретровирусные препараты повышают потребность в метадоне у пациентов, находящихся на заместительной терапии. В первую очередь такой эффект оказывают неврирапин и эфавиренз (Clarke, 2001), в меньшей степени — ритонавир и нелфинавир. О влиянии лопинавира данные не вполне однозначны, однако и в этом случае может потребоваться коррекция дозы метадона.

Некоторые взаимодействия антиретровирусных препаратов с наркотиками гораздо опаснее. Несколько случаев смерти зарегистрировано в результате одновременного приема ритонавира с амфетаминами, МДМА (экстази) или с популярным наркотиком оксибутиратом натрия (ГОМК, «жидкий экстази») (Henry, 1998; Harrington, 1999; Hales, 2000). Ритонавир резко замедляет метаболизм амфетаминов («спидов», «экстази»), кетаминов и ЛСД (Antoniou, 2002). Поэтому крайне необходимо открыто поговорить с пациентом о приеме наркотиков до начала АРТ. Похоже, марихуана и ТГК (гашиш) не вступают в серьезные взаимодействия с антиретровирусными препаратами (Kosel, 2002). А вот амфетамины особенно опасны и нейротоксичны для пациентов с ВИЧ-инфекцией (Langford, 2003).

В этом разделе невозможно описать все лекарственные взаимодействия. Многие из них упомянуты при описании отдельных антиретровирусных препаратов и в главе 32, посвященной лекарственным взаимодействиям. Необходимо внимательно читать аннотации ко всем препаратам, которые принимает пациент. Если пациент уже принимает какие-либо лекарственные препараты, начало АРТ служит хорошим поводом пересмотреть их необходимость.

Усиление токсичности

При выборе препаратов для схемы АРТ необходимо учитывать также возможность усиления побочных эффектов в ситуации, когда несколько препаратов оказывают одинаковые побочные эффекты. Если необходим препарат, угнетающий кроветворение (например, валганцикловир), назначать зидовудин следует с осторожностью. То же относится к котримоксазолу и дапсону. На фоне лечения гепатита С интерфероном и рибавирином не следует назначать диданозин. Рибавирин также не следует сочетать с зидовудином или ставудином. Кроме того, при заболеваниях почек и в сочетании с нефротоксичными лекарственными средствами, нежелательно назначать тенофовир.

И, наконец, не следует начинать АРТ с вызывающих аллергические реакции антиретровирусных препаратов, если пациенту показана профилактика ОИ котримоксазолом или другими сульфаниламидами. В число таких препаратов входят невирапин, эфавиренз и абакавир (возможно также фосампренавир и дарунавир). Применение этих препаратов одновременно может привести к необходимости отмены как АРТ, так и профилактики ОИ, поскольку в такой ситуации очень сложно точно определить, какой именно препарат вызвал лекарственную сыпь (экзантему).

Препараты каких групп следует использовать?

На сегодняшний день все начальные схемы АРТ включают комбинацию из двух НИОТ и либо ИП, либо ННИОТ. Обе комбинации уменьшают риск наступления СПИДа примерно в равной степени (Olsen, 2005). Схемы из трех НИОТ применяются редко по причине их меньшей эффективности. И наоборот, все прочие комбинации (в том числе схемы без НИОТ, а также схемы с ингибиторами интегразы или блокаторами рецепторов CCR5) на сегодняшний день (март 2009 года) считаются экспериментальными и не одобрены к применению вне клинических исследований. Преимущества и недостатки этих трех видов комбинаций приведены в таблице 6.6.3.

Таблица 6.6.3. Комбинации антиретровирусных препаратов разных групп: преимущества (↑) и недостатки (↓)

2 НИОТ + ИП	2 НИОТ + ННИОТ	2 НИОТ + 3-й НИОТ
↑ много данных, в том числе есть данные исследований клинической эффективности; доказана эффективность при тяжелом иммунодефиците	↑ столь же эффективны, как комбинации с ИП; возможно, даже в большей степени снижают вирусную нагрузку, чем ИП	↑ очень малое количество таблеток, легкий режим приема
↑ изучены отдаленные последствия	↑ мало таблеток, возможен прием 1 раз в сутки	↑ много препаратов остается в резерве
↑ высокий генетический барьер для формирования резистентности вируса (необходимо несколько мутаций)	↑ в резерве остаются ИП	↑ лекарственные взаимодействия с небольшим количеством препаратов
↓ большое количество таблеток (при использовании некоторых старых ИП); некоторые схемы с режимом приема препаратов один раз в сутки не одобрены к применению	↓ клиническая эффективность не доказана (изучались только косвенные показатели)	↓ меньше антиретровирусная активность, особенно при использовании тенофовира в качестве третьего препарата
↓ лекарственные взаимодействия с множеством препаратов	↓ меньше данных об эффективности при тяжелом иммунодефиците	↓ прием один раз в сутки при наличии в схеме зидовудина невозможен
↓ перекрестная резистентность между некоторыми ИП, что сужает выбор препаратов для дальнейшего лечения	↓ вирус быстро приобретает полную перекрестную лекарственную устойчивость, низкий генетический барьер к формированию резистентности	↓ нет данных о клинической эффективности и отдаленных последствиях
↓ большинство ИП: отдаленные неблагоприятные побочные эффекты, липодистрофия, дислипидемия	↓ в начале лечения необходим медицинский контроль (особенно если используется невирапин), часто возникают аллергические реакции	↓ возможно усиление токсического действия на митохондрии

Проведено очень мало исследований, посвященных сравнению этих комбинаций. Многие из схем АРТ, которые изучались в рамках крупных исследований, таких, как Atlantic (van Leeuwen, 2003) или CLASS (Bartlett, 2004), больше не применяются.

В рандомизированном исследовании ACTG 5142 проводилось сравнение усиленного ритонавиrom ИП (LPV/г) и эфавиренза (Riddler, 2008). В этом исследовании 753 ранее не получавших АРТ пациента были случайным образом распределены в три группы лечения: первые две группы в дополнение к двум НИОТ (по выбору лечащего врача, в большинстве случаев это был ЗТС в сочетании с AZT, TDF или d4T-XR) получали либо LPV/г, либо EFV. Пациенты третьей группы получали только LPV/г+EFV, без НИОТ. Через 96 недель в группе, получавшей EFV+2 НИОТ, было на 12% больше пациентов с уровнем вирусной нагрузки ниже 50 копий/мл, чем в группе, получавшей LPV/г+2 НИОТ.

Таблица 6.6.4. Исследование ACTG 5142: основные результаты через 96 недель (Riddler, 2008)

Группа	Лечение было эффективным*	Лечение продолжили	< 50 (< 200) копий/мл	Прирост лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹
EFV + 2 НИОТ	76%	60%	89% (93%)	241
LPV/г + 2 НИОТ	67%	54%	77% (86%)	285
EFV + LPV/г	73%	61%	83% (92%)	268

* Неэффективность лечения определялась как вирусная нагрузка >200 копий/мл, или снижение вирусной нагрузки менее чем на 1 lg (менее чем в 10 раз) через 32 недели, или необходимость замены терапии по причине побочных эффектов.

Хотя при применении схемы EFV+2 НИОТ реже возникала вирусологическая неэффективность, при применении схемы LPV/г+2 НИОТ реже возникала резистентность вируса, а прирост лимфоцитов CD4 был более выражен. В исследовании ACTG 5142 было показано, что ННИОТ, возможно, более эффективны, чем усиленные ритонавиrom ИП, поскольку лучше переносятся. Однако на фоне применения ННИОТ быстрее формируется резистентность вируса. Похожие результаты были получены в исследовании FIRST (Gardner, 2008).

Был проведен метаанализ данных 20 исследований, в которых участвовали в общей сложности 7949 пациентов (Gupta, 2008; см. таблицу 6.6.5). Все эти пациенты получали либо ННИОТ, либо усиленный ритонавиrom ИП; кроме того, в схему лечения добавляли либо ЗТС, либо FTC. Частота вирусологической неэффективности в обеих группах (ННИОТ и ИП) была примерно одинаковой (4,9% и 5,1% пациентов соответственно, $p=0,50$). Однако существенные различия наблюдались среди пациентов с вирусологической неэффективностью, у которых удалось получить результаты исследования вируса на резистентность методом генотипирования. На фоне приема ННИОТ мутации резистентности возникали значительно чаще. Это касалось как ключевых мутаций резистентности к НИОТ (M184 и K65R), так и мутаций резистентности к ННИОТ и ИП.

Таблица 6.6.5. Мутации резистентности при вирусологической неэффективности первой схемы АРТ, содержащей ННИОТ или ИП (через 48 недель): данные метаанализа (Gupta, 2008)

	ННИОТ	ИП	P
M184V	35,3 (29,3–41,6)	21,0 (14,4–28,8)	<0,001
K65R	5,3 (2,4–9,9)	0 (0–3,6)	0,01
Резистентность к третьему препарату (ННИОТ или ИП)	53,0 (46–60)	0,9 (0–6,2)	<0,001

У каждой комбинации есть свои преимущества и недостатки, поэтому наилучшая стратегия для выбора начальной схемы АРТ до сих пор не определена.

Обратите внимание, что неправомерно сравнивать результаты разных исследований, что часто используется в маркетинговых стратегиях для убеждения медицинских работников в эффективности рекламируемого препарата («В нашем исследовании переносимость превысила 90%»). В 10 крупных рандомизированных исследованиях, включавших в общей сложности 2341 ранее не получавших АРТ пациентов, которые в рамках исследования получали AZT+ЗТС+EFV, частота вирусологического ответа (вирусная нагрузка <50 копий/мл через 48 недель; по данным

ПТТ-анализа) колебалась от 37% до 77%. Такой широкий диапазон частоты вирусологического ответа наблюдался при применении одной и той же комбинации, в группе пациентов, которые раньше не получали АРТ. Причинами такой вариабельности результатов могут быть неоднородность групп пациентов, особенности дизайна исследования (например, критерии неэффективности терапии), а также практический опыт клиницистов и проблемы, связанные с соблюдением режима приема препаратов (Hoffmann, 2007). Помимо исследования ACTG 5142 (см. выше), сейчас проводятся и другие крупные исследования, среди которых следует упомянуть исследование ARTEN (сравнение невирапина и атазанавира) и ACTG 5202 (сравнение эфавиренза и ATV/r); их результаты вскоре будут опубликованы.

Далее в этом разделе будут описаны различные стратегии или основные комбинации антиретровирусных препаратов. К ним относятся:

1. Два НИОТ + один ННИОТ
2. Два НИОТ + один ИП
3. Три или четыре НИОТ
4. Комбинации антиретровирусных препаратов для приема один раз в сутки
5. Экспериментальные комбинации (без НИОТ, усиленные схемы АРТ)
6. Комбинации, которые не следует применять в составе первой схемы АРТ

1. Два НИОТ + один ННИОТ

Комбинации с ННИОТ, судя по косвенным показателям, не уступают в эффективности схемам с ИП, а может быть и превосходят их. ННИОТ прекрасно проявили себя во многих рандомизированных клинических исследованиях: схемы с EFV превосходили схемы с IDV, NFV, APV/r и схемы из трех НИОТ (Staszewski, 1999; Robbins, 2003; Gulick, 2004; Bartlett, 2004). Схемы с NVP не менее эффективны, чем схемы с NFV и IDV, и превосходят по эффективности схемы из трех НИОТ (Podzamczek, 2002; van Leeuwen, 2003). При непосредственном сравнении EFV и NVP (исследование 2NN) существенных различий между ними выявлено не было (van Leth, 2004).

Результаты недавно проведенных исследований, например, ACTG 5142 и FIRST, по-видимому, подтверждают превосходство ННИОТ (MacArthur, 2006; Riddler, 2008). Преимуществами схем с ННИОТ служат необходимость приема небольшого количества таблеток в сутки и хорошая переносимость. Тем не менее, в отличие от ИП, исследований эффективности ННИОТ с оценкой клинических исходов не проводилось. Кроме того, нет ни данных по отдаленным последствиям, ни данных об эффективности у пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Недостатком схем с ННИОТ служит быстрое формирование у вируса перекрестной резистентности. Это может привести к неэффективности лечения, особенно у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, хотя это не подтверждено результатами клинических исследований. На все ННИОТ часто развиваются аллергические реакции. Необходим тщательный контроль состояния печени по причине гепатотоксичности ННИОТ (невирапина), также следует принимать во внимание токсическое действие на ЦНС и потенциальную тератогенность (эфавиренз).

TDF+FTC + эфавиренз относится к наиболее часто применяющимся на сегодняшний день схемам. В исследовании Gilead 934 комбинация TDF+FTC+EFV превзошла по эффективности схему AZT+3TC+EFV по результатам через 48 недель вследствие лучшей переносимости (Galant, 2006; Arribas, 2008). Эта комбинация выпускается в виде комбинированного препарата Атрипла®. Необходимо отметить, что в Европе показания к применению Атриплы® более узкие, чем в США. ЕМЕА (Европейское агентство по оценке качества медицинской продукции) одобрило применение Атриплы® только у пациентов, у которых в течение не менее трех месяцев сохраняется снижение вирусной нагрузки до уровня ниже 50 копий/мл на фоне приема текущей схемы АРТ. Кроме того, Атриплу® не следует назначать пациентам, у которых в анамнезе была вирусологическая неэффективность схем АРТ, включавших какой-либо препарат, входящий в состав Атриплы®, или установлена резистентность вируса к любому из компонентов Атриплы®.

TDF+FTC + невирапин — альтернативная комбинация с хорошей переносимостью и низкой долгосрочной токсичностью. В то время как в небольшой итальянском исследовании был установлен более высокий риск вирусологической неэффективности из-за развития резистентности (Lapadula, 2008), предварительные результаты крупного исследования ARTEN недавно продемонстрировали не меньшую эффективность невирапина по сравнению с усиленным ритона-

виром атазанавиром. В этом первом крупном исследовании, в котором напрямую сравнивались эффективность и безопасность ННИОТ и усиленного ритонавиром ИП (оба препарата назначались в сочетании с современной комбинацией НИОТ, например, TDF+FTC), вирусная нагрузка <50 копий/мл была достигнута у 67% и 65% пациентов соответственно (первичная конечная точка исследования) (Soriano, 2009).

TDF+3TC + эфавиренз по вирусологической эффективности сопоставима с комбинацией d4T+3TC+EFV, как было установлено в двойном слепом рандомизированном исследовании Gilead 903, однако она существенно лучше переносится (Gallant, 2004). Получены благоприятные данные по длительному применению этой комбинации — более шести лет (Cassetti, 2007). Однако комбинация TDF+3TC сейчас применяется редко, поскольку нет соответствующих комбинированных препаратов. Кроме того, нет причин назначать ламивудин вместо эмтрицитабина.

ABC+3TC + эфавиренз (или неврирапин) — эти комбинации вошли в число предпочтительных комбинаций для начала АРТ после появления возможностей фармакогенетического HLA-типирования, которое применяется для выявления предрасположенности к развитию реакции гиперчувствительности на абакавир. Комбинация ABC+3TC+EFV изучалась во многих крупных клинических исследованиях, в том числе CNA30024 (DeJesus, 2004), ZODIAC (Moyle, 2004) и ABCDE (Podzamczek, 2006), в которых были получены хорошие результаты по ее применению. Данные по применению комбинации ABC+3TC+NVP ограничены. Необходима осторожность при применении абакавира у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (Reiss, 2009).

AZT+3TC + эфавиренз (или неврирапин) раньше широко использовались и изучались во многих ключевых для развития антиретровирусной терапии исследованиях (006, Combine, ACTG 384, 5095, 934). В первые недели после начала приема препаратов могут развиваться побочные эффекты. В исследовании 934 на фоне приема этой схемы часто развивались анемия и расстройство ЖКТ, что существенно уменьшило эффективность комбинации AZT+3TC по сравнению с комбинацией TDF+FTC (Gallant, 2006; Arribas, 2008). Кроме того, сейчас на первый план выходит еще один недостаток этой схемы — невозможность приема один раз в сутки из-за входящего в нее зидовудина.

2. Два НИОТ + один ИП

Это единственная трехкомпонентная схема ВААРТ, эффективность которой подтверждена рандомизированными исследованиями с оценкой клинических исходов (конечных точек) (Hammer, 1997; Cameron, 1998; Stellbrink, 2000). Многие специалисты до сих пор предпочитают назначать именно такую схему АРТ, особенно при СПИДе или высокой вирусной нагрузке, принимая во внимание высокий генетический барьер к развитию резистентности и стабильную эффективность. В то же время при использовании двух НИОТ и ИП часто страдает степень соблюдения режима лечения из-за иногда большого числа таблеток и относительно частых побочных эффектов. Поэтому на выбор ИП могут влиять и такие второстепенные факторы, как наличие определенных требований к хранению препаратов или количество таблеток (см. таблицу 6.6.6).

Таблица 6.6.6. Часто применяемые ИП. Обстоятельства, которые могут повлиять на выбор конкретного препарата

	DRV/г	LPV/г	ATV/г	SQV/г	FPV/г
Кол-во таблеток в сутки	3	4	2	6	4
Прием один раз в сутки	да	нет (в США: да)	да	нет	нет (в США: да)
Зависимость от приема пищи	независимо от приема пищи	независимо от приема пищи	во время еды	во время еды	независимо от приема пищи
Хранение в холодильнике	да	нет	да	да	да
Важные побочные эффекты	Диарея (умеренная)	Диарея	Гипербилирубинемия, желтуха	Диарея (умеренная)	Диарея
Основное исследование	ARTEMIS	Diverse	CASTLE	GEMINI	KLEAN

Далее приведены краткие описания нескольких наиболее часто применяемых схем.

TDF+FTC или ABC+3TC + лопинавир/ритонавир: во многих рекомендациях указывается предпочтительность применения этой комбинации по сравнению со всеми остальными схемами.

Больше данных получено о комбинации TDF+FTC+LPV/г, хотя в исследовании HEAT не было найдено существенных преимуществ этой комбинации по сравнению с комбинацией ABC+3TC+LPV/г (Smith, 2008). В США LPV/г одобрен для приема один раз в сутки. Данные исследований по эквивалентности режимов приема один и два раза в сутки несколько противоречивы. В некоторых исследованиях были получены сопоставимые показатели эффективности и переносимости (Molina, 2007; Gathe, 2009), в то время как в других было показано, что эффективность LPV/г при приеме один раз в сутки несколько ниже, чем при приеме два раза в сутки (Mildvan, 2007; Ortiz, 2008). Основное преимущество схем с LPV/г состоит в отсутствии необходимости хранения препаратов в холодильнике.

TDF+FTC + дарунавир/ритонавир: в исследовании ARTEMIS была доказана его не меньшая эффективность по сравнению с TDF+FTC+LPV/г. Возможно, эта комбинация лучше переносится (по выраженности диареи и нарушений липидного обмена) (Ortiz, 2008). Вирусологический ответ остается стабильным даже по прошествии 96 недель (Nelson, 2009). Еще одно преимущество этой комбинации — возможность приема один раз в сутки. А основной недостаток, который относится ко всем усиленным ритонавиром ИП — необходимость хранения ритонавира в холодильнике.

TDF+FTC + атазанавир/ритонавир: эта комбинация вошла в число схем ART для начальной терапии в 2008 году. В сравнительном исследовании CASTLE, в котором участвовало 833 ранее не получавших ART пациента, была доказана эквивалентность вирусологической эффективности ATV/г и LPV/г, однако ATV/г обладал лучшей переносимостью и в меньшей степени влиял на липидный обмен (Molina 2008). Хотя в рандомизированном исследовании не было выявлено статистически значимых различий между ATV и ATV/г (Malan, 2008), однако усиление ритонавиром предпочтительнее. Основные доводы в пользу применения этой комбинации — небольшое количество таблеток в сутки и отсутствие неблагоприятного влияния на липидный обмен. Основной недостаток — гипербилирубинемия, часто проявляющаяся желтухой, которая безвредна для организма пациента, но причиняет ему беспокойство.

ABC+3TC (или TDF+FTC) + фосампренавир/ритонавир: в исследованиях NEAT и SOLO была установлена хорошая вирусологическая эффективность этих комбинаций (Gathe, 2004; Rodriguez-French, 2004). В исследовании KLEAN не было обнаружено существенных различий с LPV/г по эффективности и переносимости. Показатели частоты развития диареи и повышения уровней липидов крови были сопоставимыми (Eron, 2006). По результатам исследования ALERT, FPV/г столь же эффективен, как ATV/г (оба препарата назначались в комбинации с TDF+FTC) (Smith, 2006). В Европе FPV/г не разрешен к применению в режиме приема один раз в сутки. Доказана возможность усиления меньшей дозой ритонавира (100 мг/сут) (Hicks, 2009).

TDF+FTC + саквинавир/ритонавир: в относительно небольшом исследовании GEMINI была доказана не меньшая вирусологическая эффективность SQV/г по сравнению с LPV/г (по результатам через 48 недель), при этом SQV/г в меньшей степени влиял на уровень триглицеридов крови (Walmsley, 2009). Основной недостаток — необходимость приема большого количества таблеток в сутки и режим приема препаратов два раза в сутки.

3. Три или четыре НИОТ

У схем, включающих три или четыре НИОТ, т. е. комбинаций только нуклеозидных или нуклеотидных аналогов, несколько преимуществ: меньше таблеток в сутки, меньше лекарственных взаимодействий, отсутствие побочных эффектов, типичных для ННИОТ или ИП, а также возможности использования всех остальных групп антиретровирусных препаратов в будущем. Однако у схем из трех НИОТ есть один существенный недостаток — они слабее всех прочих схем. Возможно, это не относится к схемам из четырех НИОТ. Однако, по мере накопления знаний о токсическом действии НИОТ на митохондрии, схемы, состоящие только из НИОТ, все меньше привлекают специалистов.

AZT+3TC+ABC в одной таблетке (Тризивир®) — классическая комбинация из трех НИОТ с очень простым режимом приема: всего две таблетки в сутки. Однако недостатком Тризивира® можно считать режим приема 2 раза в сутки. Помимо этого, Тризивир® уступает по эффективности схемам, включающим препараты разных групп. В первых исследованиях было показано, что комбинация AZT+3TC+ABC была сопоставима по эффективности с комбинациями двух НИОТ + либо нелфинавир, либо индинавир, либо атазанавир (Staszewski, 2001; Matheron, 2003; Kumar, 2006). Однако в клинические стандарты многих стран после получения результатов исследования ACTG 5095 была внесена поправка: Тризивир® был исключен из числа основных

схем для начальной АРТ. В слепом рандомизированном исследовании A5095, включавшем 1147 ранее не получавших АРТ пациентов, все участники получали либо AZT+3ТС+ABC, либо AZT+3ТС + эфавиренз, либо AZT+3ТС+ABC + эфавиренз. При этом комбинация из трех НИОТ оказалась явно менее эффективной (Gulick, 2004).

AZT+3ТС+TDF: наш собственный опыт по применению этой комбинации (по данным ретроспективного анализа) оказался довольно неплохим. По причине различных профилей резистентности (набора мутаций, снижающих чувствительность вируса к препарату) у AZT и TDF, по-видимому, аналог тимидина служит определенной защитой от появления у вируса мутаций резистентности к тенофовиру (Mauss, 2005; Rey, 2006). Однако контролируемые исследования не проводились.

AZT+3ТС+ABC+TDF: по предварительным результатам исследований характеризуется хорошим ответом на терапию и низкой частотой вирусологической неэффективности (Moyle, 2006; Elion, 2006; Gulick, 2007; Ferrer, 2008). Однако у этих исследований недостаточно мощности, чтобы продемонстрировать эквивалентность этой комбинации другим схемам АРТ. По крайней мере в одном рандомизированном исследовании эта комбинация характеризовалась высокой частотой отмены АРТ по причине побочных эффектов (Mallolas, 2008). Пока ничего нельзя сказать ни об отдаленных токсических эффектах, ни о долгосрочности стабильного вирусологического ответа.

TDF+3ТС+ABC/ddI: эту комбинацию назначать не следует (Jemsek, 2004; Gallant, 2005; Khanlou, 2005). Вероятность ранней вирусологической неэффективности составляет до 49%; возможно, вследствие низкого генетического барьера к развитию резистентности (Landman, 2005). То же самое относится к пациентам, уже получавшим АРТ, которые хотят перейти на более простую схему АРТ (Hoogewerf, 2003; Perez-Elias, 2005).

Эта стратегия отходит на второй план. Даже если не учитывать удручающие результаты применения схем с тенофовиrom, схемы из трех НИОТ у ранее не получавших АРТ пациентов уступают схемам, включающим препараты разных групп. Данные по схемам из четырех НИОТ, по-видимому, более благоприятны, но пока ограничены. Такие схемы могут принести пользу пациентам с низкой вирусемией, которые плохо соблюдают режим лечения, а также при высоком риске лекарственных взаимодействий в случае приема многочисленных сопутствующих лекарственных препаратов (например, при приеме противотуберкулезной терапии или при лечении инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*). Наконец, схемы из трех НИОТ остаются в арсенале резервной или поддерживающей антиретровирусной терапии (см. раздел 7 «Когда менять схему АРТ», глава 6).

4. Комбинации антиретровирусных препаратов для приема один раз в сутки

Многие препараты одобрены для приема один раз в сутки (см. таблицу 6.6.6). Однако некоторые специалисты все же опасаются, что использование схем для приема 1 раз в сутки чревато быстрым развитием лекарственной резистентности вируса. Ведь достаточно пропустить всего один прием, чтобы лечение прервалось на целые сутки. Иными словами, схемы для приема 1 раз в сутки могут оказаться менее снисходительными к пропуску доз. Это особенно опасно для недисциплинированных больных (а ведь именно им такие схемы назначают в первую очередь). Эти схемы очень удобны для проведения терапии под медицинским контролем (DOT) (Staszewski, 2000; Mitty, 2005; Mitty, 2006). Однако в исследовании ACTG 5073 потенциальная польза от терапии под медицинским контролем была незначительна и не сохранилась после прекращения медицинского контроля за приемом препаратов (Mildvan, 2007).

До сих пор не доказано, что применение схем для приема один раз в сутки действительно улучшает степень соблюдения режима терапии. По нашему опыту, при переходе от приема препаратов 3 раза в сутки к приему 2 раза в сутки степень соблюдения режима терапии резко возрастает, тогда как при переходе от приема 2 раза в сутки к приему 1 раз в сутки разница не столь заметна. Результаты проведенного метаанализа показали, что степень соблюдения режима лечения при приеме препаратов 1 раз в сутки лучше, чем при приеме 3 или 4 раза в сутки, но почти не отличается от таковой при приеме 2 раза в сутки (Claxton, 2001). Еще в одном исследовании было показано, что схемы для приема 1 раз в сутки и 2 раза в сутки равнозначны по степени соблюдения режима терапии, если схема для приема 2 раза в сутки проста и хорошо переносится (Stone, 2004). Однако недавно, при проведении еще одного метаанализа данных 11 рандомизированных контролируемых клинических исследований (n=3029), все-таки удалось доказать,

что степень соблюдения режима терапии лучше при приеме препаратов один раз в сутки (+2,9%; 95% доверительный интервал: 1,0%–4,8%; $p < 0,003$), чем при приеме препаратов два раза в сутки (Parienti, 2009).

По данным нескольких исследований, более высокие пиковые концентрации препаратов при приеме один раз в сутки также могут снижать степень соблюдения режима приема препаратов. В исследовании 418, например, при приеме лопинавира/ритонавира один раз в сутки диарея возникала чаще и была более выраженной, чем при приеме препарата два раза в сутки (Molina, 2007). При приеме один раз в сутки не только изменяются пиковые концентрации препаратов, но также удлиняется интервал между дозами, что приводит к резкому снижению минимальных концентраций (C_{trough}), особенно это касается усиленных ритонавиром ИП. Это может оказаться существенным по крайней мере у пациентов, уже получавших АРТ в прошлом (Elston, 2004; la Porte, 2005).

В заключение следует отметить, что желательнее обсудить все достоинства и недостатки схем для приема один раз в сутки с пациентом. Безусловно, назначать такие схемы всем пациентам не требуется — что бы ни утверждали фармацевтические компании. С другой стороны, необходимо учитывать пожелания пациента. При сменном графике работы или при отсутствии четкого распорядка дня пациенту может быть сложно принимать препараты два раза в сутки точно в определенное время. Однако таких пациентов нужно предупреждать, что даже при режиме приема один раз в сутки очень важно принимать препараты каждый день, четко в одно и то же время.

Таблица 6.6.7. Антиретровирусные препараты и их применение в составе схем первой линии с режимом приема один раз в сутки

Торговое название	Сокращение	Один раз в сутки?	Примечания
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)			
Эмтрива®	FTC	Да	
Эпивир®	3TC	Да	
Ретровир®	AZT	Нет	Прием один раз в сутки определенно невозможен
Видекс®	ddI	Да	Принимать натощак
Вирид®	TDF	Да	
Зерит®	d4T	Нет	d4T-XR выпускаться не будет
Зиаген®	ABC	Да	
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)			
Интеленс®	ETV	Нет	Прием один раз в сутки невозможен, не одобрен для применения в составе схем для начальной АРТ
Рескриптор®	DLV	Нет	Прием один раз в сутки невозможен, не одобрен для применения в составе схем для начальной АРТ
Сустива®, Стокрин®	EFV	Да	
Вирамун®	NVP	Возможно	Много данных, но не одобрен для приема один раз в сутки
Ингибиторы протеазы (ИП)			
Ативус®	TPV/r	Нет	Прием один раз в сутки невозможен, не одобрен для применения в составе схем для начальной АРТ
Криксиван®	IDV/r	Нет	Данные ограничены
Презиста®	DRV/r	Да	
Инвираз®	SQV/r	Возможно	Исследования продолжаются
Калетра®	LPV/r	Да	Режим приема одобрен для применения только в США, но не в Европе
Реатаз®	ATV/r	Да	США: ATV, не усиленный ритонавиром, также одобрен к применению
Телзир®, Лексива®	FPV/r	Да	Режим приема одобрен для применения только в США, но не в Европе
Вирасепт®	NFV	Нет	Данные ограничены
Ингибиторы проникновения, ингибиторы интегразы			
Селзенстри®	MVC	Нет	Не одобрен для применения в составе схем для начальной АРТ
Фузеон®	T-20	Нет	Введение один раз в сутки невозможно, не одобрен для применения в составе схем для начальной АРТ
Исентресс®	RAL	Нет	(Пока) не одобрен для применения в составе схем для начальной АРТ
Комбинированные препараты			
Атрипла®	TDF+FTC+EFV	Да	В Европе не одобрен для применения в качестве схемы для начальной АРТ
Комбивир®	AZT+3TC	Нет	Прием один раз в сутки невозможен из-за AZT
Кивекса®, Эпзиком®	3TC+ABC	Да	
Тризивир®	AZT+3TC+ABC	Нет	Прием один раз в сутки невозможен из-за AZT
Трувада®	TDF+FTC	Да	

5. Экспериментальные комбинации

Новые схемы АРТ должны быть эффективнее, проще, давать меньше побочных эффектов. Помимо препаратов новых групп (ингибиторов интегразы и блокаторов рецепторов ССR5), сегодня тщательно изучаются еще два направления в АРТ: схемы без НИОТ и так называемые «индукционные» схемы АРТ («усиленные» комбинации), включающие больше трех активных препаратов или же препараты трех разных групп.

Комбинации без НИОТ

До сих пор все классические схемы АРТ включали так называемую базовую комбинацию — сочетание двух НИОТ (нуклеозидных или нуклеотидных аналогов). Во многом это было предопределено исторически, поскольку НИОТ были первыми препаратами для борьбы с ВИЧ и, пока ННИОТ и ИП только разрабатывались, лечение двумя НИОТ уже превратилось в стандарт антиретровирусной терапии. По мере накопления знаний о токсическом действии НИОТ на митохондрии росли и сомнения специалистов в правильности такого подхода. Все чаще стали говорить о схемах АРТ, не включающих НИОТ (см. таблицу 6.6.5). Существуют разные подходы: комбинации ИП/г и ННИОТ, комбинации двух ИП. Сейчас изучаются возможности применения комбинаций ИП/г с новыми препаратами, например, ралтегравиром или маравироком. Данных пока нет.

Несколько исследований с участием пациентов, ранее получавших АРТ, уже успешно доказали эффективность применения схем без НИОТ (см. раздел 7 «Когда менять АРТ», глава 6); также изучаются возможности применения комбинаций двух ИП в качестве резервной терапии.

А для начальной терапии? Текущие данные показаны в таблице 6.6.8. Количество пациентов, участвовавших в исследованиях, небольшое. Исследование АСТG 5142 было первым крупным исследованием, предоставившим убедительные доказательства в пользу эффективности стратегии «АРТ без НИОТ» (Riddler, 2008). В этом исследовании было показано, что комбинация LPV/г с эфавирензом не уступает по эффективности ни комбинации двух НИОТ с LPV/г, ни комбинации двух НИОТ с EFV. Вместе с тем у этой комбинации были более выражены побочные эффекты, и она хуже переносилась.

Таблица 6.6.8. Проспективные исследования схем АРТ без НИОТ у пациентов, ранее не получавших АРТ, и у пациентов с небольшим анамнезом АРТ (данные ИТТ-анализа)

	п (пациенты, ранее не получавшие АРТ)	Комбинация препаратов (исследование)	Процентная доля пациентов, у которых была достигнута вирусная нагрузка < 50 копий/мл
ННИОТ+ИП			
Staszewski, 1999	148 (126)*	EFV+IDV (006)	47% через 48 недель
Lopez-Cortes, 2003	42 (0)**	EFV+SQV/г	71% через 52 недели
Stek, 2003	47 (НД)*	EFV+IDV/г (EASIER)	53% через 48 недель
Boyd, 2003	61 (0)*	EFV+IDV/г (HIVNAT 009)	69% через 96 недель
Allavena, 2005	86 (65)*	EFV+LPV/г (BIKS)	73% через 48 недель (< 400 копий/мл)
Harris, 2009	14 (14)	NVP+LPV/г (CTN 177)	78% через 48 недель
Ward, 2006	63 (63)	EFV+ATV/г (BMS 121)	63% через 48 недель
Riddler, 2008	253 (253)	EFV+LPV/г (ACTG 5142)	83% через 96 недель
Комбинация двух ИП			
Gisolf, 2000	104 (104)	SQV+RTV (Prometheus)	63% через 48 недель (< 400 копий/мл)
Hellinger, 2005	20 (4)*	SQV+LPV/г (PIN)	70% через 48 недель
Cameron, 2005	16 (16)	SQV+LPV/г (ACTG 384)	63% через 48 недель
Landman, 2008	30 (30)	FPV+ATV/г (ANRS 127)	47% через 24 недели
Landman, 2008	31 (31)	SQV+ATV/г (ANRS 127)	42% через 24 недели
Van der Lugt, 2008	48 (48)	SQV+LPV/г (HIVNAT 019)	39–69% через 24 недели
Ulbricht, 2008	37 (37)	LPV/г+ATV (LORAN)	41% через 24 недели

**у 22 из 42 пациентов на момент перехода на новую схему вирусная нагрузка была менее 50 копий/мл. В скобках – количество пациентов, ранее не получавших АРТ препараты.

НД – нет данных.

Помимо исследований ACTG 5142 и 006, на сегодняшний день проведено лишь несколько рандомизированных исследований таких схем. В исследовании EASIER пациенты принимали IDV/г и EFV либо со ставудином, либо без него. Анализ данных через 48 недель показал, что результаты лечения по косвенным показателям сопоставимы в обеих группах и ставудин дополнительного эффекта не дает. В то же время, ценность этого исследования несколько уменьшается высокой частотой прекращения лечения, что и повлияло на результаты ИТТ-анализа (анализа данных обо всех включенных в исследование пациентах) (Stek, 2003). Кроме того, в исследовании с участием африканцев было показано, что разные схемы АРТ без НИОТ (типа ННИОТ+ИП) уступают стандартным схемам АРТ (Duvivier, 2008). Напротив, в двух других небольших рандомизированных исследованиях не было обнаружено существенных различий между стандартными схемами и схемами без НИОТ (Harris, 2005; Cameron, 2005). Однако в нескольких пилотных исследованиях была продемонстрирована низкая частота вирусологического ответа на схемы из двух ИП (Landman, 2008; Ulbricht, 2008; van der Lugt, 2008).

Пока неясно, приведут ли схемы без НИОТ к существенному снижению последствий токсического действия на митохондрии и уменьшению побочных эффектов. Результаты дополнительного анализа данных исследования HIVNAT 009 показали уменьшение липоатрофии с увеличением объемов висцерального жира и подкожной жировой клетчатки на конечностях (Boyd, 2005). В исследовании CTN 177 применение схем без НИОТ оказывало благоприятное действие на уровень лактата (Harris, 2005). В исследовании ACTG 5142 частота липоатрофии в группе, получавшей схему без НИОТ, была ниже. Однако общая частота побочных эффектов не снижалась, а нарушения липидного обмена возникали даже чаще (Riddler, 2008).

Учитывая приведенные выше данные, пока еще рано рекомендовать применять схемы АРТ без НИОТ наравне с другими схемами АРТ. Возможно, ситуация изменится, когда появятся результаты проводящихся сейчас исследований комбинаций ИП/г с препаратами новых групп. Сейчас проводятся исследования комбинаций ралтегравира с LPV/г, ATV/г и DRV/г (PROGRESS study, CCTG 589, RADAR), а также викривирока и маравирока в комбинации с ATV/г (A4001078, P04875AM2). Результаты ожидаются в 2010–2011 годах.

Монотерапия, чередующаяся терапия

Можно ли придумать что-то проще? Летом 2003 года несколько исследований начали изучать крайне авангардистский метод лечения — монотерапию ИП, усиленным ритонавиром. Учитывая высокий генетический барьер к развитию резистентности у таких препаратов, успех был ошеломляющим (Gathe, 2007). Однако во многих исследованиях у пациентов, получавших монотерапию, чаще наблюдалась низкоуровневая вирусемия. В исследовании MONARK, только у 64% пациентов (по сравнению с 75% пациентов, получавших AZT+3TC+LPV/г) через 48 недель был достигнут уровень вирусной нагрузки ниже 50 копий/мл (Delfraissy, 2008). По данным нового обзора, в целом эффективность монотерапии усиленным ритонавиром ИП чуть ниже эффективности стандартных схем АРТ (Vierman, 2009). Вне клинических исследований эта стратегия не должна применяться при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ.

Еще один новый подход — чередующаяся терапия, когда схему лечения меняют каждые несколько недель. В рандомизированном клиническом исследовании SWITCH (Martinez-Picado, 2003) участвовал 161 пациент. Все пациенты были разделены на три группы: одна группа получала d4T+ddI+EFV, вторая группа получала AZT+3TC+NFV, а пациентам третьей группы, после того, как вирусная нагрузка стала неопределимой, начали чередовать эти же схемы лечения каждые три месяца. Через 48 недель частота вирусологической неэффективности лечения в третьей группе была значительно ниже. По остальным показателям (количество лимфоцитов CD4, побочные эффекты, степень соблюдения режима приема препаратов и качество жизни) различий выявлено не было. Интересно, будут ли проводиться дальнейшие исследования данной стратегии.

Индукционные (усиленные) схемы (4 или 5 препаратов)

Некоторые специалисты задаются вопросом: не требуется ли в некоторых случаях начинать лечение более интенсивно? Растет озабоченность по поводу быстрого формирования резистентности вируса к лекарственным препаратам, риск которой теоретически возрастает при высокой вирусной нагрузке. Уже сегодня многие врачи начинают лечение сразу четырьмя или пятью антиретровирусными препаратами и лишь через несколько месяцев, когда вирусная нагрузка ста-

новится неопределимой, упрощают схему лечения до трехкомпонентной.

Такой подход основан только на теоретических представлениях, и его целесообразность пока не подтверждена результатами клинических исследований. Все, на что мы можем опираться — предположения и небольшие клинические исследования для проверки гипотез (Ramratnam, 2004), результаты которых показали, что вирусная нагрузка при применении усиленных комбинаций снижается быстрее, чем при применении стандартных схем АРТ с тремя активными препаратами.

Необходимо различать два подхода: первый подход заключается в увеличении в схеме количества препаратов одной группы (обычно нуклеозидных аналогов), а второй подход заключается в одновременном применении препаратов трех групп (а не двух, как в стандартной схеме АРТ).

Увеличение количества препаратов одной группы: современные данные не подтверждают наличия каких-либо преимуществ от использования этого подхода. Применение двух ИП (или двух ННИОТ) вместо одного иногда приводило даже к нежелательным последствиям в таких исследованиях, как SPICE, Danish PI или 2NN (Moyle 2000, Katzenstein 2000, van Leth 2004). Пока совсем не много данных и в пользу назначения трех НИОТ вместо двух (Staszewski, 2003; Orkin, 2004; Mallolas, 2008). В исследовании ACTG 5095 не было выявлено существенной разницы при применении Комбивира® с эфавирензом и Тризивира® с эфавирензом в том числе у пациентов с высокой вирусной нагрузкой, а также в отношении формирования вирусной резистентности (Gulick, 2005). Анализ данных по подгруппам не выявил никаких статистически значимых различий. Поэтому принцип добавления в схему дополнительных препаратов из тех же групп можно списать в утиль.

Включение в схему препаратов трех и более разных групп: Данные о целесообразности включения в схемы АРТ препаратов трех и более разных групп менее однозначны.

- **ACTG 388:** в этом открытом клиническом исследовании участвовали 517 пациентов с развернутой ВИЧ-инфекцией, которые ранее либо не получали никаких антиретровирусных препаратов, либо не получали ИП. Путем рандомизации участники были разделены на три группы для сравнения трех схем лечения, в каждую из которых входила базовая комбинация двух НИОТ AZT+3TC, а также либо IDV, либо IDV+EFV (ИП+ННИОТ), либо IDV+NfV (2 ИП) (Fischl, 2003). Через 2 года наблюдения было отмечено, что в группе, получавшей IDV+EFV, частота вирусологической неэффективности лечения значительно ниже, чем в двух других группах. Наихудшие результаты были у схемы, включающей IDV+NfV; в группе, получавшей эту схему, наблюдались более тяжелые побочные эффекты. Таким образом, исследование ACTG 388 продемонстрировало преимущества схемы лечения препаратами трех групп над стандартной схемой лечения препаратами двух групп. Однако следует отметить, что некоторые участники данного исследования ранее получали антиретровирусные препараты, и у примерно 10% из них на момент начала исследования уже были мутации резистентности вируса к лекарственным препаратам.
- **ACTG 384:** всего в исследование было включено 980 человек, которые были рандомизированы в шесть групп (Robbins, 2003; Shafer, 2003). В этих группах базовые комбинации AZT+3TC или d4T+ddI назначали в сочетании либо с эфавирензом, либо с нелфинавиром, либо с эфавирензом и нелфинавиром. Базовые комбинации были замаскированы, остальные препараты давались открыто. Четырехкомпонентная схема оказалась эффективнее всех трехкомпонентных, за исключением одной, самой мощной — AZT+3TC+EFV.
- **INPIO:** открытое рандомизированное исследование, в котором 911 пациентов получали базовую комбинацию d4T+ddI в сочетании с эфавирензом, нелфинавиром или эфавирензом и нелфинавиром. Между трехкомпонентными схемами и четырехкомпонентной не было выявлено никаких различий (Yeni, 2006). Основным недостатком исследования в том, что изучаемые схемы АРТ несколько устарели уже во время исследования, поэтому частота досрочного выхода участников из исследования была достаточно высокой.
- **ANRS 081:** исследование, в котором сравнивали схему из препаратов трех разных групп (d4T+NVP+IDV) с традиционной схемой (d4T+3TC+IDV). В нем участвовали 145 пациентов, которые ранее либо не получали антиретровирусные препараты, либо имели небольшой опыт антиретровирусного лечения. Новая схема из препаратов трех разных групп значительно уступила традиционной: через 72 недели вирусная нагрузка ниже 20 копий/мл в группе, получавшей экспериментальную схему, была зарегистрирована у 52% пациентов, а

в группе, получавшей стандартную схему — у 79% пациентов. Кроме того, прием экспериментальной схемы досрочно прекратили 43% пациентов (Launay, 2002).

- **FIRST (CPCRA 058):** 1397 ранее не получавших АРТ пациентов были рандомизированы в группы приема ИП, ННИОТ или ИП+ННИОТ. Все пациенты получали базовую комбинацию из двух НИОТ. Поскольку это исследование началось в 1999 году, наиболее часто назначаемым ИП был нелфинавир. Усиленные ритонавиром ИП применялись редко, что в достаточной степени снижает ценность результатов, полученных в этом исследовании. Эффективность терапии тремя группами препаратов не превосходила стандартные схемы с ННИОТ (MacArthur, 2006).

В заключение следует отметить, что любое преимущество новых схем в эффективности (которое, кстати, во многих исследованиях не выявлялось) сводится на нет более выраженными побочными эффектами. Кроме того, есть риск, что большее количество таблеток и выраженные побочные эффекты отпугнут пациентов от таких схем. Очень мало данных получено о пациентах, которые начинают АРТ на поздних стадиях заболевания (поздно обратившиеся пациенты). До сих пор не ясно, приносит ли вообще пользу усиление интенсивности терапии, каким категориям пациентов оно приносит пользу, и какие препараты предпочтительно использовать.

6. Комбинации, которые не следует применять в составе первой схемы АРТ

Недостаточно эффективными считаются все одно- и двухкомпонентные схемы АРТ, прежде всего — схемы из двух НИОТ. По данным клинического испытания INCAS, сочетание одного НИОТ с одним ННИОТ тоже крайне нежелательно (Montaner, 1998). При назначении НИОТ, необходимо следить, чтобы они не были аналогами одного и того же основания. Иными словами, бессмысленно комбинировать аналоги тимидина (зидовудин и ставудин) или аналоги цитидина (эмтрицитабин и ламивудин). Более того, аналоги тимидина зидовудин и ставудин являются фармакологическими антагонистами (Navlir, 2000; Pollard, 2002).

Ритонавир не следует использовать в качестве самостоятельного препарата, поскольку в терапевтической дозе он очень плохо переносится. Сейчас больше нет оснований включать ddI, d4T, индинавир или нелфинавир в схемы первого ряда. Некоторые препараты не одобрены для применения у ранее не получавших АРТ пациентов; к ним относятся энфувиртид, ралтегравир и маравирок (эта ситуация, возможно, изменится в ближайшие месяцы), а также этравирин, делавирдин и типранавир. Делавирдин (Хивид®), саквинавир в мягких желатиновых капсулах (Фортоваза®) и ампренавир (Агенераза®) больше не выпускаются.

Комбинации ННИОТ: все ННИОТ являются неконкурентными антагонистами, кроме того, все ННИОТ вызывают сыпь, поэтому при назначении двух ННИОТ очень сложно установить, какой именно препарат стал причиной аллергической реакции. При одновременном приеме невирапина и эфавиренза существенно снижаются сывороточные концентрации эфавиренза (Veldkamp, 2001). По прошествии исследования 2NN стало окончательно ясно, что сочетать эфавиренз с невирапином нельзя: в группе получавших эту комбинацию результаты были значительно хуже, чем в прочих группах, причем в основном из-за высокой токсичности (Van Leth, 2004).

Тенофовир нельзя использовать в составе схем из трех НИОТ: слишком многими исследованиями показана низкая частота вирусологической эффективности таких схем, особенно при сочетании тенофовира с комбинацией ABC+3ТС (Hoogewerf, 2003; Jemsek, 2004; Khanlou, 2005; Gallant, 2005) (см. выше «Три или четыре НИОТ»).

TDF+ddI: по меньшей мере в пяти исследованиях, в которых назначалась комбинация TDF+ddI в сочетании с ННИОТ, была зарегистрирована ее крайне низкая эффективность. Некоторые исследования по этой причине даже были завершены досрочно (Leon, 2005; Podzamczek, 2005; Maitland, 2005; van Lunzen, 2005; Torti, 2005). Самая низкая эффективность отмечалась у пациентов с выраженным иммунодефицитом и высокой вирусной нагрузкой. Компания BMS опубликовала предупредительное письмо о недопустимости применения комбинации TDF+ddI. Кроме того, сообщалось о снижении количества лимфоцитов CD4 у пациентов, получавших эту комбинацию, даже на фоне хорошего вирусологического ответа (Kakuda, 2004; Barrios, 2005). Пока специалисты не пришли к единому мнению по поводу причины снижения количества лимфоцитов, однако это может быть следствием неблагоприятных лекарственных взаимодействий между тенофовиром и диданозином. Сообщалось о высокой токсичности этой комбинации, и, в особенности, о случаях развития панкреатита (Martinez, 2004; Masia, 2005).

На основании приведенных выше данных можно сделать вывод о том, что этой комбинации больше нет места в антиретровирусной терапии.

Постепенное начало терапии: прием всех препаратов необходимо начинать одновременно. В исследованиях были выявлены высоко значимые различия между группами пациентов, начавших АРТ с приема сразу всех (трех) антиретровирусных препаратов, и начавших АРТ с приема двух из трех входящих в схему антиретровирусных препаратов (Gulick, 1998; Ait-Khaled, 2002). Постепенное начало лечения влечет отдаленные последствия: по данным крупного когортного исследования, риск вирусологической неэффективности терапии на протяжении многих лет после начального периода приема двухкомпонентной терапии повышен в два раза, даже если пациент принимал два препарата всего несколько недель (Phillips, 2002). Таким образом, начинать прием трехкомпонентной схемы АРТ постепенно, как это иногда делают из-за опасений развития побочных эффектов, неправильно и опасно.

Ошибки назначения первой схемы АРТ, которых можно избежать

- Терапия одним или двумя препаратами (за исключением контролируемых исследований), а также постепенное начало терапии — всегда следует начинать с полноценной схемы АРТ, при этом прием всех препаратов следует начинать одновременно.
- Начинать терапию с низких доз препаратов (за исключением невирапина).
- Энфувиртид, делавирдин, типранавир, этравирин, ралтегравир, маравирик не одобрены для применения у пациентов, ранее не получавших АРТ. Возможно, в 2009 году ралтегравир будет одобрен для лечения этой категории пациентов.
- ddC (Хивид®), SQV-МЖК (Фортоваза®), ампреनावир (Агенераза®) — производство и продажа прекращены.
- Ритонавир (плохо переносится — только для использования в качестве фармакологического усилителя).
- AZT+d4T и ЗТС+FTC (антагонисты).
- TDF+ddI (разные причины), d4T+ddI (усиление токсичности).
- TDF в составе схем из трех НИОТ (особенно не включающих аналоги тимидина).
- Одновременное назначение АВС и ННИОТ без предварительного НЛА-типирования (риск аллергических реакций).
- Эфавиренз + невирапин (слишком токсичная комбинация).

Литература

- Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002, 7:43-51.
- Allavena C, Ferre V, Brunet-Francois C, et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of LPV/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2005, 39:300-6.
- Altice FL, Maru DS, Bruce RD, et al. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *CID* 2007;45:770-8
- Antoniu T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002, 36:1598-613.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74-8.
- Barrios A, Rendon A, Negredo E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS* 2005;19:569-575.
- Bartlett JA, Johnson J, G Herrera G, et al. Initial therapy with abacavir-lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001(CLASS). Abstract TuPeB4544, XV World AIDS Conference 2004, Bangkok
- Bierman WF, van Aagtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009, 23:279-91.
- Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, et al. Pancreatitis treated with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e57-62.
- Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-1-infected subjects. *J AIDS* 2003; 34:134-9.
- Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. Indinavir/ritonavir 800/100 mg bid and efavirenz 600 mg qd in patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. *HIV Med* 2005, 6:410-20.
- Cameron DW, Becker S, Eron J, et al. Comparative safety and anti-HIV activity of a dual protease inhibitor (PI) regimen (LPV/ritonavir (LPV/r) + saquinavir (SQV)) versus a nucleoside-containing regimen. Abstract H-523, 45th ICAAC 2005, Washington.
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.

- Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2007;8:164-72.
- Chana G, Everall IP, Crews L, et al. Cognitive deficits and degeneration of interneurons in HIV+ methamphetamine users. *Neurology* 2006;67:1486-9.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001, 23:1296-310.
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1038-46.
- Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al. LPV/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:385-93.
- Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14: 2895-902.
- Duvivier C, Ghosn J, Assoumou L, et al. Initial therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens is more effective than with regimens that spare them with no difference in short-term fat distribution: Hippocampe-ANRS 121 Trial. *J Antimicrob Chemother* 2008, 797-808.
- Elion R, Cohen C, DeJesus E, et al. Once-daily abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve subjects: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 324-33.
- Elston RC, Yates P, Tisdale M, et al. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48-week results in PI-experienced subjects: A retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Abstract MoORB1055, XV Int AIDS Conf 2004; Bangkok.
- Eron J, Yeni P, Gather J, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368:476-482.
- Ferrer E, Gatell JM, Sanchez P, et al. Zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-infected naïve patients: a 96-week prospective one-arm pilot study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24:931-4.
- Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002, 16:569-77.
- Fischl MA, Ribaldo HJ, Collier AC, et al. A randomized trial of 2 different 4-drug antiretroviral regimens versus a 3-drug regimen, in advanced human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis* 2003; 188:625-34.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006, 354:251-60.
- Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis* 2005, 192:1921-30.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004, 292: 191-201.
- Gardner E, Peng G, Telzak E, et al. Analysis of the relationship between antiretroviral medication adherence and class-specific resistance in a large prospective randomized clinical trial. Abstract 777, 15th CROI 2008, Boston.
- Gathe J, Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily LPV/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J AIDS* 2009 Feb 16. [Epub ahead of print]
- Gathe JC Jr, Iye P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004, 18:1529-37.
- Gathe JC Jr, R F Yeh, C Mayberry, et al. Single-agent therapy with LPV/ritonavir suppresses plasma HIV-1 viral replication in HIV-1 naïve subjects: IMANI-2 48-week results. Abstract WePeB034, 4th IAS 2007, Sydney.
- Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003, 17:2045-2052.
- Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. Promethes Study Group. *AIDS* 2000, 14:405-13.
- Gulick RM, Lalama CM, Ribaldo HJ, et al. Intensification of a triple-nucleoside regimen with tenofovir or efavirenz in HIV-1-infected patients with virological suppression. *AIDS* 2007;21:813-23.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. *JAMA* 1998, 280:35-41.
- Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004, 350:1850-1861.
- Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008, 47:712-22.
- Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* 2000, 5:19.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, 337: 725-33.
- Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111-2.
- Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med* 1999, 159:2221-4.
- Harris M, Côté H, Ochoa C, et al. A randomized, open-label study of a nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *J AIDS* 2009, 50:335-7.
- Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182:321-5.
- Hellinger J, Cohen C, Morris A, et al. Pilot study of saquinavir and LPV/ritonavir twice daily in protease inhibitor-naïve HIV-positive patients. *HIV Clin Trials* 2005, 6:107-17.
- Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998, 352:1751-2.
- Hicks CB, DeJesus E, Sloan LM, et al. Comparison of once-daily fosamprenavir boosted with either 100 or 200 mg of ritonavir, in combination with abacavir/lamivudine: 96-week results from COL100758. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:395-403.
- Hoffmann C, Wolf E. Pitfalls of cross-trial comparisons: a systematic review of randomized clinical trials using zidovudine, lamivudine and efavirenz in treatment naïve HIV infected patients. Abstract P7.9/05, 11th EACS 2007, Madrid

Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet* 2003; 362:1979-80.

Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. Abstract 51, 11th CROI 2004, San Francisco.

Johnson MA, Gathe JC Jr, Podzaczek D, et al. A once-daily LPV/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J AIDS* 2006, 43:153-60.

Kakuda TN, Anderson PL, Becker SL. CD4 cell decline with didanosine and tenofovir and failure of triple nucleoside/nucleotide regimens may be related. *AIDS* 2004;18:2442-4.

Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. *JID* 2000, 182:744-50.

Khanlou H, Yeh V, Guyer B, Farthing C. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients. *AIDS Pat Care STD* 2005, 19:135-40.

Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002, 16:543-50.

Kumar PN, Patel P, Salvato P, et al. ACTION Study: Efficacy and safety of abacavir/lamivudine/zidovudine [ABC/3TC/ZDV] BID versus lamivudine/zidovudine [3TC/ZDV] BID + atazanavir [ATV] QD in ART-naive HIV-1 infected subjects. Abstract H-1058, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naive patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med* 2006, 7:85-98.

la Porte CJ, Schippers EF, van der Ende ME, et al. Pharmacokinetics of once-daily LPV/ritonavir and the influence of dose modifications. *AIDS* 2005, 19:1105-7.

Landman R, Chazallon C, Descamps D, et al. Efficacy and safety of dual-PI regimens for the treatment of ART-naive HIV-1 subjects: 2IP ANRS 127, a Randomized pilot study. Abstract 779, 15th CROI 2008, Boston.

Landman R, Descamps D, Peytavin G, et al. early virologic failure and rescue therapy of tenofovir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: TONUS Study. *HIV Clin Trials* 2005, 6:291-301.

Lapadula G, Costarelli S, Quiros-Roldan E, et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1127-9.

Launay O, Gerard L, Morand-Joubert L, et al. Nevirapine or lamivudine plus stavudine and indinavir: examples of 2-class versus 3-class regimens for the treatment of HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2005; 35: 1096-105.

Leon A, Martinez E, Mallolas J, et al. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005, 19:213-5.

Libre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002, 36:621-3.

Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz: pharmacokinetics and efficacy in HIV-infected patients with prior antiretroviral therapy. *J AIDS* 2003, 32:240-2.

Lundgren J, Reiss P, Worm S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: the D:A:D study. Abstract 44, LB16th CROI 2009, Montréal.

Maas B, Kerr T, Fairbairn N, Montaner J, Wood E. Pharmacokinetic interactions between HIV antiretroviral therapy and drugs used to treat opioid dependence. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006; 35: 533-43.

MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet* 2006, 368:2125-35.

Mah Ming JB, Gill MJ. Drug-induced rhabdomyolysis after concomitant use of clarithromycin, atorvastatin, and LPV/ritonavir in a patient with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2003;17:207-10.

Maitland D, Moyle G, Hand J, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *AIDS* 2005, 19:1183-8.

Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J AIDS* 2008, 47:161-7.

Mallolas J, Pich J, Penaranda M, et al. Induction therapy with trizivir plus efavirenz or LPV/ritonavir followed by trizivir alone in naive HIV-1-infected adults. *AIDS* 2008;22:377-84.

Martinez A, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004, 364:65-7.

Martinez-Picado J, Negro E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 81-9.

Maru DS, Bruce RD, Walton M, Springer SA, Altice FL. Persistence of virological benefits following directly administered antiretroviral therapy among drug users: results from a randomized controlled trial. *J AIDS* 2009, 50:176-81.

Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. *Antivir Ther* 2003, 8:163-71.

Mathias A, Plummer A, Skillington J, et al. Bioequivalence of the coformulation of efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF. Abstract TUE0098, XVI IAC 2006, Toronto.

Maus S, Milinkovic A, Hoffmann C, et al. Low rate of treatment failure on antiretroviral therapy with tenofovir, lamivudine and zidovudine. *AIDS* 2005, 19:101-2.

Mildvan D, Tierney C, Gross R, et al. Randomized comparison in treatment-naive patients of once-daily vs twice-daily LPV/ritonavir-based ART and comparison of once-daily self-administered vs directly observed therapy. Abstract 138, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28619.htm>

Mitty JA, Macalino GE, Bazerman LB, et al. The use of community-based modified directly observed therapy for the treatment of HIV-infected persons. *J AIDS* 2005; 39: 545-50.

Mitty JA, Mwamburi DM, Macalino GE, et al. Improved virologic outcomes and less HIV resistance for HAART-experienced substance users receiving modified directly observed therapy: results from a randomized controlled trial. Abstract 622a, 12th CROI 2006, Denver.

Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily LPV/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008, 372:646-655.

- Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A LPV/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1505-14.
- Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998, 279: 930-7.
- Moyle G, Higgs C, Teague A, et al. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating ART. *Antivir Ther* 2006, 11:73-8.
- Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 23: 128-37.
- Moyle GJ, Dejesus E, Cahn P, et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults: results of the zigen once daily in antiretroviral combination study. *J AIDS* 2005, 38:417-425.
- Nelson M, Yeni P, Sensom M, et al. Factors affecting virological response to DRV/ritonavir and LPV/ritonavir in treatment naïve HIV-1-infected patients in ARTEMIS at 96 weeks. Abstract 575, 16th CROI 2009 Montréal. Compliance unter Darunavir möglicherweise nicht so wichtig.
- Neuman MG, Monteiro M, Rehm J. Drug interactions between psychoactive substances and antiretroviral therapy in individuals infected with human immunodeficiency and hepatitis viruses. *Subst Use Misuse* 2006;41:1395-463.
- Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B, et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell count, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *AIDS* 2005, 19:319-330.
- Orkin C, Stebbing J, Nelson M, et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother* 2005, 55:246-51.
- Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily DRV/ritonavir versus LPV/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008, 22:1389-1397.
- Pardo REY C, Yebra M, Borrallo M, et al. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e72-3.
- Parietti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: A meta-analysis. *CID* 2009 Jan 13.
- Perez-Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS* 2005, 19:695-8.
- Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34:234-8.
- Podzaczec D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7:81-90.
- Podzaczec D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther* 2005, 10:171-7.
- Podzaczec D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J AIDS* 2006 Nov 9;
- Pollard RB, Tierney C, Havlir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naïve (ACTG 298). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:699-704.
- Ramratnam B, Ribeiro R, He T, et al. Intensification of antiretroviral therapy accelerates the decay of the HIV-1 latent reservoir and decreases, but does not eliminate, ongoing virus replication. *J AIDS* 2004, 35:33-7.
- Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. Abstract 152, 16th CROI 2009, Montréal.
- Rey D, Hoen B, Chavanet P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63:380-8.
- Rey D, Krebs M, Partisani M, et al. Virologic response of zidovudine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate combination in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2006; 43: 530-4.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-2106.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-303.
- Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2004, 35:22-32.
- Sabin C, Worm S, Weber R, et al. Do thymidine analogues, abacavir, didanosine and lamivudine contribute to the risk of myocardial infarction? the D:A:D study. Abstract 957c, 15th CROI 2008, Boston.
- Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med* 2007;20:411-6.
- Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2304-15.
- Slain D, Amsden JR, Khakoo RA. Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2005, 25:165-70.
- Smith K, Fine D, Patel P, et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once-daily LPV/ritonavir through 48 weeks in the HEAT study. Abstract 774, 15th CROI 2008, Boston.
- Smith K, Weinberg W, Dejesus E, et al. Efficacy and safety of once-daily boosted fosamprenavir or atazanavir with tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients: 24-week results from COL103952 (ALERT). Abstract H-1670, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Smith-Rohrbach DM, Bruce R, Walton M. Waning of virological benefits following directly administered art among drug users: results from a randomized, controlled trial. Abstract 579, 16th CROI 2009 Montréal.
- Squires K, Young B, DeJesus E, et al. Atazanavir/ritonavir + abacavir/lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected HLA-B*5701 negative subjects demonstrates efficacy and safety: the ARIES trial. Abstract H-1250a, 48th ICAAC 2008, Washington, DC.
- Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-63.
- Staszewski S, Haberl A, Carlebach A, et al. A simple, once-daily dosing regimen for treating HIV-1 infection in intravenous drug users. *HIV Med* 2000, 1:162-3.

Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-1163.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *NEJM* 1999, 341:1865-73.

Staszewski S, Stark T, Knecht G, et al. The Quad study: A pilot-study to assess the efficacy and safety of trizivir + RTV-boosted saquinavir compared to combivir + RTV-boosted saquinavir in ART-naïve patients with high viral load and low CD4 count. Abstract 1/1, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

Stek M Jr, Hirschel B, Benetucci J, et al. Comparison of PI-boosted indinavir with efavirenz plus stavudine regimens in easier (European and South American study of indinavir, efavirenz, and ritonavir). Abstract 39, 2nd IAS 2003, Paris.

Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000, 20:295-307.

Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of HAART regimens in predicting adherence. *J AIDS* 2004, 36:808-816.

Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004, 18:2277-84.

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80.

Torti C, Quiros-Roldon E, Regazzi M, et al. Early virological failure after tenofovir + didanosine + efavirenz combination in HIV-positive patients upon starting antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005, 10:505-13.

Towner W, Kerrigan HL, LaRiviere M, et al. Efficacy of a once daily (QD) regimen of nevirapine (NVP), lamivudine (3TC) and tenofovir (TDF) in treatment-naïve HIV infected patients: a pilot study. Abstract P49, 7th Int Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2004, Glasgow.

Ulbricht K, Stoll M, Behrens G, et al. Double protease inhibitor, RTI-sparing therapy regimen in naïve HIV-1-infected patients: 24-week virologic response analysis of the LORAN trial. Abstract 780, 15th CROI 2008, Boston.

van der Lugt J, Autar RS, Ubolyam S, et al. Pharmacokinetics and short-term efficacy of a double-boosted protease inhibitor regimen in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61:1145-53.

van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17:987-99.

van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004, 363:1253-63.

van Lunzen J, Schewe K, Kuhlmann B, et al. High rate of virological failure during once daily therapy with tenofovir + didanosine 250 mg + efavirenz in antiretroviral-naïve patients—results of the 12-week interim analysis of the TEDDI trial. Abstract TuPp0306, 3rd IAS 2005, Rio.

Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. *J Infect Dis* 2001, 184: 37-42.

Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus LPV/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J AIDS* 2009 Feb 12.

Ward D, Bush L, Thiry A, et al. Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) and Efavirenz (EFV) NRTI-Sparing Regimens in Treatment-Naïve Adults: BMS - 121 Study. Abstract H-1057, 46th ICAAC 2006, San Francisco.

Yeni P, Cooper DA, Aboukher JP, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 287-98.

7. Когда менять схему АРТ?

Кристиан Хоффман

Несмотря на то, что частота случаев внесения изменений в схему АРТ и прерывания антиретровирусной терапии в последние годы снизилась, случаи замены схем АРТ остаются очень частыми. В исследовании EuroSIDA из почти 1200 пациентов, начавших АРТ после 1999 года (через год после начала исследования), только 70% продолжают принимать первоначальную схему терапии. У 24% схема терапии поменялась, а 6% вообще прекратили принимать АРТ.

Существует три основные причины для изменения схемы АРТ:

1. острые побочные эффекты (обычно в начале приема препаратов);
2. отдаленные побочные эффекты (или риск отдаленных побочных эффектов);
3. вирусологическая неэффективность лечения.

Замена АРТ по причине острых побочных эффектов

Не каждый побочный эффект является основанием для немедленной замены схемы ВААРТ. Тошноту или диарею в начале лечения перетерпеть можно и нужно. Желудочно-кишечные расстройства, возникающие в первые недели АРТ, не опасны и нередко проходят самостоятельно или устраняются с помощью симптоматического лечения. То же относится и к некоторым аллергическим реакциям, и к относительно легким побочным эффектам со стороны ЦНС в начале приема эфавиренза (легкая аллергия). В этот период необходимо беседовать с пациентом, давать советы по облегчению состояния, а также внушать мысль о том, что эти побочные эффекты уйдут со временем. Это поможет предупредить снижение степени соблюдения режима приема препаратов в этот сложный для пациента период времени. Тем не менее, некоторые побочные эффекты почти всегда являются показаниями к немедленной отмене препаратов или изменению схемы АРТ (они перечислены в рамке ниже).

Побочные эффекты, почти всегда служащие показаниями к отмене АРТ или изменению схемы АРТ

- Тяжелая диарея, не прекращающаяся несколько недель, несмотря на прием лоперамида (обычно на фоне приема нелфинавира, LPV/r, FPV/r, SQV/r).
- Мучительная тошнота, не купируемая метоклопрамидом, требующая постоянной симптоматической терапии или сопровождающаяся потерей веса (обычно на фоне AZT, ddI).
- Полинейропатия, часто очень стойкая (d4T, ddI, возможно, 3TC).
- Тяжелая анемия (AZT).
- Тяжелая прогрессирующая мышечная слабость (d4T, ddI).
- Панкреатит (ddI, ddI+TDF, d4T+ddI, в редких случаях LPV/r).
- Лактацидоз (наиболее часто d4T+ddI, но также все остальные НИОТ).
- Тяжелые аллергические реакции, сопровождающиеся поражением слизистых и лихорадкой (типичны для абакавира, всех ННИОТ, значительно реже их вызывают FPV или DRV).
- Почечная недостаточность (TDF, IDV).
- Мочекаменная болезнь или рецидивирующая почечная колика (IDV).
- Лекарственное поражение печени с повышением активности трансаминаз в 5 и более раз выше верхней границы нормы (NVP, TPV).
- Желтуха (NVP, ATV, IDV, TPV).
- Тяжелые рецидивирующие поражения ногтей (IDV, возможно, 3TC).
- Психоз (EFV, возможно, AZT).

Замена АРТ по причине риска отдаленных побочных эффектов

В последние годы многие клиницисты начали вносить изменения в вирусологически эффективные схемы АРТ, опасаясь кумулятивных отдаленных побочных эффектов (особенно липо-

дистрофии и дислипидемии). Чаще всего меняют ИП на ННИОТ, а ставудин на другой НИОТ. В связи с этим в течение последних лет было проведено множество исследований, посвященных переходу с одной схемы АРТ на другую. О наиболее важных исследованиях будет рассказано дальше.

Замена ИП

ИП могут вызывать некоторые отдаленные побочные эффекты. Наиболее значимый из них — липодистрофия (см. главу 8 «Липодистрофический синдром»); также следует отметить нарушения функции ЖКТ и дислипидемию.

Таблица 6.7.1. Рандомизированные исследования, посвященные замене ИП на препарат другой группы

Источник	n	Кол-во недель	ВЭ	Изменения уровней липидов (Л) и липодистрофии (ЛД) после замены АРТ
ИП на NVP				
Barreiro, 2000	138	24	Улучшение	Л – без изменений; ЛД – улучшение
Ruiz, 2001	106	48	Изменение незначительное	Л – возможно, улучшение; ЛД – без изменений
Arranz-Caso, 2005	160	48	Изменение незначительное	Л – улучшение; ЛД – улучшение
ИП на EFV				
Becker, 2001	346	48	Улучшение	Л – без изменений
Molina, 2005	355	48	Улучшение	Л/ЛД – данных нет; побочные эффекты те же
ИП на ABC				
Clumeck, 2001	211	24	Улучшение	Л – улучшение; ЛД – выраженное улучшение
Opravil, 2002	163	84	Ухудшение (динамика)	Л – улучшение; ЛД – без изменений
Katlama, 2003	209*	48	Изменение незначительное	Л – улучшение; ЛД – улучшение
Keiser, 2002	104	28	Изменение незначительное	Л – улучшение
ИП на EFV или NVP				
Negredo, 2002	77	48	Изменение незначительное	Л – улучшение только при замене на NVP; ЛД – без изменений
Calza, 2005	130	48	Изменение незначительное	Л – фактически ухудшение, если в группе ИП принимались гиполипидемические средства
ИП на EFV или NVP или ABC				
Martinez, 2003	460	48	Данные против ABC	Л – улучшение только при замене на ABC; ЛД – возможно, без изменений
ИП на RAL				
Eron, 2009	350	24	Ухудшение	Л – улучшение

Примечание. Во всех исследованиях (кроме Martinez, 2003) в созданной путем рандомизации контрольной группе продолжали лечение ИП. Все исследования проводились открытым методом (без маскировки). К моменту замены схемы АРТ все участники получали ИП на протяжении нескольких месяцев, и у них была неопределимая вирусная нагрузка.

ВЭ – вирусологический эффект (вирусная нагрузка в группе замены ИП по сравнению с вирусной нагрузкой в продолжающей принимать ИП контрольной группе)

ЛД – липодистрофия

Л – уровни липидов крови

*ИП принимали только 62% участников, остальные получали ННИОТ или схему из трех НИОТ.

На основании результатов исследований, посвященных замене ИП, можно сделать основной вывод: замена ИП-содержащей схемы на схему с ННИОТ, с НИОТ или с ингибитором интегразы с целью предотвращения отдаленных побочных эффектов вирусологически безопасна, если замена АРТ происходит при неопределимой вирусной нагрузке в отсутствие признаков резистентности вируса к препаратам (см. таблицу 6.7.1).

Если обобщить результаты исследований, можно сделать вывод о том, что замена ИП другим препаратом наиболее часто приводит к улучшению липидного баланса, особенно при замене ИП на абакавир и ралтегравир, в меньшей степени при замене на эфавиренз. Приводит ли отмена ИП к уменьшению проявлений липодистрофии, пока неясно. По-видимому, пациенты отмечают субъективные улучшения внешнего вида, однако их сложно оценить количественно.

Во многих исследованиях отмечалось, что замена АРТ привела к существенному повышению качества жизни, возможно, вследствие уменьшения количества принимаемых таблеток.

Замена ИП другим препаратом повышает риск вирусологической неэффективности лечения, особенно у пациентов, получавших раньше АРТ только нуклеозидными аналогами, поскольку у них вирус обладает соответствующими мутациями резистентности. Один пример того, какие последствия может повлечь за собой замена препарата из стратегических соображений, приведен в таблице 6.7.3. Этот случай показывает, насколько осторожно следует подходить к замене препаратов, если у пациента в анамнезе есть период приема неадекватной (двухкомпонентной!) схемы лечения.

Переход на абакавир сопровождается более высоким риском вирусологической неэффективности, особенно у пациентов, ранее получавших только НИОТ. Похожие наблюдения были недавно сделаны в исследованиях SWITCHMRK, в которых изучалась возможность замены ИП ингибитором интегразы ралтегравиром (Egon, 2009). В этих широкомасштабных исследованиях II фазы участвовало в общей сложности 702 пациента, которые перед включением в исследование длительное время получали схему АРТ с LPV/г с хорошим и стойким вирусологическим ответом. Все пациенты были рандомизированы в две группы: пациентам одной группы LPV/г в составе схемы АРТ был заменен на ралтегравир, вторая группа продолжила прием прежней схемы с LPV/г. После замены терапии наблюдалось улучшение липидного баланса, однако по результатам через 24 недели не удалось доказать не меньшую эффективность ралтегравира по сравнению с LPV/г. По данным ИТТ-анализа, через 24 недели вирусная нагрузка меньше 50 копий/мл была зарегистрирована только у 82% пациентов, получавших ралтегравир, по сравнению с 88% пациентов, продолжавших прием ингибитора протеазы. Рост вирусной нагрузки чаще наблюдался у пациентов, у которых уже были случаи вирусологической неэффективности АРТ в прошлом (66%).

При каждой замене АРТ необходимо учитывать риск развития побочных эффектов. При замене ИП на невирапин следует ожидать развития сыпи или лекарственного поражения печени, а эфавиренз может вызывать побочные эффекты со стороны ЦНС. Абакавир вызывает реакции гиперчувствительности, частота которых в исследовании TRIZAL достигала значительного уровня — 10%. Сегодня риск развития РГЧ можно существенно уменьшить с помощью предварительного HLA-типирования.

В то же время результаты недавно проведенного метаанализа свидетельствуют, о том, что замена ИП на НИОТ может привести к некоторому снижению иммунологического ответа, поскольку на фоне НИОТ количество лимфоцитов CD4 растет медленнее, чем на фоне ИП (Owen, 2004). Возможно, ИП не всегда нужно менять на препарат другой группы. В случае тяжелой дислипидемии можно заменить прежний ИП атазанавиром (Wood, 2004; Gatell, 2007; Soriano, 2008), который, по нашему опыту, не вызывает липодистрофию. Улучшения липидного баланса можно добиться, назначив атазанавир, не усиленный ритонавиром (Sension, 2009).

Пока нет данных о последствиях замены ИП маравироком, но этот вариант сейчас изучается.

Замена ставудина

Аналог тимидина ставудин, который отличается наиболее выраженным токсическим действием на митохондрии (см. главу 9 «Токсическое действие НИОТ на митохондрии»), часто заменяют другим нуклеозидным аналогом. Изучалась такая тактика мало и лишь в небольших исследованиях, ценность которых зачастую невелика, поскольку замена ставудина проводилась одновременно с заменой ИП (см. таблицу 6.7.2).

Несмотря на то, что исследования были весьма разнородными, большинство из них все же показало уменьшение проявлений липодистрофии после замены ставудина, например, абакавиром. В частности, наблюдалось увеличение толщины подкожной жировой клетчатки на конечностях, хотя поначалу это улучшение не было заметно внешне и выявлялось только с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) (Martin, 2004). Результаты гистологических исследований показали, что после замены ставудина другим препаратом повышенная скорость апоптоза адипоцитов возвращалась к норме (Cherry, 2005; McComsey, 2005).

Таблица 6.7.2. Контролируемые клинические исследования замены d4T на другие препараты (все рандомизированные, за исключением McComsey, 2004)

Источник	N	Замена	Кол-во недель	Эффект замены
Carr, 2002 Martin, 2004	106	ABC вместо d4T или AZT	104	ЛА – улучшение; уровни липидов не изменились
John, 2003	37	AZT вместо d4T и ABC вместо PI	48	ЛА на конечностях – слабо выраженное улучшение; уровни липидов и объем висцерального жира не изменились
Moyle, 2003	30	ABC вместо d4T или ИП/НИИОТ, или AZT+ABC вместо d4T+ИП	48	ЛА – улучшение (после замены d4T) Уровни липидов – улучшение (после замены ИП)
McComsey, 2004	118	AZT или ABC вместо d4T	48	ЛА – улучшение; уровни лактата – улучшение
Moyle, 2005	105	TDF или ABC вместо d4T или AZT	48	ЛА – улучшение; уровни липидов – улучшение на фоне TDF
Milinkovic, 2007	57	TDF или d4T в сниженной дозе (30 мг) вместо d4T	24	ЛА и уровни липидов – улучшение (больше на фоне TDF, чем на фоне снижения дозы d4T)
Tebas, 2009	101	ABC или схема без НИИОТ вместо d4T или AZT	48	ЛА – улучшение

Ни в одном из исследований вирусологическая эффективность не изменилась.

ЛА – липоатрофия.

В исследованиях McComsey, 2004 и Moyle, 2005 участвовали только пациенты с липоатрофией.

Исходя из полученных данных, представляется целесообразным заменять ставудин другим нуклеозидным аналогом, если есть такая возможность. В странах с ограниченными ресурсами уменьшить частоту и выраженность побочных эффектов можно путем снижения дозы ставудина (McComsey, 2008).

Переход на тенофовир

Исследования с участием пациентов, ранее не получавших АРТ, показали, что краткосрочная токсичность у тенофовира менее выражена, чем у d4T или AZT (Gallant, 2004+2006). В исследовании 903 у пациентов, которым заменили ставудин тенофовиром, улучшались показатели липидов в крови. Кроме того, через три года было зарегистрировано увеличение средней толщины подкожного жирового слоя на конечностях (Madruга, 2007).

Спустя некоторое время неожиданные результаты были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании ACTG A5206, в котором было установлено, что даже добавление тенофовира к вирусологически эффективной схеме АРТ способствует улучшению липидного баланса. Эти данные свидетельствуют о наличии у тенофовира собственного гиполипидемического действия. Мы считаем, что необходимы дальнейшие исследования механизма гиполипидемического действия и возможного эффекта «бумеранга» в виде повышения уровня триглицеридов после отмены тенофовира (Tungsiapat, 2009).

В ретроспективном исследовании замена d4T тенофовиром приводила к улучшению как уровня липидов крови, так и активности печеночных трансаминаз (Schewe, 2006). Даже уровень митохондриальной ДНК, сниженный на фоне приема d4T, по-видимому, возрастает (Ribera, 2003). Однако на текущий момент было проведено очень мало рандомизированных исследований замены аналогов тимидина на тенофовир. В одном таком исследовании, включавшем 105 пациентов с липоатрофией, в котором аналог тимидина в схеме АРТ заменялся на тенофовир или абакавир, было показано, что проявления липоатрофии уменьшались одинаково как на фоне тенофовира, так и на фоне абакавира. Через 48 недель изменения состояния подкожной жировой клетчатки были одинаково выражены в обеих группах, однако улучшение липидного баланса было более выражено в группе, получавшей тенофовир (Moyle, 2006).

Однако, учитывая не вполне благоприятные данные по применению схем из трех НИИОТ, содержащих тенофовир (см. выше), необходимо крайне осторожно делать такого рода замены. Недостаточная эффективность содержащих тенофовир схем из трех НИИОТ наблюдалась не только у пациентов, ранее не получавших АРТ, но также у пациентов, до замены получавших вирусологически эффективную АРТ, которым пытались упростить режим лечения (Hoogewerf, 2003; Perez-Elias, 2005). Пример неблагоприятных последствий замены АРТ показан в таблице 6.7.3.

Таблица 6.7.3. Клинический случай, иллюстрирующий неблагоприятные последствия замены АРТ (н. д. = нет данных).

Дата	(ВА)АРТ	Кол-во лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Вирусная нагрузка, копий/мл
1996–98 гг.	AZT+DDC	н. д.	н. д.
С 1998 г.	AZT+3TC+NfV (всегда ниже порога обнаружения)	н. д.	н. д.
Ноябрь 2002 г.	При осмотре: выраженная липоатрофия. Принято решение о замене АРТ	688	<50
Февраль 2003 г.	ABC+3TC+NfV	788	<50
Апрель 2003 г.	ABC+TDF+NVP (= целевая схема, пояснение ниже)	871	<50
Май 2003 г.	Тяжелая сыпь, АЛТ/АСТ >500 ЕД/л	н. д.	<50
Июнь 2003 г.	ABC+TDF+3TC		
Август 2003 г.	Резистентность: M41L+D67N+M184V+L210W+T215Y	679	37 400
Сентябрь 2003 г.	AZT+3TC+NfV	н. д.	59 100
Октябрь 2003 г.		н. д.	<50
Октябрь 2004 г.		743	<50

Примечание: учитывая то, что аллергические реакции вызывают как ABC, так и NVP, АРТ была заменена в феврале 2003 года в два этапа. Сыпь вместе с лекарственным поражением печени действительно развилась на фоне приема NVP, поэтому в июле 2003 года NVP был заменен на 3TC — получилась схема из трех НИОТ! Можно с достаточной долей уверенности утверждать, что обнаруженная резистентность вируса сформировалась при лечении двумя НИОТ AZT+ddC (в 1996–1998 годах), однако не проявлялась на фоне лечения ИП-содержащей схемой.

На практике схему АРТ приходится менять не только для того, чтобы исключить из нее ИП или ставудин (или зидовудин) из-за риска отдаленных побочных эффектов. Подобные изменения схемы АРТ (например, замена диданозина на абакавир или тенофовир) основываются на результатах лабораторных исследований, которые указывают, что НИОТ различаются по выраженности токсического действия на митохондрии (см. главу 9 «Токсическое действие НИОТ на митохондрии»). Кроме того, появляется все больше сообщений о попытках упрощения схемы АРТ с применением монотерапии и схем без НИОТ (см. ниже).

На сегодняшний день не получено бесспорных доказательств того, что замена АРТ приносит клиническую пользу пациентам. Таким образом, пациенты подвергаются ненужному риску повышения вирусной нагрузки и, возможно, риску формирования резистентности. Сейчас более разумно не спешить менять схемы АРТ, а подождать результатов соответствующих клинических исследований.

Переход на схемы АРТ без НИОТ

В некоторых исследованиях изучались попытки полностью отказаться от НИОТ. В таблице 6.7.4 перечислены исследования, в которых проводились замены схем АРТ на схемы, включающие один ИП и один ННИОТ. Тактика назначения схем без НИОТ также проверялась в исследованиях с участием пациентов, ранее не получавших АРТ (см. предыдущий раздел). Ее перспективность доказали успешные результаты исследования АСТГ 5142 (Riddler, 2008). В этом исследовании схема АРТ без НИОТ оказалась не только вирусологически эффективной, но и способствовала уменьшению проявлений липоатрофии. Однако ее переносимость была не лучше, чем переносимость обычных схем АРТ, да и дислипидемия развивалась чаще (Riddler, 2008).

Пока получены противоречивые данные о заменах стандартной схемы АРТ на схемы без НИОТ. В исследовании АСТГ 5116 (Fischl, 2007), пока самом крупном из всех, в котором участвовали 236 пациентов, проводилась замена вирусологически эффективной схемы АРТ на комбинацию LPV/г+EFV или на стандартную комбинацию EFV + 2 НИОТ. В группе, получавшей LPV/г+EFV, отмечалась более высокая частота досрочного прекращения АРТ по причине повышенной частоты вирусологической неэффективности и побочных эффектов. Результаты этого исследования вступают в противоречие с результатами некоторых других исследований, а также с результатами исследования применения схемы LPV/г+EFV у пациентов, ранее не получавших АРТ (Riddler, 2008). Сейчас, по-видимому, еще рано рекомендовать переходить на схемы АРТ без НИОТ. Это касается не только препаратов новых групп — ингибиторов интегразы и блокаторов рецепторов CCR5 (пока нет данных), но также и монотерапии усиленными ИП (см. следующий раздел).

Таблица 6.7.4. Исследования замены стандартной схемы АРТ на схему АРТ без НИОТ (ННИОТ+ ИП)

Источник	n	Замена на схему	Кол-во недель	Последствия замены
Lopez-Corles, 2003	42*	SQV/r + EFV	48	Вирусологически эффективная схема
Negredo, 2005 (NEKA)	16*	LPV/r + NVP	48	Вирусологически эффективная схема, улучшение липидного баланса и увеличение содержания митохондриальной ДНК
Boyd, 2005 (HIVNAT 009)	26*	IDV/r + EFV	48	Вирусологически эффективная схема, но больше побочных эффектов (из-за IDV), проявления ЛА, вероятно, несколько уменьшаются
Tebas, 2009 (ACTG 5110)	101	LPV/r + NVP	48	Вирусологически эффективная схема, проявления липодистрофии несколько уменьшаются
Tebas, 2007 (ACTG 5125)	62	LPV/r + EFV	48	Разные метаболические нарушения и ЛА уменьшаются
Fischl, 2007 (ACTG 5116)	118*	LPV/r + EFV	110	Тенденция к увеличению частоты вирусологической неэффективности, больше побочных эффектов

ЛА – липоатрофия, * in Switch Arm

Замена АРТ по причине вирусологической неэффективности

Каждая замена схемы АРТ по причине вирусологической неэффективности требует от врача знаний, определенной доли интуиции и решительности. Здесь множество подводных камней, и риск ошибиться крайне высок. С одной стороны, на фоне недостаточного вирусологического ответа есть опасность появления у вируса новых мутаций резистентности (если они уже не появились), а с другой стороны, молодые врачи часто стремятся поменять схему терапии как можно быстрее, что тоже не всегда является верным решением. Во многих случаях частая смена схемы терапии сбивает пациента с толку и вызывает беспокойство. Если дело в недостаточном соблюдении режима лечения, замена схемы терапии без обсуждения вопросов соблюдения режима лечения не решит проблему. Замена схемы терапии в этой ситуации лишь усугубит недопонимание и, со временем, приведет к возникновению у вируса резистентных свойств. Всегда очень важно объяснять пациентам, в каких ситуациях возникает необходимость замены схемы терапии и почему это необходимо, поскольку пациенты часто относятся к предложению поменять схему терапии с недоверием («Разве не следует оставить другие препараты в резерве?»).

Если вирусная нагрузка снижается недостаточно быстро или растет, схему АРТ следует менять безотлагательно, иначе выбор препаратов сузится еще больше. Даже единичная точечная мутация резистентности может стать серьезной проблемой. Абакавир, ламивудин, эмтрицитабин и диданозин теряют эффективность при наличии у вируса всего одной точечной мутации K65R, которая часто закрепляется на фоне приема схемы из трех НИОТ, включающей тенофовир. Репликация вируса на фоне недостаточной сывороточной концентрации антиретровирусных препаратов создает идеальные условия для закрепления мутаций резистентности в популяции вируса. Поэтому, если нет сомнений в вирусологической неэффективности лечения, действовать нужно безотлагательно; в этом случае промедление усугубляет тяжесть ситуации. О недостаточном вирусологическом ответе свидетельствует вирусная нагрузка больше 50 копий/мл. Некоторые врачи, однако, могут ждать месяцами, пока она не достигнет 500 копий/мл или даже 1000 копий/мл. На наш взгляд, в случаях, когда пациенту, хорошо соблюдающему режим лечения, можно назначить эффективную схему, это неблагоприятно. Частые заверения пациентов в том, что они хорошо себя чувствуют, не следует принимать во внимание. Очевидно, что на практике эти соображения не всегда применяются. По результатам анализа данных пациентов, проведенного в Великобритании, 34% из 694 пациентов более полугода продолжали прием вирусологически неэффективной схемы. Рано меняли терапию при низком количестве лимфоцитов CD4, высокой вирусной нагрузке и пациентам пожилого возраста (Lee, 2008).

После возникновения у вируса важной мутации резистентности ситуация резко меняется. На сегодняшний день было проведено немного рандомизированных исследований для сравнения разных тактик ведения пациентов, у которых в прошлом были неэффективны несколько схем АРТ: немедленная замена схемы АРТ или замена схемы АРТ только после того, как вирусная нагрузка достигнет определенного уровня (ранняя замена и отсроченная замена АРТ). Предварительные результаты показывают, что даже в таких случаях можно подождать с заменой АРТ

Доводы в пользу быстрой замены схемы АРТ в случае вирусологической неэффективности лечения	Доводы в пользу поздней замены схемы АРТ в случае вирусологической неэффективности лечения
Прекращение формирования новых мутаций резистентности.	Новые схемы АРТ всегда сопровождаются риском новых побочных эффектов (непереносимости), что может привести к прекращению терапии.
Сохранение более широкого выбора препаратов для применения в будущем.	У большинства пациентов на фоне низкой вирусемии количество лимфоцитов CD4 долгое время остается стабильным (клиническая картина тоже не меняется)
Вероятность того, что новая схема АРТ будет успешной, выше при меньшем количестве мутаций резистентности у вируса.	На фоне неэффективной терапии снижается жизнеспособность вируса (его способность к репликации).
Чем ниже вирусная нагрузка на момент замены терапии, тем лучше ответ на новую схему терапии.	Определить резистентность вируса при низкой вирусемии часто технически невозможно, поэтому приходится действовать «вслепую».
Режим приема последующих схем не должен быть таким же сложным, как режим приема предыдущей схемы (один раз в сутки, больше не назначать комбинацию d4T/ddI и т. д.).	Бывает сложно объяснить пациенту, почему нужно менять его текущую схему терапии, у которой удобный режим приема и которая хорошо переносится пациентом.

в течение короткого времени (Nasta, 2006; Tenorio, 2009). Однако в этих исследованиях участвует очень мало пациентов. По-видимому, достаточно сложно мотивировать как пациентов, так и врачей участвовать в таких «стратегических» исследованиях.

При вирусологической неэффективности ИП-содержащих схем в запасе больше времени. В проспективном когортном исследовании Джонса Хопкинса не было выявлено зависимости между отсрочкой изменения схемы АРТ и смертностью у пациентов с вирусологической неэффективностью ИП-содержащей схемы АРТ (Petersen, 2008). В исследовании TITAN количество возникших мутаций резистентности к ИП не влияло на эффективность схем с DRV/r, в отличие от схем с LPV/r (De Meyer, 2008).

Целесообразность изменения схемы АРТ у больных с вирусной нагрузкой ниже 50 копий/мл при клинической (ВИЧ-инфекция прогрессирует) или иммунологической (количество лимфоцитов CD4 не растет или снижается) неэффективности лечения не установлена. Некоторые комбинации антиретровирусных препаратов, например, TDF+ddI, неблагоприятны для восстановления иммунной системы (Negredo, 2004). Это, возможно, относится и к схемам с зидовудином; такие схемы необходимо заменить.

Важно установить причину вирусологической неэффективности схемы лечения, а для этого тщательно проанализировать информацию о пациенте. В частности, следует ответить на перечисленные ниже вопросы.

Каковы причины недостаточного подавления вирусной нагрузки?

Вирусная нагрузка больше 50 копий/мл не всегда свидетельствует о наличии у вируса мутаций резистентности. Часто это просто «всплеск» вирусной нагрузки (см. раздел 4 «Цели и принципы АРТ», глава 6). Эти кратковременные и почти всегда небольшие повышения вирусной нагрузки обычно не имеют значимых последствий. Однако вирусная нагрузка выше порога определения может указывать на вирусологическую неэффективность схемы лечения. Ее причиной также могут быть недостаточные сывороточные концентрации антиретровирусных препаратов (по возможности, их нужно регулярно определять). Возможны нарушения всасывания, лекарственные взаимодействия или всего лишь недостаточная доза (в частности, если пациент крупный, с большим весом).

Кроме того, очень важна степень соблюдения режима лечения. Необходимо расспрашивать пациента о том, что ему мешает соблюдать режим терапии. Слишком много таблеток? Невыполнимые требования к приему пищи? Удобнее ли будет принимать препараты один раз в день? Есть ли другие причины (например, депрессия)? Плохо разобрались, как именно принимать препараты? Пациенту необходимо напоминать, что нарушение режима лечения может привести к появлению у вируса устойчивости к лекарственным препаратам. Если у пациента выявляется вирусемия выше порога определения при достаточной концентрации препаратов в крови (для исключения «всплеска» вирусемии следует повторно определить вирусную нагрузку через несколько недель), схему лечения необходимо изменить безотлагательно.

Насколько опасно продолжать прием неэффективной схемы?

Особенно опасно продолжать прием схемы с ННИОТ, поскольку в этой ситуации вирус быстро приобретает перекрестную резистентность ко всем препаратам этой группы. Следовательно, при неэффективности ННИОТ менять схему АРТ надо быстрее, чем при неэффективности прочих схем. В этом случае даже незначительное промедление в несколько дней или недель может привести к тому, что время будет упущено безвозвратно. Помимо ННИОТ, следует ожидать быстрого развития резистентности вируса к ЗТС/ФТС и, возможно, к ингибитору интегразы ралтегравиру. Если схема содержит ИП и не содержит ННИОТ, времени чуть больше, но и здесь действует общий закон: чем выше вирусная нагрузка в момент перехода на новую схему, тем меньше шансов на успех. Затягивать с заменой схемы АРТ нельзя.

Какие имеются возможности и каковы будут последствия замены терапии?

Чем больше возможностей выбора, тем скорее их следует использовать. Повысить антиретровирусную активность схемы терапии зачастую довольно просто (например, включить в схему абакавир + ННИОТ). В подобных ситуациях изменить или усилить схему АРТ проще.

С другой стороны, в некоторых случаях разумнее не менять схему АРТ даже при неполном подавлении вирусной нагрузки. Часто вирусная нагрузка не превышает исходную величину, и количество лимфоцитов CD4 либо остается стабильным, либо даже повышается. Некоторые специалисты рекомендуют в таких ситуациях подождать. Ожидается появление резистентности к НИОТ, поэтому при выжидании сохраняются возможности применения ННИОТ и ИП в будущем.

Даже при уже сформировавшейся множественной резистентности вируса, возможно, у вас есть немного времени (см. выше). Нет смысла назначать сразу препараты новых групп, особенно пациентам, которые испытывают трудности с соблюдением режима терапии. С переходом на новую схему терапии степень соблюдения режима лечения автоматически не улучшится. Необходимо разговаривать с пациентом, выяснять, что его устраивает, а что нужно изменить, определяя тем самым готовность пациента к усилению или изменению схемы АРТ.

Вирусологическая неэффективность: принять во внимание до замены схемы терапии

- Насколько быстро формируется резистентность вируса к препаратам, входящим в схему терапии (генетический барьер к развитию резистентности вируса)? Препараты группы ННИОТ, ЗТС/ФТС, ралтегравир: быстрое развитие резистентности; необходимо как можно скорее заменить схему АРТ.
- Чем ниже вирусная нагрузка, тем больше шансов, что новая схема будет эффективной.
- А вы уверены, что это вирусологическая неэффективность терапии, а не кратковременное повышение вирусной нагрузки («всплеск»)?
- Есть ли другие причины превышения вирусной нагрузкой порога определения? Может быть, нарушено всасывание препаратов? Или пациент плохо соблюдает режим лечения?
- Какие еще препараты пациент принимает без ведома лечащего врача? Спросите его об этом. Быть может, врач общей практики прописал ему желудочные средства (например, ингибиторы протонной помпы) или врач-натуропат посоветовал принимать какие-то фитопрепараты? Попросите пациента принести их и показать вам.
- Соблюдал ли пациент режим приема препаратов текущей схемы? Или, может быть, он что-то не так понял? Были ли перерывы в приеме препаратов?
- Каковы концентрации препаратов в крови? А что утверждает пациент?
- Какие есть возможности для замены терапии? Какое значение замена терапии имеет для пациента? Готов ли пациент начать новую схему терапии?
- Есть ли результаты достаточно свежего теста на резистентность вируса? (Если нет, выполнить его.)
- Если к препаратам текущей схемы уже сформировалась резистентность (у вируса обнаружены значимые мутации резистентности), не торопитесь. Тщательно подготовьте пациента к переходу на новую схему АРТ, возможно, больше времени уделяя вопросам соблюдения режима лечения.

8. Как менять схему АРТ?

Кристиан Хоффман

Менять вирусологически эффективную схему АРТ, вызвавшую тяжелые побочные эффекты, обычно просто. Достаточно установить, какой препарат вызвал этот побочный эффект, и заменить его препаратом той же группы. Сложности возникают, если остальные препараты данной группы противопоказаны из-за риска токсических побочных эффектов, либо высока вероятность наличия резистентности к ним. В таких случаях необходимо подбирать схему терапии индивидуально.

Это особенно касается пациентов, получающих АРТ в течение 10–15 лет, у которых вирус приобрел резистентность ко многим антиретровирусным препаратам. Даже врачи с большим опытом лечения должны обсуждать такие сложные случаи со своими коллегами. В нескольких крупных центрах проводятся так называемые «конференции по АРТ». На этих конференциях вирусологи (интерпретирующие результаты тестов на резистентность) и клиницисты (лечащие врачи, обладающие сведениями о конкретном пациенте) обсуждают сложные случаи. В данном разделе будут рассмотрены основные принципы изменения схемы АРТ в двух важнейших случаях: вирусологическая неэффективность лечения и упрощение режима лечения. Изменение схемы АРТ из-за липодистрофии рассматривалось в предыдущих разделах.

Замена схемы АРТ по причине вирусологической неэффективности лечения

При замене схемы лечения из-за вирусологической неэффективности необходимо учитывать те же обстоятельства, что и при начале ВААРТ: дисциплинированность больного, режим лечения (количество таблеток и частота приема), наличие сопутствующих заболеваний, прием других препаратов, лекарственные взаимодействия. Кроме того, следует принять во внимание анамнез антиретровирусной терапии, а также вероятность наличия у вируса мутаций резистентности. Перед внесением любых изменений в схему АРТ желательно проводить тесты на резистентность, однако на практике это не всегда осуществимо. В связи с этим полезно знать типичные мутации лекарственной устойчивости, особенно к НИОТ (см. таблицу 6.8.1).

Таблица 6.8.1. Основные мутации резистентности, формирующиеся на фоне приема базовых комбинаций НИОТ

Неэффективная базовая комбинация НИОТ	Мутации
AZT/d4T+3TC AZT+3TC+ABC	M184V с последующим накоплением других МРАТ при продолжении приема неэффективной схемы
TDF+3TC/FTC	K65R и (или) M184V
ABC+3TC	L74V > K65R и (или) M184V
AZT/d4T+ddI	МРАТ, Q151M, инсерция (вставка)T69
TDF+ABC/ddI	K65R

Основные принципы изменения схемы АРТ при вирусологической неэффективности лечения таковы: чем быстрее менять схему АРТ, тем лучше — необходимо оставить вирусу как можно меньше времени на формирование новых мутаций резистентности. Кроме того, чем больше новая схема содержит новых препаратов, тем выше вероятность ее успеха.

При неудаче лечения ННИОТ ситуация почти однозначна: как правило, резистентность появляется ко всем препаратам данной группы. Продолжать лечение ННИОТ в присутствии мутаций резистентности к ННИОТ совершенно бессмысленно, поскольку эти мутации не снижают способность вируса к репликации. Более того, накопление дополнительных мутаций резистентности к ННИОТ может привести к снижению эффективности ННИОТ второго поколения, например, этравирина. Прием препаратов группы ННИОТ в случае выявления резистентности следует прекратить как можно скорее.

К ИП тоже могут формироваться мутации перекрестной резистентности. Принципы замены ИП-содержащих схем и последовательность назначения схем описаны в следующем разделе (раздел 9 «Резервная терапия»). В таблице 6.8.2 даны примерные рекомендации по изменению схемы АРТ в отсутствие сведений о мутациях резистентности.

Таблица 6.8.2. Замена начальной схемы АРТ (первого ряда) в отсутствие сведений о мутациях резистентности*

Неэффективная схема первого ряда	Возможный вариант замены
3 НИОТ	2 других НИОТ + ННИОТ или ИП/г; возможно (при высокой вирусной нагрузке): 2 других НИОТ + ННИОТ + ИП/г
2 НИОТ + 1 ННИОТ	2 других НИОТ + ИП/г
2 НИОТ + 1 ИП	2 других НИОТ + ННИОТ + возможно, другой ИП/г или ингибитор интегразы

* Примечание: Предлагаемые варианты не подкреплены достаточными данными. Необходим индивидуальный подход: иногда лучше внести другие изменения в схему АРТ, а иногда — просто подождать. Все ИП должны быть усилены ритонавиром (ИП/г). Тактика ведения сложных случаев описана в главе 9.

Если повышение вирусной нагрузки незначительно, добиться успеха часто позволяют простейшие изменения в схеме при условии, что они будут сделаны быстро. Например, повысить эффективность схемы из двух НИОТ и одного ННИОТ часто удается, просто добавив абакавир (Degen, 2000; Katlama, 2001). Так, в плацебо-контролируемом исследовании у 41% пациентов с вирусной нагрузкой 400–5000 копий/мл через 48 недель после добавления абакавира к прежней схеме АРТ вирусная нагрузка стала ниже 400 копий/мл (Katlama, 2001). Однако в других исследованиях не было выявлено стабильного вирусологического ответа после добавления абакавира к неэффективной схеме АРТ (Chabera, 2004).

В отдельных случаях к прежней схеме АРТ достаточно добавить тенофовир (количество ежедневно принимаемых таблеток увеличится всего на одну). В одном исследовании эта мера позволила сократить вирусную нагрузку на 0,62 lg (в 4 раза) (Schooley, 2002). По нашему опыту, данный подход эффективен при незначительном повышении вирусной нагрузки (до 500 копий/мл) при условии отсутствия мутаций резистентности к аналогам тимидина (MPAT).

Пациентам, которые получали только НИОТ (в течение длительного периода), подобные простые изменения в схеме АРТ обычно не помогают. У таких пациентов вирус успел приобрести множество мутаций резистентности к антиретровирусным препаратам, так что схему АРТ необходимо заменить полностью. По крайней мере в двух рандомизированных клинических исследованиях (с частичной маскировкой) было показано, что наиболее успешен переход на схему, включающую ННИОТ, ИП и хотя бы один новый НИОТ. В этих исследованиях применялись комбинации нелфинавир + эфавиренз и индинавир + эфавиренз (Albrecht, 2001; Haas, 2001). Если же старая схема АРТ включала препараты групп НИОТ или ННИОТ, в новую схему необходимо включить ИП, усиленный ритонавиром.

У пациентов с неэффективностью ИП-содержащей схемы АРТ переход на ННИОТ-содержащую схему часто не приносит успеха (Abgrall, 2007; Khaykin, 2008). Необходимо рассмотреть возможность назначения новых препаратов, таких как ралтегравир и маравирок, с учетом мутаций резистентности и анамнеза АРТ. Тактика ведения пациентов с множественными мутациями резистентности вируса рассматривается в следующем разделе.

Упрощение режима лечения: эффективны ли поддерживающие схемы?

Можно ли лечить ВИЧ-инфекцию подобно некоторым болезням крови или туберкулезу, то есть начать с высокоактивной схемы (фаза индукции), а затем перейти на менее токсичную (и более дешевую) поддерживающую схему АРТ? Идея весьма привлекательна, и вопрос этот обсуждается давно — почти с момента появления комбинированной АРТ. В период с 1998 по 2003 г. на него отвечали однозначно: поддерживающие схемы неэффективны. К 1998 году результаты трех рандомизированных исследований (Trilige, ADAM и ACTG 343) разрушили все надежды на возможность сокращения схемы АРТ до двух- или однокомпонентной терапии.

Во французском исследовании Trilige 279 участников, получавших вирусологически эффективные схемы АРТ, путем рандомизации распределили в три группы, получавшие АРТ разной интенсивности (Flander, 2002). Через 18AZT + 3ТС + индинавир, 46 пациентов — AZT + ламивудин и 27 пациентов — AZT + индинавир. Однако временная двухкомпонентная терапия не оказала вреда пациентам и не привела к развитию резистентности (Descamps, 2000). Участники исследования ADAM (Reijers, 1998) в течение нескольких месяцев получали d4T + 3ТС + саквинавир + нелфинавир, а затем они либо продолжали принимать ту же схему, либо исключали

из нее НИОТ. Уже на стадии промежуточного анализа стало ясно, что исследование обречено: через 12 недель вирусная нагрузка стала определяемой у 9 из 14 (64%) пациентов, получавших упрощенную схему, и только у 1 из 11 (9%) пациентов, продолжавших прием полной схемы. Окончательно разбило надежды на возможность поддерживающей терапии третье исследование — АСТГ 343. В нем участвовали 316 пациентов, у которых вирусная нагрузка не превышала 200 копий/мл на протяжении по крайней мере двух лет. В одной группе оставили прежнюю схему АРТ — AZT + 3ТС + индинавир, а в двух группах схему упростили, оставив либо AZT + 3ТС, либо индинавир. Частота вирусологической неэффективности лечения (вирусная нагрузка выше 200 копий/мл) в обеих группах поддерживающей терапии составила 23%, а в группе, продолжавшей прием исходной схемы АРТ — всего 4% (Havlir, 1998).

За последние годы одобрено к применению несколько новых, более сильных антиретровирусных препаратов. В частности, лопинавир и дарунавир обладают не только высокой антиретровирусной активностью, но и высоким барьером к развитию резистентности. Вполне вероятно, что теперь поддерживающая терапия может предстать в ином свете. В нескольких пилотных исследованиях было показано, что у пациентов со стойким вирусологическим ответом на текущую схему АРТ можно успешно упростить схему лечения до монотерапии (см. таблицу 6.8.3).

В исследованиях было показано, что в большинстве случаев вирусологический ответ сохраняется, если в качестве поддерживающей АРТ назначается монотерапия ИП/г. В исследовании ОК04, в котором схема АРТ упрощалась до монотерапии LPV/г, наблюдалось уменьшение частоты липоатрофии. Период наблюдения в настоящее время продлен до четырех лет (Cameron, 2007; Pulido, 2008).

Однако у некоторых пациентов обнаруживается низкоуровневая вiremия, особенно в сочетании с низким количеством лимфоцитов CD4, и, как предполагается, они недостаточно хорошо соблюдают режим приема препаратов (Campo, 2007; Pulido, 2008). Аналогичная картина наблюдалась среди пациентов, ранее не получавших АРТ. В исследовании MONARK было показано, что среди 136 пациентов с исходной вирусной нагрузкой менее 100 000 копий/мл, доля пациентов с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл уменьшилась через 48 недель лечения (Deffraissy, 2008). Больше случаев низкоуровневой вiremии также регистрировалось у пациентов, получавших монотерапию ИП, по сравнению с пациентами, получавшими AZT+3ТС+LPV/г. Во всех исследованиях резистентность вируса возникала редко. Итак, монотерапия LPV/г, по-видимому, менее эффективна, чем обычные трехкомпонентные схемы АРТ.

В отношении монотерапии другими ИП накоплено меньше данных. Пилотное исследование монотерапии ATV/г было прекращено досрочно по причине развития вирусологической неэффективности у 5 из 15 пациентов (Karlstrom, 2006). В исследовании Ataritmo у некоторых пациентов, получавших атазанавир, было обнаружено повышение содержания РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости на фоне достаточного подавления вiremии. Исследования дарунавира еще не завершены.

Таблица 6.8.3. Новые исследования поддерживающей терапии (монотерапия ИП/г)

Источник	n	Поддерживающая схема АРТ	Кол-во недель	Меньше 50 копий/мл?
Монотерапия LPV/г				
Nunes, 2006 (KalMo)	60	Сравнение LPV/г и 2 НИОТ+LPV/г	48	83% против 87% (ИТТ-анализ, ВН <80)
Campo, 2009 (M03-613)	155	Сравнение LPV/г и CBV+EFV	96	60% против 63% (ИТТ-анализ), однако низкоуровневая вiremия наблюдается чаще
Pulido, 2008 (OK04)	205	Сравнение LPV/г и 2 НИОТ+LPV/г	48	85% против 90% (ИТТ-анализ), доказана не меньшая эффективность, однако низкоуровневая вiremия наблюдается чаще
Монотерапия другими ИП				
Kahlert, 2004	12	IDV/г	48	92%, 1 случай отмены, нет случаев вирусологической неэффективности
Karlstrom, 2006	15	ATV/г	16	Вирусологическая неэффективность у 33% пациентов; исследование прекращено досрочно
Vernazza, 2007 (ATARITMO)	28	ATV/г	24	92%, нет случаев развития резистентности или вирусологической неэффективности
Wilkin, 2009 (ACTG 5201)	36	ATV/г	48	88%, нет случаев развития резистентности

У всех пациентов вирусная нагрузка была меньше 50 (75) копий/мл в течение по крайней мере шести месяцев перед началом исследования.

Упрощение режима лечения: возвращение схем из трех НИОТ

Схемы из трех НИОТ, которые были вычеркнуты из числа схем первого ряда (для начальной терапии) (см. раздел 5 «С чего начинать АРТ?», глава 6), могут пригодиться для поддерживающей терапии. По крайней мере в трех рандомизированных исследованиях не было установлено ухудшения вирусологического эффекта (Katlama, 2003; Vonjoch, 2005; Markowitz, 2005). В исследовании ESS40013 448 пациентов получали AZT+3TC+ABC + эфавиренз. Через 36 или 44 недели 282 пациента, у которых к этому времени вирусная нагрузка стала ниже порога определения, были рандомизированы в две группы: первая группа продолжала прием полной схемы, а вторая группа перестала принимать эфавиренз. Через 96 недель вирусная нагрузка менее 50 копий/мл была зарегистрирована у 79% пациентов первой группы и 77% пациентов второй группы, что свидетельствовало о не меньшей эффективности схемы из трех НИОТ (Markowitz, 2005). В испанском исследовании 134 пациента, у которых регистрировалась неопределимая вирусная нагрузка в течение не менее 24 недель до включения в исследование, были рандомизированы в две группы: одна группа получала Тризивир®, а вторая — Комбивир® + невирапин (Vonjoch, 2005). Через 48 недель процентные доли пациентов с неопределимой вирусной нагрузкой в обеих группах были сопоставимы (71% и 73%, по данным ИТТ-анализа). Похожие результаты были получены в исследовании TRIZAL, в котором было рандомизировано 209 пациентов (Katlama, 2003). В швейцарском когортном исследовании среди 495 пациентов с исходно неопределимой вирусной нагрузкой, перешедших на прием Тризивира®, частота вирусологической неэффективности была низкой. У пациентов, ранее получавших монотерапию НИОТ или терапию двумя НИОТ, у которых на момент упрощения схемы низкое количество лимфоцитов CD4 или стадия СПИДа, повышен риск вирусологической неэффективности терапии, поэтому Тризивир® таким пациентам лучше не назначать (Wolbers, 2007).

Также получены некоторые данные о долгосрочном применении схемы АРТ из четырех НИОТ, включающей Тризивир® и тенофовир (d'Etto, 2007; Llibre, 2008).

Подход, изучавшийся во французском исследовании COOL, оказался неудачным. В этом исследовании 140 пациентов были рандомизированы в две группы: группу, получавшую TDF+3TC+эфавиренз, и группу, получавшую TDF+эфавиренз. Продолжительность приема исследуемых препаратов составляла 48 недель. Критерием включения в исследование был прием вирусологически эффективной АРТ, на фоне которой вирусная нагрузка составляла менее 50 копий/мл по крайней мере в течение трех месяцев, предшествующих включению в исследование. Пациентов, у которых хотя бы одна схема АРТ была вирусологически неэффективна, в исследование не включали. По количеству лимфоцитов CD4 ограничений не было. Анализ данных показал существенное ухудшение показателей у пациентов, получавших двухкомпонентную терапию. Кроме того, показатели частоты побочных токсических эффектов в обеих группах были сопоставимы. Таким образом, ламивудин, по-видимому, необходим для поддержания стойкого вирусологического ответа, а его отмена не приводит к улучшению переносимости АРТ (Girard, 2006).

Поддерживающая терапия Тризивиром®, по-видимому, возможна. Однако польза от поддерживающей терапии сомнительна. Другие варианты поддерживающей терапии, например, монотерапия усиленными ритонавиром ИП, еще не одобрены к применению вне клинических исследований.

Литература

- Abgrall S, Yeni PG, Bouchaud O, et al. Comparative biological and clinical outcomes after a switch from a virologically unsuccessful first protease inhibitor-containing antiretroviral combination to a 3-drug regimen containing efavirenz, nevirapine, or abacavir. *Clin Infect Dis* 2007, 44:120-7.
- Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345:398-407.
- Arranz Caso JA, Lopez JC, Santos I, et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Med* 2005, 6:353-9.
- Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000, 14: 807-12.
- Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago.
- Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J AIDS* 2005, 39:313-6.
- Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. Indinavir/ritonavir 800/100 mg bid and efavirenz 600 mg qd in patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. *HIV Med* 2005;6:410-20.

- Cabrera C, Cozzi-Lepri A, Phillips AN, et al. Baseline resistance and virological outcome in patients with virological failure who start a regimen containing abacavir: EuroSIDA study. *Antivir Ther* 2004;9:787-800.
- Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005, 19:1051-8.
- Cameron DW, da Silva B, Arribas J, et al. Significant sparing of peripheral lipotrophy by HIV treatment with LPV/r + ZDV/3TC induction followed by LPV/r monotherapy compared with EFV + ZDV/3TC. Abstract 44, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Campo RE, Da Silva BA, Cotte L, et al. Predictors of loss of virologic response in subjects who simplified to LPV/ritonavir monotherapy from LPV/ritonavir plus zidovudine/lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:269-75.
- Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipotrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:207-15.
- Cherry CL, Lal L, Thompson KA, et al. increased adipocyte apoptosis in lipotrophy improves within 48 weeks of switching patient therapy from stavudine to abacavir or zidovudine. *J AIDS* 2005, 38:263-267.
- Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001, 15: 1517-26.
- d'Ettoire G, Zaffiri L, Ceccarelli G, et al. Simplified maintenance therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir after sustained HIV load suppression: four years of follow-up. *HIV Clin Trials* 2007;8:182-8.
- Degen O, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Intensification of background antiretroviral therapy with abacavir during low-level failure may restore optimal suppression. *Antivir Ther* 2000;5:91-4.
- Delfrayssy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al. LPV/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:385-93.
- Fischl MA, Collier AC, Mukherjee AL, et al. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. *AIDS* 2007; 21: 325-333.
- Flander P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS* 2002, 16:561-8.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006, 354:251-60.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004, 292: 191-201.
- Gateil J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based HAART in pts with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted PI treatment regimen: the SWAN Study. *CID* 2007;44:1484-92.
- Gateil JM, Branco T, Sasset L, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) based HAART in virologically suppressed subjects switched from LPV/ritonavir (LPV/RTV) treatment. Abstract THPE0123, XVI IAC 2006, Toronto.
- Girard PM, Cabié A, Michelet C, et al. TenofovirDF + efavirenz (TDF+EFV) vs tenofovirDF+ efavirenz + lamivudine (TDF+EFV+3TC) maintenance regimen in virologically controlled patients (pts): COOL Trial. Abstract H-1383, 46th ICAAC 2006, San Francisco.
- Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2001;183:392-400.
- Havir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *ACTG 343 Team*. *N Engl J Med* 1998, 339:1261-8.
- Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, et al. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet* 2003; 362:1979-80.
- John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipotrophy in HIV-infected patients. *J AIDS* 2003, 33: 29-33.
- Kahlert C, Hupfer M, Wagels T, et al. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance „mono“-therapy for HIV infection. *AIDS* 2004, 18:955-7.
- Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early Virologic Rebound in a Pilot Trial of Ritonavir-Boosted. *J AIDS* 2006.
- Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. *HIV Med* 2001;2:27-34.
- Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003;4:79-86.
- Keiser PH, Senson MG, DeJesus E, et al. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. *BMC Infect Dis* 2005, 5:2.
- Khanlou H, Guyer B, Farthing C. Efficacy of tenofovir as intensification of zidovudine/lamivudine/abacavir fixed-dose combination in the treatment of HIV-positive patients. *J AIDS* 2005;38:627-628.
- Khaykin P, Postel N, Reeb I, Staszewski S. Switch to efavirenz (EFV) after protease-inhibitor (PI)-failure: explorative analysis of outcome by baseline viral VL tolerability failure. *Eur J Med Res* 2008, 13:169-72.
- Llibre JM, Bonjoch A, Iribarren J, et al. Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med* 2008. 9:508-513
- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz: pharmacokinetics and efficacy in HIV-infected patients with prior antiretroviral therapy. *J AIDS* 2003, 32:240-2.
- Madruca RJ, Cassetti I, Suleiman JM, et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials* 2007;8:381-90.
- Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2005, 39:257-64. 15980684
- Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipotrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004, 18:1029-36.
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1036-46.
- McComsey GA, Lo Re V 3rd, O'Riordan M, et al. Effect of reducing the dose of stavudine on body composition, bone density, and markers of mitochondrial toxicity in HIV-infected subjects: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2008, 46:1290-6.
- McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, et al. Improvements in lipotrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005, 19:15-23.

- McCormsey GA, Ward DJ, Hestenthaler SM, et al. Improvement in lipodystrophy associated with HAART in HIV-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *CID* 2004, 38:263-270.
- Milinkovic A, Martinez E, Lopez S, et al. The impact of reducing stavudine dose versus switching to tenofovir on plasma lipids, body composition and mitochondrial function in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;12:407-15.
- Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:527-36.
- Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a PI-based regimen: a randomized trial. *JID* 2005, 191:830-9.
- Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipodystrophy. *J AIDS* 2003, 33: 22-28.
- Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006; 20: 2043-50.
- Nasta P, Matti A, Cocca G, et al. Early vs deferred HAART switch in heavily pre-treated HIV patients with low viral load level and stable CD4 cell count. Abstract 523, 13th CROI 2006, Denver.
- Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002, 34:504-10.
- Negredo E, Molto J, Burger D, et al. LPV/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:47-52.
- Nunes EP, Oliveira MS, Almeida MMTB, et al. 48-week efficacy and safety results of simplification to single agent LPV/ritonavir (LPV/r) regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on HAART — the KAlMo study. Abstract TUAB0103, XVI IAC 2006, Toronto.
- Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. *J Infect Dis* 2002, 185: 1251-60.
- Owen C, Kazim F, Badley AD. Effect on CD4 T-cell count of replacing protease inhibitors in patients with successful HIV suppression: a meta-analysis. *AIDS* 2004, 18:693-5.
- Perez-Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS* 2005;19:695-8.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008;22:
- Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, et al. Long-term (4 years) efficacy of LPV/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61:1359-61.
- Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: ADAM study. *Lancet* 1998, 352: 185-90.
- Ribera E, Paradiñeiro JC, Curran A, et al. Improvements in subcutaneous fat, lipid profile, and parameters of mitochondrial toxicity in patients with peripheral lipodystrophy when stavudine is switched to tenofovir (LIPOTEST study). *HIV Clin Trials* 2008, 9:407-17.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 358:2095-106.
- Riddler SA, Jiang H, Tenorio A, et al. A randomized study of antiviral medication switch at lower- versus higher-switch thresholds: ACTG A5115. *Antivir Ther* 2007;12:531-41.
- Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. ART simplification with nevirapine in PI-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J AIDS* 2001, 27: 229-36.
- Schewe CK, Maserati R, Wassmer G, Adam A, Weitner L. Improved lipid profiles and maintenance of virologic control in heavily pretreated HIV-infected patients who switched from stavudine to tenofovir treatment. *Clin Infect Dis* 2006, 42:145-7.
- Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002, 16:1257-63.
- Sension M, Neto JL, Grinsztejn B, et al. Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir. *J AIDS* 2009, Apr 2.
- Soriano V, Garcia-Gasco P, Vispo E, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:200-5.
- Tebas P, Zhang J, Hafner R, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar 19.
- Tebas P, Zhang J, Yarasheski K, et al. Switching to a PI-containing, nucleoside-sparing regimen increases limb fat but raises serum lipid levels: results of a prospective randomized trial (ACTG 5125s). *J AIDS* 2007;45:193-200.
- Tenorio AR, Jiang H, Zheng Y, et al. Delaying a treatment switch in antiretroviral-treated HIV type 1-infected patients with detectable drug-resistant viremia does not have a profound effect on immune parameters: ACTG A5115. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:135-9.
- Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS* 2007;21:1309-15.
- Wilkin TJ, McKinnon JE, Dirienzo AG, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis*. 2009 Feb 1.
- Wolbers M, Opravil M, von Wyl V, et al. Predictors of optimal viral suppression in patients switched to abacavir, lamivudine, and zidovudine: the Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2007;21:2201-7.
- Wood R, Phanuphak P, Cahn P, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J AIDS* 2004, 36:684-692.

9. Резервная терапия

Кристиан Хоффман

Общие сведения

Для термина «резервная терапия» нет четкого определения. В этот термин вкладывают разный смысл, причем не только в лечении ВИЧ-инфекции, но и в онкологии. Одни специалисты в области ВИЧ-инфекции под резервной терапией понимают схемы лечения, назначаемые пациентам, у которых ранее были неэффективны несколько схем АРТ, включавшие препараты всех основных групп, другие называют резервной терапией схемы второго ряда. Иными словами, единого мнения о том, что же такое «резервная терапия», пока нет. Сегодня многие клиницисты говорят о резервной терапии при назначении лечения пациентам, у которых вирус приобрел резистентность к антиретровирусным препаратам из не менее чем двух или трех разных групп. Под РПТГ (резистентностью к препаратам трех групп) понимают наличие у вируса мутаций резистентности к трем основным группам препаратов: НИОТ, ННИОТ и ИП. НПТГ (неэффективность препаратов трех групп) означает, что вирусная нагрузка остается выше порога определения несмотря на применение схем АРТ, включающих препараты основных трех групп. По аналогии с МЛУ-туберкулезом (туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью), вирусы, резистентные к препаратам трех групп, с дополнительными мутациями резистентности также иногда называют «МЛУ-ВИЧ» — «ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью». Однако и для этих терминов нет общепринятых определений.

За последние годы был достигнут существенный прогресс, открывающий новые возможности лечения пациентов с РПТГ-вирусами, что привело к существенным изменениям в практике резервной терапии. В течение нескольких лет LPV/г, энфувиртид и TRV/г были единственными препаратами для лечения пациентов с РПТГ-вирусами. Ситуация резко изменилась в 2007–2008 годах, когда в течение довольно короткого промежутка времени были одобрены к применению четыре новых препарата: дарунавир, маравирок, ралтегравир и этравирин. Все эти препараты обладают хорошей антиретровирусной активностью в присутствии штаммов с множественными мутациями резистентности. Это позволяет с надеждой смотреть в будущее и ставить более высокие цели. Теперь даже у пациентов с обширным анамнезом антиретровирусной терапии необходимо стремиться снизить вирусную нагрузку до уровня ниже порога определения (Youle, 2006).

Число пациентов с РПТГ-вирусами снижается, а не увеличивается, вопреки распространенному мнению (Lohse, 2005; Lohse, 2006; Nagravnik, 2007). По данным анализа, включавшего 30 000 пациентов из Северной Америки, доля пациентов, у которых была вирусологически неэффективна вторая схема АРТ, снизилась с 95 случаев на 100 пациенто-лет (1996–1997 гг.) до всего лишь 13 случаев на 100 пациенто-лет (в 2004–2005 гг.) (Deeks, 2008). Большинство пациентов с НПТГ получали однокомпонентные и двухкомпонентные схемы АРТ в прошлом (Ledgerberger, 2004).

Вследствие уменьшения числа пациентов, нуждающихся в резервной терапии, становится все более сложно отобрать однородную группу пациентов для проведения проспективных исследований резервной терапии. В крупных центрах по лечению ВИЧ-инфекции часто применяется более 50 различных комбинаций антиретровирусных препаратов. Это затрудняет проведение исследований II/III фазы для новых резервных препаратов. Также крайне важно выбрать подходящий дизайн исследования. Поскольку простое добавление экспериментального препарата к неэффективной схеме АРТ этически недопустимо, схема АРТ всегда должна быть оптимизирована (=ОПК, оптимально подобранная комбинация антиретровирусных препаратов). Если ОПК окажется эффективной, то она не позволит выявить эффект экспериментального препарата, поскольку у многих пациентов будет достигнут хороший вирусологический ответ только на ОПК. Если ОПК окажется неэффективной, то эффект нового препарата может быть либо кратковременным, либо слишком слабым, и промежуток времени, в течение которого можно будет наблюдать эффективность нового резервного препарата, будет небольшим.

Предисловие

Сначала необходимо сказать несколько слов о повседневной клинической практике: не следует забывать, что пациентам с НППГ, у которых позади длительное лечение, и которые снова оказались на краю пропасти, требуется в первую очередь психологическая поддержка. Очень важно сохранить у таких пациентов надежду. Обычно прогрессирование заболевания от вирусологической неэффективности до иммунологической неэффективности и, наконец, до клинической неэффективности, происходит в течение нескольких лет (раздел 4 «Цели и принципы АРТ» главы 6). К счастью, эти пациенты, у которых есть огромный опыт амбулаторного лечения и посещения разных специалистов, которые получают терапию уже 10–15 лет, и которые уже много повидали и пережили, обычно не так бурно переживают по поводу очередной неэффективности лечения, как их лечащий врач — зачастую новоиспеченный специалист по ВИЧ-инфекции. Они научены жизненным опытом — почти всегда на подходе новые возможности лечения.

Сейчас многое стало возможным. В таблице 6.9.1 приведен пример успеха резервной терапии у пациента с НППГ. Спустя более чем десять лет, в течение которых, несмотря на проводимую АРТ, вирусная нагрузка была очень высокой, наконец удалось добиться ее снижения до неопределимого уровня, и он сохраняется вот уже несколько месяцев.

Таблица 6.9.1. Клинический случай, иллюстрирующий современные возможности АРТ

Дата	(ВА)АРТ	Кол-во лимфоцитовCD4	Вирусная нагрузка
Июнь 1995 г.	AZT (позже ddC, ddI)	0	Нет данных
Июнь 1996 г.	AZT+ddC+RTV	25	62 000
Октябрь 1996 г.	d4T+3TC+IDV	10	167 000
Июль 1997 г.	d4T+ddI+3TC+NVP+IDV	173	69 000
Январь 1999 г.	d4T+ddI+ABC+3TC+SQV/r	212	106 000
Сентябрь 1999 г.	d4T+ABC+3TC+DLV+LPV/r	231	74 000
Декабрь 2001 г.	TDF+ddI+DLV+гидроксимочевина	174	84 000
Июнь 2003 г.	TDF+3TC+FPV/r	143	145 000
Октябрь 2003 г.	TDF+3TC+ddI+TPV/r	77	733 000
Май 2004 г.	AZT+3TC+TDF+LPV/r+T-20+DLV	43	123 000
Декабрь 2004 г.	AZT+3TC+TDF	32	204 000
Декабрь 2007 г.	AZT+3TC+TDF+DRV/r+RAL+T-20	7	>1 000 000
Январь 2008 г.		54	<50
Февраль 2009 г.		83	<50

Примечание: перечислены не все применявшиеся схемы терапии. Терапия энфувиртидом была возобновлена, когда по результатам исследования вируса на резистентность возникли сомнения в сохранении эффективности дарунавира.

У пациентов с НППГ, возможно, прогноз хуже, чем у пациентов без НППГ (Lohse, 2007). В популяционном исследовании, проведенном в рамках датского когортного исследования СПИДа (Danish HIV Cohort Study), в которое были включены все пациенты, у которых НППГ была зарегистрирована в промежутке времени с января 1995 года по ноябрь 2004 года, было установлено, что общее количество мутаций генотипической резистентности, а также наличие некоторых конкретных одиночных мутаций являются прогностическими факторами смертности. В регрессионной модели, скорректированной по количеству лимфоцитов CD4, уровню РНК ВИЧ, количеству лет НППГ, возрасту, полу и предыдущей схеме АРТ, было показано, что наличие в популяции вируса не менее 9 мутаций резистентности сопровождается повышенным риском смерти (по сравнению с меньшим количеством мутаций). Однако в других исследованиях не было выявлено зависимости между количеством мутаций резистентности и смертностью больных (Lucas, 2004). При достаточно высоком содержании лимфоцитов CD4, даже при наличии РППГ-вирусов, риск наступления стадии СПИДа относительно мал (Ledergerber, 2004). У РППГ-вирусов снижена способность к репликации и, возможно, они менее агрессивны (Prado, 2005). Кроме того, на подходе новые группы препаратов. Поэтому при лечении пациентов с РППГ-вирусами или МЛУ-ВИЧ-инфекцией, необходимо в первую очередь терпение.

Однако очень важно, чтобы пациенты с МЛУ-ВИЧ-инфекцией находились под тщательным медицинским наблюдением и регулярно (ежемесячно) проходили полный врачебный осмотр (т.е. осмотр всего тела). На сегодняшний день врачи часто пренебрегают врачебным осмотром, ограничиваясь обсуждениями показателей крови, результатов тестов на резистентность и т. д. Потеря веса, симптомы стадии В, кандидозный стоматит, волосатая лейкоплакия слизистой рта и когнитивные нарушения служат ранними признаками прогрессирования заболевания, которые необходимо отслеживать. По возможности такие пациенты должны лечиться и наблюдаться в крупных центрах, которые участвуют в проведении клинических исследований.

Резервная терапия новыми препаратами

За последние несколько лет в клинической практике появилось много новых препаратов разных групп, которые подходят для пациентов с ограниченными возможностями лечения. Это новые ингибиторы протеазы TPV/г и DRV/г (которые сейчас также одобрены для применения у пациентов, ранее не получавших АРТ), ННИОТ этравирин, блокатор рецепторов CCR5 маравирок и ингибитор интегразы ралтегравир. Они совершили переворот в резервной терапии и возглавили борьбу с резистентными штаммами ВИЧ. Другие стратегии оказались менее эффективными. Наиболее важные результаты крупных исследований резервной терапии, проведенных за последние годы, приведены в таблицах 6.9.2 и 6.9.3.

Таблица 6.9.2. Крупные рандомизированные исследования резервной терапии

Источник	Исследование (препарат)	Основные критерии включения
Lalezari, 2003; Lazzarin, 2003; Nelson, 2005	TORO 1+2 (энфувиртид)	НПТГ или РПТГ или оба критерия, ВН >5000 копий/мл
Hicks, 2006	RESIST 1+2 (TPV/г)	НПТГ и 1–2 основные мутации резистентности к ИП, ВН > 1000 копий/мл
Clotet, 2007	POWER 1+2 (DRV/г)	НПТГ и ≥1 основных мутаций резистентности к ИП, ВН >1000 копий/мл
Lazzarin, 2007; Madruga, 2007	DUET 1+2 (этривирин)	≥1 мутаций резистентности к ННИОТ и ≥3 основных мутаций резистентности к ИП, ВН >5000 копий/мл
Gulick, 2008; Fätkenheuer, 2008	MOTIVATE 1+2 (маравирок)	НПТГ или РПТГ или оба критерия, ВН > 5000 копий/мл (в исследование допускались пациенты, которые прервали АРТ и на момент включения в исследование не получали антиретровирусные препараты), только R5-тропные штаммы
Cooper, 2008; Steigbigl, 2008	BENCHMRK 1+2 (ралтегравир)	РПТГ, ВН > 1000 копий/мл

РПТГ = резистентность вируса к препаратам трех групп, НПТГ = неэффективность препаратов трех групп, ВН = вирусная нагрузка

Необходимо отметить, что критерии включения в эти исследования были совершенно разными. Для включения в исследования требовались разные мутации резистентности; в каждом исследовании было свое определение неэффективности препаратов трех групп (НПТГ). Выборки пациентов были совершенно разными. Доля пациентов, дополнительно получавших Т-20, колебалась в пределах 20–44%. Для определения количества активных препаратов в исходной схеме АРТ использовались разные шкалы мутаций резистентности.

Показатели частоты вирусологического ответа существенно различались даже в группах, получавших плацебо. Частота вирусологического ответа (вирусная нагрузка ниже 50 копий/мл) через 48 недель среди всех пациентов колебалась в пределах от 10% до 40%. Частота вирусологического ответа у пациентов в группах плацебо, которым к ОПК добавляли энфувиртид, варьировала в диапазоне 11–62%. Еще более широкий диапазон частоты вирусологического ответа наблюдался у пациентов, у которых в схеме АРТ, которую они принимали до включения в исследование, был всего один активный препарат (1–24%).

Поэтому сравнивать результаты исследований неправомерно. Согласно результатам этих исследований, DRV/г не лучше TPV/г. Ралтегравир не превышает по эффективности маравирок. Большое значение имеет изучение конкретного клинического случая.

Таблица 6.9.3. Крупные рандомизированные исследования резервной терапии, основные результаты

	POWER	RESIST	MOTIVATE	BENCHMRK	DUET
Исследуемый препарат	DRV	TPV	MVC	RAL	ETV
Всего пациентов (n)	245	1509	1049	701	612
Исходные показатели					
Медиана ВН, lg РНК/мл	4,5–4,6	4,7	4,9	4,5–4,7	4,8
Медиана кол-ва лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	153–163	195–196	187–195	102–140	99–109
0–1 активных препаратов, %*	49–55	43–45	38–44	48–51	54
Базовая схема АРТ					
С энфувиртидом <i>de novo</i> , %	29–33	18–23	40–44	20	25
С дарунавиром, %	100	0	0	25–50	100
С типранавиром, %	0	100	14–16	19–23	0
Ответ через 48 недель*					
Всего, %	45 против 10	23 против 10	44 против 17	64 против 34	61 против 40
С энфувиртидом <i>de novo</i> , %	58 против 11	28 против 14	61 против 27	84 против 62	71 против 59
0–1 активных препаратов, %	37 против 1	Нет данных	37 против 6***	48 против 12	57 против 24

* Критерии «активного препарата» существенно различались (применялись разные шкалы мутаций резистентности).

**Критерием вирусологического ответа через 48 недель была вирусная нагрузка ниже 50 копий/мл.

***Данные через 24 недели.

Тактика ведения пациентов с МЛУ-ВИЧ-инфекцией

Прежде всего необходим результат теста на резистентность вируса, сделанного не в периоде прерывания терапии. Также необходимо посмотреть результаты более ранних тестов на резистентность вируса. Выявленные в прошлом мутации резистентности, возможно, сохраняются в популяции вируса, даже если они не определялись более поздними тестами. Кроме того, важно выяснить, какие побочные эффекты вызывали в прошлом антиретровирусные препараты, чтобы не допустить возникновения нежелательных побочных эффектов или возобновления приема препарата, который в прошлом вызывал опасную реакцию. Следующий этап — последовательное применение препаратов разных групп, в зависимости от конкретного профиля резистентности. В таблице 6.9.4 приведен краткий обзор основных стратегий резервной терапии применительно к каждой группе препаратов.

Даже если результаты теста на резистентность указывают на неэффективность препаратов группы НИОТ, во многих случаях представляется целесообразным продолжать прием ЗТС или ФТС для селективного отбора штаммов с мутацией M184V, которая уменьшает способность ВИЧ к репликации (Eron, 2004; Campbell, 2005; Castagna, 2006). Возможно применение зидовудина и тенофовира по причине того, что у этих препаратов разные профили резистентности. Возможно также возобновление приема диданозина. В исследовании Jaguar 168 пациентов с исходной вирусной нагрузкой более 1000 копий/мл и четырьмя (медиана) мутациями резистентности к НИОТ, стабильно получающих АРТ, были рандомизированы в две группы: одна группа получала дополнительно диданозин, а вторая группа получала плацебо (Molina, 2005). Снижение вирусной нагрузки через 4 недели составило 0,6 lg (в 4 раза), хотя 68% пациентов раньше получали диданозин. Даже в подгруппе пациентов, получавших диданозин в прошлом, наблюдалось снижение вирусной нагрузки на 0,48 lg (в 3 раза).

При резистентности к НИОТ (но при наличии менее трех мутаций резистентности к НИОТ), по-видимому, одной из предпочтительных комбинаций является этравирин с усиленным ритонавиром ИП (наиболее эффективна комбинация с DRV/г). В иных случаях рекомендуется отменить НИОТ. Практически нет сомнений в том, что возникшие мутации резистентности сохраняются. Тем не менее, однократный прием невирапина в родах для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку не приводил к повышению частоты вирусологической неэффективности схем АРТ с невирапином, если они назначались спустя более чем 6 месяцев после родов. По крайней мере теоретически исчезновение мутаций резистентности к НИОТ со временем представляется возможным. Также можно предположить, что мутации

резистентности к NVP не снижают эффективность схем с NVP, назначенных некоторое время спустя (Lockman, 2007). О возобновлении приема других ННИОТ данных нет; данные по невирапину собраны только благодаря его применению для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

При резистентности к ИП настоятельно рекомендуется назначать усиленные ритонавиром ИП дарунавир и типранавир, у которых, возможно, профили резистентности отличаются от профилей резистентности остальных ИП. В случае неясных результатов теста на резистентность их следует обсудить с лечащим врачом или вирусологом. Если нет возможности назначить пациенту DRV/г или TPV/г по причине недоступности или непереносимости, можно попробовать схему с LPV/г; другие ИП, по-видимому, неэффективны.

Таблица 6.9.4. Резервная терапия у пациентов с РПТГ-вирусами (резистентными к НИОТ, ННИОТ и ИП)

Препараты	Возможные решения
НИОТ	Попытаться сохранить мутации, снижающие способность ВИЧ к репликации, например, M184V, с помощью ЗТС или FTC. Возможно одновременное назначение AZT и TDF из-за разных профилей резистентности.
ННИОТ	При <3 мутациях резистентности к ННИОТ предпочтителен этравирин (одобрен к применению только в комбинации с усиленным ритонавиром ИП), в ином случае отменить ННИОТ.
ИП	DRV/г (хорошие результаты при совместном применении с этравирином) или TPV/г.
Маравирик	Тропизм вируса? По причине возможности наличия неопределимых вирусов с двойным (смешанным) тропизмом применяйте два заведомо активных препарата, например ралтегравир и энфувиртид (если остальные препараты неэффективны). Помните о необходимости коррекции доз при одновременном применении с ИП.
Ралтегравир	Необходимо добавить в схему не менее 1–2 активных препаратов; помните о возможности быстрого развития резистентности.
Энфувиртид	В сомнительной ситуации схема АРТ должна включать еще по крайней мере один активный препарат помимо ралтегравира и маравирока.

Если по крайней мере один препарат прежней схемы сохраняет активность, для снижения вирусной нагрузки ниже порога определения представляется достаточным назначение только одного нового препарата — либо маравирока, либо ралтегравира, чтобы сохранить возможность назначения другого препарата в комбинации с энфувиртидом на будущее.

Практические советы по резервной терапии

- Первый вопрос: какие схемы лечения и в течение какого времени применялись, и насколько они были эффективны? Определите резистентные свойства вируса (только не в периоде прерывания АРТ).
- Меняя терапию, назначайте как можно больше новых активных препаратов.
- Не добавляйте один новый препарат к неэффективной схеме АРТ. Если позволяют клиническое состояние и состояние иммунной системы, подождите появления второго активного препарата.
- Не тяните с заменой схемы АРТ, поскольку промедление дает вирусу возможность приобрести новые мутации резистентности — чем выше вирусная нагрузка на момент замены АРТ, тем меньше шансов на успех.
- Не требуйте от пациента слишком многого! Не все способны выдержать мега-АРТ.
- Пациентов с резистентными штаммами ВИЧ необходимо лечить в крупных центрах, где они смогут получать новые препараты и наблюдаться у опытных специалистов.
- Вселяйте надежду. Скоро появятся новые препараты. Возможна тактика «наблюдать и выжидать».
- Не допускайте возвращения ВИЧ к дикому штамму. При отсутствии других возможностей необходимо продолжать прием неэффективной схемы АРТ.

В случае применения маравирока необходимы свежие результаты анализа на тропизм вируса. Если по результатам теста на резистентность маравирик и ралтегравир являются единственными активными препаратами, их можно и нужно назначать вместе. Если тропизм вируса не позволяет назначить маравирик, следует подумать о возможности применения энфувиртида.

Кроме того, важно мыслить стратегически. На какую схему можно заменить текущую схему терапии? А что можно будет сделать, если она окажется неэффективной? В какой степени сохранна иммунная система? Насколько высок риск прогрессирования до стадии СПИДа? Чем меньше количество лимфоцитов CD4 и чем выше вирусная нагрузка, тем больше активных препаратов должно быть в схеме АРТ для успешного подавления репликации вируса.

Если лабораторные показатели очень плохие, зачастую лучше вложить все силы в один удар, т.е. включить в новую схему АРТ максимально возможное число активных препаратов (2+), а не сберегать их на будущее. Такие сложные решения следует принимать коллегиально, после обсуждения с опытными специалистами по ВИЧ-инфекции и вирусологом, от которого можно получить более точную информацию о резистентности вируса. В консилиуме должен обязательно участвовать лечащий врач, который знает этого пациента, его способности к соблюдению режима лечения и понимает, что можно ожидать от этого пациента.

Далее приведены некоторые стратегии резервной терапии, применявшиеся с переменным успехом до 2007 года. На сегодняшний день они устарели.

Резервная терапия комбинацией из двух ИП

После появления в клинической практике DRV/г и TPV/г комбинации из двух ИП утратили свои позиции в резервной терапии. Мы приводим их краткое описание, поскольку некоторые пациенты продолжают принимать такие комбинации. В таблице 6.9.5 приведен краткий обзор комбинаций из двух ИП. Очевидно, что такие комбинации не для повседневной клинической практики. У пациентов, ранее не получавших АРТ, результаты их применения были неудовлетворительными (Ulbricht, 2008; Landman, 2008). Сейчас нет оснований для назначения комбинации двух ИП новому пациенту.

Лопинавир/г + саквинавир/г: в экспериментах *in vitro* эти лекарственные препараты проявляют синергизм (Molla, 2002). В исследовании LopSaq, самом крупном клиническом исследовании в этой области, 128 пациентов с обширным анамнезом АРТ по разным причинам (резистентность, токсичность) получали АРТ без НИОТ — комбинацию LPV/г (400/100 мг два раза в сутки) и саквинавира (1000 мг два раза в сутки). Через 48 недель у 61% пациентов вирусная нагрузка опустилась ниже порога определения. Однако вирусологический ответ у пациентов с множественными мутациями резистентности к ИП и низким количеством лимфоцитов CD4 был недостаточным (Staszewski, 2006; von Hentig, 2007).

Атазанавир/г + саквинавир/г: фармакокинетику саквинавира при одновременном приеме с атазанавиром существенно улучшается. Наблюдался хороший вирусологический ответ у пациентов, ранее получавших АРТ (von Hentig, 2007; Winston, 2007; Manosuthi, 2008). Несмотря на то, что атазанавир повышает уровни саквинавира, без ритонавира эта комбинация неэффективна (Haas, 2003; Johnson, 2005; Ford, 2006). В новом исследовании эффективность этой комбинации у ранее не получавших АРТ пациентов была весьма умеренной (Landman, 2008).

Таблица 6.9.5. Данные исследований, в которых изучались комбинации двух ИП

Комбинация	Суточная доза (мг), примечания	Источник
Более предпочтительные		
LPV/r + SQV	800/200/2000	Staszewski, 2006
ATV/r + SQV	300/200/2000	von Hentig, 2007
SQV/r + FPV	2000/200/1400	Boffito, 2004
LPV/r + IDV	800/200/1600	Staszewski, 2003
Менее предпочтительные		
LPV/r + FPV	Неблагоприятные показатели фармакокинетики	Kashuba, 2005
LPV/r + ATV	Низкая эффективность	Ulbricht, 2008
LPV/r + NFV	Неблагоприятные показатели фармакокинетики, диарея	Klein, 2003
ATV+ IDV	Повышение уровня билирубина	Chisolm-Burns, 2007
ATV + FPV	Низкая эффективность	Landman, 2008
ATV + SQV без ритонавира	Низкая эффективность	Johnson, 2005
TPV + LPV/APV/SQV	Неблагоприятные показатели фармакокинетики	Walmsley, 2004
IDV + NFV	Относительно низкая эффективность	Riddler, 2002

Мега-АРТ с энфувиртидом, прерывания терапии

Усиленные схемы АРТ, включающие больше трех или четырех препаратов — часто называемые «мега-АРТ» или «гига-АРТ» — могут быть эффективными. Схемы мега-АРТ подходят только хорошо информированным и дисциплинированным пациентам, и применять их в обычной практике зачастую не представляется возможным. В небольшом исследовании INTENSE были получены некоторые доказательства пользы от усиления схемы АРТ энфувиртидом (Clotet, 2008).

Можно ли еще больше повысить эффективность схем мега-АРТ, если перед ее началом планомерно прервать лечение? Ответ: определенно, **нет**. С тех пор, как в раннем исследовании GIGNAART были получены вселяющие надежду результаты (Katlama, 2004), появилось огромное количество данных, свидетельствующих об отсутствии положительного эффекта планомерного прерывания терапии у пациентов с обширным анамнезом АРТ. В исследовании CPRC064, в котором пациентам отменяли все антиретровирусные препараты на 4 месяца перед назначением резервной схемы терапии, не было выявлено существенной разницы между пациентами, прерывавшими и не прерывавшими терапию (Lawrence, 2003). Однако в дальнейшем оказалось, что у пациентов, прерывавших терапию, не только были более низкие показатели количества лимфоцитов CD4, но также значительно чаще развивались тяжелые осложнения в периоде наблюдения. В других рандомизированных исследованиях не было обнаружено улучшения вирусологического ответа у пациентов, прерывавших прием антиретровирусных препаратов перед началом усиленной резервной терапии (Ruiz, 2003; Beatty, 2006; Benson, 2006; Walmsley, 2007). Этот подход больше не применяется.

Использование гиперчувствительности вирусных штаммов к ННИОТ

Штамм вируса считается гиперчувствительным к препарату, если в тесте на фенотипическую устойчивость 50% подавляющая концентрация (IC50) данного препарата для этого штамма ниже, чем для дикого штамма. Впервые феномен гиперчувствительности ВИЧ к ННИОТ был описан в январе 2000 года (Whitcomb, 2000). Гиперчувствительность ВИЧ к НИОТ возникает очень редко, а к ННИОТ — достаточно часто, причем в основном на фоне устойчивости к НИОТ (Albrecht, 2001; Haubrich, 2002). Анализ 17 000 образцов крови показал, что у не получавших НИОТ пациентов гиперчувствительность вируса к эфавирензу и невирапину встречается в 9% и 11% случаев соответственно, а у получавших ранее НИОТ — в 26% и 21% случаев соответственно (Whitcomb, 2002). В исследованиях была обнаружена независимая связь между мутациями резистентности к НИОТ, в первую очередь в кодонах 215, 208 и 118, и гиперчувствительностью ВИЧ к ННИОТ (Shulman, 2004; Clark, 2006).

По некоторым данным, при гиперчувствительности ВИЧ к ННИОТ повышается вирусологическая эффективность лечения. Так, у 177 больных с обширным анамнезом антиретровирусной терапии (но не получавших ННИОТ) IC50 одного или нескольких ННИОТ оказалась сниженной в 29% случаев (Haubrich, 2002). Эффективность лечения новой схемой с ННИОТ была выше у тех из 109 получавших ее пациентов, у которых штаммы ВИЧ были гиперчувствительны к ННИОТ. У них даже спустя 12 месяцев вирусная нагрузка была значимо меньше, а количество лимфоцитов CD4 значимо больше, чем у пациентов, у которых не было выявлено гиперчувствительных к ННИОТ штаммов ВИЧ. Однако в этой ситуации, по-видимому, уровень жизнеспособности вируса не играл существенной роли (Clark, 2006). Хотя истинная значимость и биохимическая природа гиперчувствительности ВИЧ к ННИОТ остаются неясными, вывод очевиден: при наличии мутаций резистентности к НИОТ и в отсутствие мутаций резистентности к ННИОТ новая схема лечения по возможности должна включать ННИОТ.

Выжидательная тактика или упрощение схемы лечения

Порой даже самая мощная (усиленная) резервная схема неэффективна. Вирусную нагрузку не удается снизить до неопределимой. Что же делать в таких случаях? Ответ таков: продолжать лечение, пока пациент его переносит! Штаммы ВИЧ с множественными мутациями резистентности обычно менее агрессивны, чем дикие штаммы — по крайней мере, некоторое время. Ламивудин оказывает положительный эффект на вирусную нагрузку даже при наличии мутации резистентности M184V. В небольшом исследовании, в котором участвовали 6 пациентов с МЛУ-ВИЧ, прекращение приема только ламивудина привело к увеличению вирусной нагрузки на

0,6 lg (в 4 раза) (Campbell, 2005). В одно итальянское исследование было включено 50 получавших схему АРТ с ламивудином пациентов с исходной вирусной нагрузкой не менее 1000 копий/мл и количеством лимфоцитов CD4 не менее 500 мкл⁻¹, с выявленной у вируса мутацией резистентности M184V (Castagna, 2006; Gianotti, 2008). После рандомизации больные либо полностью прерывали лечение, либо продолжали принимать только ламивудин (300 мг/сутки), поскольку мутация резистентности M184V снижает способность ВИЧ к репликации. Так и случилось: у получавших ламивудин пациентов и прирост вирусной нагрузки был гораздо меньшим (0,6 lg в отличие от 1,2 lg), количество лимфоцитов CD4 уменьшилось далеко не так значительно (на 73 мкл⁻¹ в отличие от 153 мкл⁻¹). У всех пациентов, получавших ламивудин, мутация резистентности M184V у вируса сохранилась, а других мутаций устойчивости не появилось. У тех же, кто полностью прервал лечение, напротив, наблюдался рост численности дикого штамма ВИЧ. Преимущество показателей группы, получавшей ламивудин, сохранялось вплоть до 144 недели наблюдения (Castagna, 2007).

Однако АРТ нельзя полностью прекращать у пациентов с тяжелым иммунодефицитом, у которых в отсутствие АРТ повышается риск развития оппортунистических инфекций. В таких случаях необходимо любыми способами стремиться сдерживать репликацию ВИЧ хотя бы частично. Выжидательная тактика, даже при применении недостаточно эффективной схемы терапии, позволяет выиграть время и дожидаться появления новых, более эффективных препаратов. В подобных случаях попытки лечения вовсе не тщетны: не вполне эффективная АРТ лучше, чем ее отсутствие, а небольшое подавление вирусной нагрузки лучше никакого. Пользу приносит даже незначительное уменьшение вирусной нагрузки (Deeks, 2000). В одном исследовании, в котором участвовали получавшие АРТ пациенты с исходной вирусной нагрузкой не менее 2500 копий/мл, рандомизированные в группы прерывания АРТ на 12 недель и продолжения АРТ, было показано благоприятное влияние продолжения АРТ на иммунологические показатели. Количество лимфоцитов CD4 в этой группе снизилось только на 15 мкл⁻¹, а в группе прерывания терапии — на 128 мкл⁻¹ (Deeks, 2001). В одном крупном когортном исследовании количество лимфоцитов CD4 не уменьшалось, пока вирусная нагрузка оставалась ниже 10 000 копий/мл или пока она была ниже индивидуальной установочной точки не менее чем на 1,5 lg (Lederberger, 2004).

Таблица 6.9.6. Пример успешной выжидательной тактики на протяжении почти трех лет: случай из практики

Дата	(ВА)АРТ	Кол-во лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Вирусная нагрузка, копий/мл
До 1997 г.	AZT, AZT+ddC, AZT+ddI	40 (наименьшее значение)	107 000
Март 1997 г.	AZT+3ТС+SQV-ТЖК	84	259 000
Октябрь 1997 г.	d4T+3ТС+SQV+NFV	211	67 000
Июнь 1998 г.	d4T+3ТС+NVP+IDV/r	406	1 200
Январь 2000 г.	AZT+3ТС+ABC+NVP+IDV/r	370	1 030
Март 2002 г.	AZT+3ТС+ABC+TDF+NVP+IDV/r	429	3 350
Сентябрь 2002 г.	d4T+ddI+3ТС+NVP+LPV/r	283	5 000
Ноябрь 2002 г.*		348	7 600
Январь 2003 г.		315	16 400
Февраль 2003 г.	AZT+3ТС+ABC	379	6 640
Май 2003 г.		241	2 400
Декабрь 2004 г.	AZT+3ТС+ABC+TDF**	298	4 200
Январь 2006 г.		323	5 800

*Исследование вируса на резистентность выявило наличие 20 мутаций, обеспечивающих генотипическую резистентность ко всем исследованным препаратам. Пациент всегда строго соблюдал режим лечения, и сывороточные концентрации лекарственных средств всегда были достаточными.

**TDF был добавлен из-за сопутствующего хронического гепатита В.

Примечание: с апреля 2006 года вирусная нагрузка у пациента ниже порога определения, после начала приема схемы AZT+3ТС+TDF+TPV/r+RAL.

Насколько интенсивным должно быть лечение в периоде выжидания? Какие препараты необходимо точно отменить? По-видимому, схемы из четырех НИОТ достаточно безопасны, как показали результаты ретроспективного исследования (Libre, 2008). ННИОТ (невирапин или эфавиренз) необходимо отменить, если у вируса обнаружены мутации резистентности к ННИОТ, поскольку эти мутации не влияют на репликативную способность вируса (Piketty, 2004). Более того, не следует допускать дальнейшего накопления мутаций резистентности, поскольку при этом возрастает риск неэффективности новых препаратов этой группы, например, этравирна. Вероятно, то же самое относится и к ингибиторам интегразы (Wirden, 2009).

А ингибиторы протеазы? По данным небольшого пилотного исследования ингибиторы протеазы можно безопасно отменить (Deeks, 2005). 18 пациентов, у которых вирусная нагрузка сохранялась высокой более 6 месяцев на фоне ИП-содержащей АРТ (достаточное соблюдение режима лечения, достаточная эффективность), прекратили принимать ИП и продолжили прием только НИОТ. В первые две недели максимальный прирост вирусной нагрузки составил не более 0,5 lg, и даже через 16 недель у большинства пациентов не было прироста вирусной нагрузки (только у 5 из 18 пациентов наблюдалось увеличение вирусной нагрузки на 0,5–1,0 lg; у остальных вирусная нагрузка не повысилась, а, возможно, даже чуть снизилась). У нескольких пациентов наблюдалось снижение количества лимфоцитов CD4, но умеренное. Повторные тесты на резистентность показали, что все мутации резистентности к ИП сохранялись в течение первых 12 недель, несмотря на отсутствие приема ИП. В основу одного ретроспективного исследования с участием ВИЧ-инфицированных детей, которым отменили ИП, легли те же предположения, что составляли основу исследования, проведенного Deeks. В этом исследовании было также выявлено, что на фоне продолжающегося приема НИОТ происходит рост вирусной нагрузки в течение длительного периода времени (LeGrand, 2005).

В табл. 9.6 представлены результаты успешного применения выжидательной тактики на протяжении почти трех лет у одного из наших пациентов. Тесты на резистентность, проведенные через два года, выявили все тот же штамм с множественной устойчивостью к лекарственным препаратам. Таким образом, в некоторых случаях выжидательная тактика с использованием упрощенной схемы АРТ из НИОТ представляется приемлемой, по крайней мере, в течение некоторого времени. Почему это так, до сих пор непонятно; возможно, это объясняется тем, что МЛУ-штаммам вируса сложно избавиться от накопившихся мутаций резистентности. Прием только ИП, по-видимому, неэффективен — у 5 из 5 пациентов, которые прекратили принимать только один из двух НИОТ, вирусная нагрузка существенно выросла (Deeks, 2005). Поскольку все имеющиеся на сегодня данные получены в исследованиях с небольшим числом участников, вполне понятно, что многие специалисты относятся к выжидательной тактике весьма скептически. Основной вопрос состоит в том, каким категориям пациентов эта стратегия может принести пользу, и насколько долгим может быть период выжидания. Поэтому рекомендуется часто определять количество лимфоцитов CD4.

Литература

- Abgrall S, Yeni PG, Bouchaud O, et al. Comparative biological and clinical outcomes after a switch from a virologically unsuccessful first protease inhibitor-containing antiretroviral combination to a 3-drug regimen containing efavirenz, nevirapine, or abacavir. *Clin Infect Dis* 2007, 44:120-7.
- Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2001, 345:398-407.
- Beatty G, Hunt P, Smith A, et al. A randomized pilot study comparing combination therapy plus enfuvirtide versus a treatment interruption followed by combination therapy plus enfuvirtide. *Antivir Ther* 2006; 11:315-9.
- Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis* 2006; 194: 1309-18.
- Boffito M, Dickinson L, Hill A, et al. Steady-state pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2004, 37:1376-1384.
- Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005, 41:236-42.
- Castagna A, Danise A, Galli L, et al. 144-week clinical and immunological outcome of HIV-1-infected subjects receiving lamivudine monotherapy or treatment interruption. Abstract 516, 14th CROI 2007, Los AngelesA.
- Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS* 2006;20:795-803.
- Chisolm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM. *Pharmacotherapy principle & practice*. McGraw-Hill Professional 2007. ISBN 0071448802, 9780071448802.
- Clark SA, Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW. Reverse transcriptase mutations 118I, 208Y, and 215Y cause HIV-1 hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2006;20:981-4.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 in-

fection in POWER 1 and 2. *Lancet* 2007;369:1169-78.

Clotet B, Capetti A, Soto-Ramirez LE, et al. A randomized, controlled study evaluating an induction treatment strategy in which enfuvirtide was added to an oral, highly active antiretroviral therapy regimen in treatment-experienced patients: the INTENSE study. *J Antimicrob Chemother* 2008, 62:1374-8.

Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:355-65.

Deeks S, and NA-ACCORD. Trends in second virologic failure and predictors of subsequent mortality among ART-experienced patients: North American experience. Abstract 41, 15th CROI 2008, Boston.

Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with HIV infection. *J Inf Dis* 2000, 181:946-53.

Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. Interruption of Treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2005, 192:1537-44.

Eron JJ Jr, Bartlett JA, Santana JL, et al. Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation. *J AIDS* 2004, 37:1581-1583.

Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analysis of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1442-1455.

Ford J, Boffito M, Maitland D, et al. Influence of atazanavir 200 mg on the intracellular and plasma pharmacokinetics of saquinavir and ritonavir 1600/100 mg administered once daily in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1009-16.

Gianotti N, Tiberi S, Menzo S, et al. HIV-1 replication capacity and genotype changes in patients undergoing treatment interruption or lamivudine monotherapy. *J Med Virol* 2008;80:201-8.

Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously untreated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1429-1441

Haas DW, Zala C, Schrader S, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS* 2003, 17:1339-49.

Haubrich RH, Kempfer CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. *AIDS* 2002, 16:F33-40.

Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the RESIST studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006, 368:466-475.

Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and LPV/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005, 19:685-694.

Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir with LPV/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS* 2005, 19:145-52.

Katlama C, Dominguez S, Gourelain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004, 18:217-26.

Klein C, Bertz R, Ashbrenner E, et al. Assessment of the multiple-dose pharmacokinetic interaction of LPV/ritonavir with nelfinavir. Abstract 536, 10th CROI 2003, Boston.

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003, 348:2175-85.

Landman R, Chazallon C, Descamps D, et al. Efficacy and safety of dual-PI regimens for the treatment of ART-naïve HIV-1 subjects: 2IP ANRS 127, a randomized pilot study. Abstract 779, 15th CROI 2008, Boston.

Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *N Engl J Med* 2003, 349:837-46.

Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.

Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003, 348:2186-95.

Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004, 364:51-62.

Legrand FA, Abadi J, Jordan KA, et al. Partial treatment interruption of protease inhibitors augments HIV-specific immune responses in vertically infected pediatric patients. *AIDS* 2005, 19:1575-1585.

Llibre JM, Bonjoch A, Iribarren J, et al. Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med* 2008, 9:508-513

Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007;356:135-47.

Lohse N, Jorgensen LB, Kronborg G, et al. Genotypic drug resistance and long-term mortality in patients with triple-class antiretroviral drug failure. *Antivir Ther* 2007;12:909-17.

Lohse N, Obel N, Kronborg G, et al. Declining prevalence of HIV-infected individuals at risk of transmitting drug-resistant HIV in Denmark during 1997-2004. *Antivir Ther* 2006;11:591-600.

Lohse N, Obel N, Kronborg G, et al. Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals. *AIDS* 2005, 19:815-22.

Lucas GM, Gallant JE, Moore RD. Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients undergoing resistance testing. *AIDS* 2004, 18:1539-48.

Madruca JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370:29-38.

Manosuthi W, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, et al. Plasma levels, safety, and 60-week efficacy of a once-daily double-boosted protease inhibitor regimen of atazanavir, saquinavir, and ritonavir. *J AIDS* 2008;47:127-9.

Molina JM, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2005;191:840-7.

Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2249-53.

- Naprvanik S, Keys JR, Quinlivan EB, Wohl DA, Mikeal OV, Eron JJ Jr. Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:825-34.
- Piketty C, Gerard L, Chazallon C, et al. Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures. *AIDS* 2004, 18:1469-71.
- Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L, Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis* 2005, 41:729-37.
- Ribera E, Lopez RM, Diaz M, et al. Steady-state pharmacokinetics of a double-boosting regimen of saquinavir soft gel plus lopinavir plus minidose ritonavir in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:4256-62.
- Riddler SA, Havlir D, Squires KE, et al. Coadministration of indinavir and nelfinavir in HIV type 1-infected adults: safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity. *Antimicrob Agents Chemo* 2002, 46: 3877-3882.
- Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003, 188:977-985.
- Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, et al. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004, 18:1781-5.
- Staszewski S, Babacan E, Stephan C, et al. The LOPSAQ study: 48 week analysis of a boosted double protease inhibitor regimen containing LPV/ritonavir plus saquinavir without additional antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1024-30.
- Staszewski S, Dauer B, Gute P, et al. The Crixilop Cohort Study: preliminary results from a salvage study of HIV-positive patients treated with indinavir and LPV/ritonavir without the addition of reverse transcriptase inhibitors. Abstract H-853, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:339-354.
- Ulbricht K, Stoll M, Behrens G, et al. Double protease inhibitor, RTI-sparing therapy regimen in naïve HIV-1-infected patients: 24-week virologic response analysis of the LORAN trial. Abstract 780, 15th CROI 2008, Boston
- von Hentig N, Babacan E, Staszewski S, et al. Predictive factors for response to a boosted dual HIV-protease inhibitor therapy with saquinavir and lopinavir in extensively pre-treated patients. *Antivir Ther* 2007;12:1237-46.
- von Hentig N, Muller A, Rottmann C, et al. Pharmacokinetics of saquinavir, atazanavir, and ritonavir in a twice-daily boosted double-protease inhibitor regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1431-9.
- Walmsley S, Leith J, Katlama C, et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone and in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir (LPV): Interim analysis of BI1182.51. Abstract WeOrB1236, XV IAC 2004; Bangkok, Thailand.
- Walmsley SL, Thorne A, Loutfy MR, et al. A prospective randomized controlled trial of structured treatment interruption in HIV-infected patients failing HAART. *J AIDS* 2007;45:418-25.
- Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
- Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002, 16:F41-7.
- Winston A, Mallon PW, Satchell C, et al. The safety, efficacy, and pharmacokinetic profile of a switch in ART to saquinavir, ritonavir, and atazanavir alone for 48 weeks and a switch in the saquinavir formulation. *CID* 2007;44:1475-83.
- Wirden A, Simon M, Schneider L, et al. Raltegravir interruption has no effect on HIV-1 RNA plasmatic level in patients harboring viruses with resistance-associated mutations to this drug. Abstract 622, 16th CROI 2009 Montréal.
- Youle M, Staszewski S, Clotet B, et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 86-96.

10. Когда прерывать АРТ

Краткий обзор, посвященный перерывам в АРТ

Кристиан Хоффман

В когортном исследовании CASCADE (8300 пациентов из Европы) вероятность перерывов в лечении по крайней мере на несколько недель составила 16% (Touloumi, 2006). Во многих случаях перерывы в лечении происходят без ведома лечащего врача. Поэтому следует признать, что перерывы в терапии — важная сторона антиретровирусной терапии независимо от того, назначены они врачом или нет. В этом разделе представлен краткий обзор современных данных в этой области.

Как перерывы в лечении влияют на вирусную нагрузку и количество лимфоцитов CD4?

Через несколько недель после прекращения приема антиретровирусных препаратов вирусная нагрузка почти всегда возрастает, даже если несколько лет до этого она была ниже порога определения. Обычно она начинает определяться уже через 10–20 дней (Chun, 2000; Davey, 1999; Harrigan, 1999; Garcia, 1999). Одновременно с ростом вiremии увеличивается концентрация вирусных частиц в других органах и тканях, в том числе в ЦНС, а также в сперме и влагалищном секрете (Garcia, 1999; Neumann, 1999), поэтому пациентов следует предупреждать о повышении риска передачи ВИЧ (Burman, 2008).

Часто резкий скачок вирусной нагрузки отмечается сразу после прекращения приема АРТ (De Jong, 1997; Birk, 2001), и всего через несколько недель вирусная нагрузка возвращается к исходному уровню, определявшемуся до начала АРТ (Natano, 2000). Очевидно, что столь стремительное увеличение численности ВИЧ за счет латентных резервуаров невозможно, поэтому должны существовать некие другие популяции зараженных клеток, в которых вирус размножается очень быстро (Chun, 2000; Ho, 2000; Imamichi, 2001).

Иммунологические последствия перерывов в лечении тоже бывают весьма неблагоприятными. Как правило, вскоре после прекращения АРТ количество лимфоцитов CD4 становится таким же, каким было до начала лечения. Прирост, достигнутый на фоне АРТ, быстро теряется. Кривая снижения лимфоцитов CD4 носит двухфазный характер; в первые несколько месяцев скорость снижения выше (Fagard, 2005; Wit, 2005; Skiest, 2006). Темп снижения количества лимфоцитов CD4 варьирует в широких пределах, но за первые несколько недель после отмены АРТ потеря лимфоцитов CD4 может составить 200–300 мкл⁻¹. Чем быстрее этот показатель рос на фоне АРТ и чем выше он стал, тем быстрее он падает после прекращения приема препаратов (Tebas, 2002). Важную роль играет также минимальное количество лимфоцитов CD4 (надир), когда-либо зарегистрированное у данного пациента — чем меньше был этот показатель и чем старше пациент, тем быстрее уменьшается количество лимфоцитов CD4 (Maggiolo, 2004; Molina, 2006; Skiest, 2006; Touloumi, 2006).

Столь же быстро восполнить потерю лимфоцитов CD4, произошедшую во время перерыва в лечении, обычно не удается. В проспективном контролируемом исследовании были обнаружены существенные неблагоприятные последствия перерывов в лечении. Через 18 месяцев наблюдения у пациентов, прерывавших лечение, количество лимфоцитов CD4 было меньше в среднем на 120 мкл⁻¹, чем у пациентов с аналогичными данными, но лечившихся непрерывно (Wolf, 2005). Неблагоприятные последствия перерывов в лечении также наблюдались в исследовании SMART.

Неблагоприятные последствия: резистентность вируса к лекарственным препаратам, ухудшение состояния, СПИД

Появления у вируса резистентности к лекарственным препаратам следует ожидать во всех случаях, когда происходит репликация вируса на фоне недостаточно высоких концентраций антиретровирусных препаратов. В этой ситуации происходит селективный отбор штаммов с мутациями резистентности к применяемым препаратам, которые имеют преимущество над диким штаммом. Следовательно, риск формирования резистентности особенно велик в периоде выведения препаратов из организма после их отмены (сывороточная концентрация препаратов падает, репликация вируса усиливается) и при возобновлении лечения (сывороточная концентрация препаратов растет, но репликация вируса еще не подавлена).

В то же время, вероятность возникновения лекарственной резистентности после однократного перерыва в лечении, по-видимому, невелика. Это предположение подтвердили полученные в 1999 году результаты небольшого французского исследования COMET — одного из первых исследований, посвященных изучению перерывов в лечении (Neumann, 1999). Однако нельзя с уверенностью утверждать, что такие перерывы не всегда приводят к появлению резистентных мутантных штаммов. Вполне возможно, что такие штаммы появляются, но им просто требуется время, чтобы получить численное преимущество перед диким штаммом. Математические модели показывают, что, по крайней мере теоретически, этот риск достаточно высок, особенно если вирусная нагрузка за время перерыва успела существенно увеличиться (Dorman, 2000; Von-hoeffer, 2000).

Повторные перерывы в лечении представляются гораздо более опасными. В нескольких исследованиях было показано, что они прежде всего приводят к возникновению резистентности к ННИОТ и ламивудину (Martinez-Picado, 2002; Schweighardt, 2002; Ruiz, 2007). Риск формирования резистентности вируса к препаратам, по-видимому, особенно высок при применении стратегии плановых прерываний терапии через регулярные промежутки времени (см. ниже). В таблице 6.10.1 представлен случай из практики: пациент, который хорошо себя чувствовал, периодически прерывал лечение. По-видимому, именно периодические перерывы в АРТ стали причиной формирования резистентности вируса к препаратам.

Таблица 6.10.1. Формирование лекарственной резистентности вируса в результате повторных перерывов в антиретровирусном лечении: случай из практики*

Дата	АРТ, примечания	Кол-во лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Вирусная нагрузка, копий/мл
Июнь 1997 г.	AZT + ЗТС + SQV	288	67 000
Октябрь 1999 г.	АРТ прервана, самочувствие хорошее	540	<50
Декабрь 1999 г.	Выявлен тиреотоксикоз (диффузный токсический зоб)	400	63 000
Январь 2000 г.	AZT + ЗТС + NVP (+ карбимазол)	260	74 000
Февраль 2000 г.	Анемия (уровень гемоглобина 73 г/л) АРТ вновь прервана	347	1500
Март 2000 г.	d4T + ЗТС + NVP (+ карбимазол)		
Апрель 2000 г.	Мутации резистентности: K103N и M184V	360	2400

*Во время первого перерыва АРТ у пациента развилось аутоиммунное заболевание щитовидной железы — диффузный токсический зоб. Было назначено лечение, в результате которого при возобновлении АРТ развилась тяжелая анемия, и АРТ вновь пришлось отменить. В итоге появились штаммы с мутациями резистентности к ННИОТ и ламивудину. Аутоиммунные нарушения на фоне отмены АРТ ранее не описывались.

Часто наблюдаемый резкий подъем вирусной нагрузки может сопровождаться клиникой острого ретровирусного синдрома. Его проявления напоминают острую стадию ВИЧ-инфекции: увеличение лимфоузлов, лихорадка, астенический синдром и общее недомогание (Colven, 2000; Zeller, 2001). Кроме того, описаны случаи тромбоцитопении, развивающейся во время периодов отмены АРТ (Apanwoganich, 2003). Поэтому необходимо регулярно определять показатели клинического анализа крови, особенно у пациентов, у которых уже раньше развивалась тромбоцитопения.

Наконец, особого внимания заслуживают ВИЧ-инфицированные пациенты с сопутствующим гепатитом В. Отмена препаратов, обладающих активностью против вируса гепатита В (ЗТС, FTC или тенофовира), может вызвать резкий подъему вирусной нагрузки ВГВ с клиникой фульминантного, угрожающего жизни гепатита (Sellier, 2004). Поэтому рекомендуется установить тщательное наблюдение за такими пациентами и определять у них активность печеночных ферментов не реже чем каждые две недели.

При условии умеренного повреждения иммунной системы риск наступления стадии СПИДа после однократного перерыва в лечении невелик. По данным швейцарского когортного исследования, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции при однократном перерыве АРТ не возрастает (Taffe, 2002). Под нашим наблюдением находилось 133 пациента, прерывавших лечение; через 24 месяца риск СПИДа у них был таким же, как в контрольной группе из 262 участников с аналогичными данными (Wolf, 2005). Однако почти у всех включенных в это исследование паци-

ентов количество лимфоцитов CD4 было достаточно высоким и стабильным. По-видимому, на фоне глубокого иммунодефицита риск развития СПИДа в результате перерыва АРТ выше (Deeks, 2001; Lawrence 2003). К такому неутешительному выводу привели результаты исследования CPRC064. В нем участвовало 270 пациентов с явным иммунодефицитом (медиана количества лимфоцитов CD4 составила 144 мкл^{-1}), у которых ВИЧ обладал множественной лекарственной устойчивостью. Путем рандомизации было создано две группы: в экспериментальной пациенты прерывали лечение на четыре месяца перед переходом на резервную терапию, а в контрольной сразу начали получать резервную терапию. В экспериментальной группе число случаев СПИД-индикаторных заболеваний было гораздо выше, чем в контрольной (17 и 5 соответственно). Многофакторный анализ выявил два фактора, обладающие прогностической значимостью в отношении наступления стадии СПИДа и смерти — перерыв в лечении и количество лимфоцитов CD4 на момент отмены АРТ. Уменьшение количества лимфоцитов CD4 на каждые 50 мкл^{-1} сопровождалось повышением риска в 1,4 раза. В этом исследовании было показано, что риск наступления стадии СПИДа во время длительных, продолжительностью в несколько месяцев, перерывов в лечении наиболее высок у пациентов с глубоким иммунодефицитом. У таких пациентов нельзя допускать перерывов в лечении. Согласно новым данным, полученным в исследовании SMART, перерывы АРТ могут привести к наступлению стадии СПИДа даже у пациентов с достаточно высокими показателями количества лимфоцитов CD4 (см. ниже).

Планный перерыв в лечении по иммунологическим показаниям: неэффективен

Пожалуй, нет больного, который был бы столь же знаменит, как пациент с острой ВИЧ-инфекцией, лечившийся несколько лет назад в одной частной клинике Берлина. Он начал получать АРТ (диданозин + индинавир + гидроксимочевину), когда вирусная нагрузка у него составляла около 80 000 копий/мл. Очень скоро она стала неопределимой. Через 176 дней по ряду причин и после двух кратковременных перерывов АРТ была прекращена. Поразительно, но даже без антиретровирусных препаратов вирусная нагрузка у этого пациента оставалась неопределимой более пяти лет. Вирус по-прежнему обнаруживался в лимфатических узлах, так что о полном излечении речи не шло, однако иммунная система этого больного, известного в кругу специалистов как «берлинский пациент» (Liszewicz, 1999), оказалась способна длительно сдерживать (контролировать) ВИЧ-инфекцию. Что же этому способствовало? Раннее начало лечения? Применение гидроксимочевины? Перерывы в лечении? Даже сегодня ответа не знает никто. Возможно, объяснение совсем иное: вполне вероятно, что на течение болезни повлияли некие, пока не известные, факторы, присущие организму данного пациента, а АРТ, перерывы в лечении и гидроксимочевина никакой роли не играли (Bloch, 2006).

Планные перерывы в лечении активно изучались применительно к пациентам с острой ВИЧ-инфекцией (см. главу 5 «Острая стадия ВИЧ-1-инфекции»).

Достаточно убедительной представляется теория «эндогенной вакцинации»: кратковременные повышения вирусной нагрузки могут усиливать специфический иммунный ответ, который ослабляется при снижении вирусной нагрузки на фоне АРТ.

Результаты прошедших в 2000–2001 годах нескольких пилотных исследований показали, что успешные перерывы в лечении действительно могут приносить пользу: время до нового повышения вирусной нагрузки продлевалось или скорость повышения вирусной нагрузки уменьшалась, а количественные показатели специфического иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD4 и CD8, при этом улучшались (Haslett, 2000; Garcia, 2001; Lori, 2000; Ortiz, 1999; Papasavvas, 2000; Ruiz, 2003). Однако почти во всех этих исследованиях участвовали 2–6 больных, а контрольная группа отсутствовала.

Наконец, полноценной проверке стратегия плановых перерывов в лечении была подвергнута в испано-швейцарском исследовании SSITT (Oxenius, 2002; Fagard, 2003). В исследовании участвовали 133 пациента, которые получали лечение 10-недельными циклами: 8 недель приема АРТ, 2 недели перерыва. Всего было проведено четыре таких цикла. После этого АРТ отменяли окончательно. В качестве критерия успеха лечения была принята вирусная нагрузка ниже 5000 копий/мл через 52 недели. Этот результат был зарегистрирован у 21 из 99 пациентов. Однако у пяти из этих пациентов вирусная нагрузка была низкой и до начала АРТ. Важнее другое: ни у одного из 32 больных с исходной вирусной нагрузкой выше 60 000 копий/мл она не сни-

зилась до уровня 5000 копий/мл. «Установочная» точка вирусной нагрузки снизилась только у нескольких пациентов, у которых наблюдалась низкая вирусная нагрузка несмотря на периодические перерывы в лечении. Итак, при хронической ВИЧ-инфекции, в отличие от острой стадии, положительное влияние плановых перерывов в лечении на специфический иммунитет маловероятно. Таким образом, исследование SSITT окончательно подтвердило: прерывать лечение только по иммунологическим соображениям не оправдано и опасно.

Для увеличения продолжительности планового (или контролируемого) перерыва в лечении пытались применять иммуномодуляторы, в том числе гидроксимочевину (Foli, 2004), микофенолат (García, 2004), глюкокортикостероиды (Ulmer, 2005), а также интерлейкин-2 (Henry, 2006; Kilby 2006; Goujard, 2007; Angus, 2008). Эти подходы, польза от которых автору этого раздела кажется сомнительной, относятся к экспериментальным и не допускаются к применению вне клинических исследований. В равной степени это относится и к применению вакцин (Harrer, 2005; Jacobson, 2006; Goujard, 2007; Harrer, 2008).

Плановый перерыв в лечении при множественной лекарственной устойчивости вируса в рамках резервной терапии: неэффективен

При множественной лекарственной устойчивости перерыв в лечении, в большинстве случаев, способствует постепенному росту популяции дикого штамма ВИЧ и восстановлению чувствительности к лекарственным препаратам. В связи с этим определять резистентность вируса на фоне перерыва в лечении бесполезно, поскольку уже через 2 недели после отмены препаратов мутантные штаммы в крови не определяются (Devereux, 1999). Дикий штамм ВИЧ особенно быстро становится доминирующим при легком иммунодефиците. На более поздних стадиях болезни и после длительного лечения это происходит медленнее (Miller, 2000; Izopet, 2000), а иногда переход к дикому штамму ВИЧ не происходит даже спустя долгое время после отмены АРТ (Halfon, 2005). В процессе перехода к дикому штамму первыми исчезают штаммы, резистентные к ИП, а вот штаммы с мутациями резистентности к ННИОТ сохраняются дольше всего. По-видимому, мутации резистентности к ННИОТ в наименьшей степени влияют на жизнеспособность ВИЧ (его способность к репликации) (Deeks, 2001; Birk, 2001). Перерыв в лечении, вероятно, просто позволяет диким штаммам размножаться быстрее мутантных. Во время плановых перерывов в лечении с помощью специальных методов ПЦР в крови обнаруживаются небольшие количества мутантных штаммов (Izopet, 2000), а при возобновлении терапии мутантные резистентные штаммы вновь получают преимущество и быстро отвоевывают прежние позиции (Delaugette, 2001). Описано всего несколько случаев явного и полного устранения штаммов ВИЧ с мутациями резистентности к лекарственным препаратам. Например, сообщалось о прервавшем лечение пациенте (Walter, 2002), у которого, несмотря на усиленную схему АРТ, вирусная нагрузка не снижалась в должной мере. В течение 7-месячного перерыва в лечении наблюдалось постепенное увеличение численности дикого штамма ВИЧ. После возобновления АРТ (которая, судя по ранее проведенным тестам на резистентность вируса, должна была быть неэффективной) вирусная нагрузка у него не определяется уже несколько лет.

Улучшится ли вирусологический ответ на резервную терапию у пациентов с МЛУ-ВИЧ, если перед началом резервной терапии сделать перерыв в АРТ? На сегодняшний день по крайней мере в двух исследованиях было показано, что сдвиг в сторону дикого штамма на фоне перерыва в терапии может благоприятно сказаться на эффективности резервной терапии (Miller, 2000; Katlama, 2004). Однако эти результаты идут вразрез с результатами многих других исследований, указывающих на повышение риска прогрессирования болезни до стадии СПИДа во время перерывов в лечении (Lawrence, 2003; Lawrence, 2006; Ruiz, 2003; Ghosn, 2005; Beatty, 2006; Benson, 2006; Walmsley, 2007). Учитывая риск СПИДа и отсутствие четких доказательств пользы от данной стратегии, плановые (или контролируемые) перерывы в лечении у пациентов с МЛУ-ВИЧ-инфекцией в настоящее время не рекомендуются.

Плановый перерыв в лечении по причине токсичности АРТ

Все схемы АРТ вызывают побочные эффекты. Возможно ли уменьшить токсичность с помощью перерывов в лечении? Повышенные уровни активности трансаминаз или липидов после отмены антитретровирусных препаратов быстро возвращаются к норме (Natano, 2000; Wolf, 2005). Однако до сих пор неясно, произойдет ли при этом снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании SMART риск сердечно-сосудистых и метаболических осложне-

ний на фоне перерывов в лечении даже повышался (см. ниже). Сейчас предположение о том, что с помощью однократных или повторных прерываний АРТ можно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, представляется крайне сомнительным.

А что можно сказать о липодистрофии и токсическом действии на митохондрии? По крайней мере в двух исследованиях было показано, что через несколько месяцев после отмены антиретровирусных препаратов митохондриальная ДНК восстанавливается (Cote, 2002; Mussini, 2005; Kim, 2007). В то же время в другом исследовании такой эффект выявить не удалось (Negredo, 2006). Способствуют ли перерывы в АРТ улучшению внешнего вида пациентов с липодистрофией, еще предстоит выяснить. По крайней мере, после коротких перерывов в лечении морфологические изменения не обнаруживаются (Hatan0 2000). После шестимесячного перерыва в лечении наблюдалось существенное улучшение функции жировой ткани, но без видимых улучшений в распределении жировой клетчатки (Kim, 2007). Дополнительный анализ данных, полученных в исследовании SMART (см. ниже), выявил умеренные положительные изменения периферической жировой клетчатки, уровней липидов крови и минеральной плотности костей на фоне перерывов в лечении под контролем количества лимфоцитов CD4 (Visnegarwala, 2007; Grund, 2008). Проявления липодистрофии могут сохраняться даже спустя длительное время после прекращения приема антиретровирусных препаратов. У одного из наших пациентов, начавшего получать АРТ во время сероконверсии, через полтора года от начала лечения появился «горб буйвола» (отложение жира в области задней поверхности шеи), который сохраняется по сей день — спустя почти пять лет после отмены АРТ. Хотя прерывание лечения теоретически способствует уменьшению выраженности отдаленных токсических эффектов АРТ, пока не получено достаточно данных в поддержку этой стратегии. Тем не менее, мы попытались сделать краткий обзор полученных на сегодняшний день данных по стратегиям прерывания АРТ. Очень важно различать две стратегии прерывания АРТ: плановые прерывания АРТ по жесткому графику и контролируемые прерывания АРТ, продолжительность которых определяется индивидуально в зависимости от количества лимфоцитов CD4.

Плановые (регулярные) прерывания АРТ с фиксированными интервалами (плановые прерывания терапии, ППТ). В первое время после отмены АРТ вирусная нагрузка обычно остается очень низкой. К исходному уровню она возвращается примерно через 4, а иногда и через 6 недель. Пока скорость репликации вируса небольшая, риск формирования резистентности, предположительно, невелик (Vonhoeffler, 2000). Означает ли это, что сверхкороткие перерывы в лечении позволяют уменьшить количество применяемых доз препаратов, стоимость лечения и отдаленные побочные эффекты?

Пилотные клинические испытания ППТ были проведены Национальным институтом здоровья (НИН). Пациенты с хронической ВИЧ-инфекцией получали АРТ в режиме «неделя через неделю». Через 44–84 недели не произошло увеличения ни вирусной нагрузки, ни концентрации провирусной ДНК (Dybul, 2001; Dybul, 2004). Количество лимфоцитов CD4 и показатели ВИЧ-специфического иммунного ответа не изменились — это позволяет предположить, что на иммунную систему сверхкороткие перерывы в лечении не влияют. В то же время уровни липидов крови значительно снизились. У некоторых пациентов отмечалось несколько «всплесков» (кратковременных повышений) вирусной нагрузки выше 100 копий/мл. Однако пока вопрос о том, не сопровождается ли такой режим лечения отдаленным риском формирования резистентности вируса к лекарственным препаратам, остается без ответа. Крупных исследований, посвященных этому вопросу, до сих пор не проводилось, и, по-видимому, не предвидится. Кроме того, в пилотные исследования НИН участники тщательно отбирали: у всех состояние иммунной системы было достаточно хорошим, а вирусная нагрузка не определялась на протяжении нескольких лет. Возможно, эта стратегия подходит только определенной категории пациентов. В Таиланде уже получены неблагоприятные результаты приема АРТ в режиме «неделя через неделю» в рамках исследования в трех группах пациентов (Cardiello, 2005). В группе из 36 пациентов, получавших АРТ в этом режиме, у 19 пациентов вскоре была зарегистрирована вирусологическая неэффективность лечения, и эта группа пациентов была выведена из исследования досрочно. По мнению исследователей, основной причиной столь плачевного результата является прием НИОТ в прошлом. Это означает, что при недостаточной эффективности НИОТ применение ППТ может привести к неблагоприятным последствиям.

А что если принимать АРТ только в будние дни? Этот подход изучался в исследовании FOTO («Five On, Two Off» — «пять дней приема, пять дней перерыв»), в котором пациенты принимали

АРТ с понедельника по пятницу и не принимали на выходных (общее количество доз снижалось на 28%). В исследование включали получающих АРТ пациентов, у которых в течение не менее трех месяцев, предшествующих отбору в исследование, вирусная нагрузка была ниже порога определения. Через 48 недель вирусная нагрузка оставалась неопределимой у 26 из 29 (90%) пациентов. Ни одного случая повышения вирусной нагрузки не было зарегистрировано у пациентов, получающих эфавиренз. По мнению исследователей, это объясняется более продолжительным периодом полувыведения эфавиренза.

И наоборот, более длительные регулярные прерывания терапии, например, на несколько недель, по-видимому, оказывают неблагоприятный эффект. Результаты рандомизированного клинического исследования Национального института здоровья (NIH), в котором лечение регулярно прерывалось на один или два месяца, были крайне удручающими (Dybul, 2003). В группе плановых перерывов в терапии частота вирусологической неэффективности лечения была намного выше. Мутации резистентности развивались прежде всего к ННИОТ и ламивудину. Исследование было прекращено раньше срока. Возникновение некоторых мутаций резистентности отмечалось и в исследовании SSITT (2 недели перерыва, 2 месяца АРТ) (Yerli, 2003), а также в итальянском исследовании (Palmisano, 2007), но не во французском исследовании WINDOW (два месяца перерыв, 2 месяца АРТ) (Marchou, 2006). В исследовании DART риск развития СПИДа увеличивался в течение трех месяцев после прекращения приема антиретровирусных препаратов (DART 2008).

Контролируемые прерывания АРТ в зависимости от количества лимфоцитов CD4. Помимо перерывов в лечении заданной продолжительности (коротких или длинных), существует другой подход, при котором продолжительность перерывов определяется индивидуально, в зависимости от количества лимфоцитов CD4. Иными словами, пациенты с высоким количеством лимфоцитов CD4 прекращают принимать антиретровирусные препараты и возобновляют лечение только после уменьшения количества лимфоцитов до уровня ниже заданной пороговой величины. За последние несколько лет было проведено множество исследований, в которых участвовали разные категории пациентов и использовались разные пороговые величины количества лимфоцитов CD4. Полученные результаты позволили сделать вывод о безопасности этой стратегии, которая позволяет существенно сократить количество принимаемых доз препаратов, а, следовательно, уменьшить неблагоприятное воздействие антиретровирусных препаратов на организм (Maggiolo, 2004; Skiest, 2004; Fernandez, 2005; Mussini, 2005). Тем временем, были получены результаты нескольких рандомизированных исследований сравнения контролируемых прерываний терапии в зависимости от количества лимфоцитов CD4 и непрерывной АРТ. Исходные данные и результаты этих исследований представлены в таблице 6.10.2.

Таблица 6.10.2. Рандомизированные исследования прерываний терапии под контролем количества лимфоцитов CD4

Источник	n	Исходное кол-во лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Пороговое кол-во лимфоцитов CD4 для возобновления АРТ	Последствия прерывания терапии (клинические)
TIBET (Ruiz, 2005)	201	>500 >6 мес	<350 или ВН >100 000 копий/мл	Несколько случаев развития острого ретровирусного синдрома, несколько случаев формирования резистентности к ННИОТ <i>de novo</i> , в остальном клинически безопасно.
SMART (El Sadr, 2006)	5472	>350	<250	Показатели заболеваемости и смертности низкие, но существенно возросли. См. таблицу 10.3.
Trivacan (Danel 2006)	326	>350	<250	Существенный рост заболеваемости (вдвое), в основном инвазивными бактериальными инфекциями.
Staccato (Ananworanich, 2006)	430	>350	<350	Клинически безопасно (несколько больше побочных эффектов в группе, получавшей АРТ непрерывно; больше случаев кандидозной инфекции в группе, где терапия прерывалась). Доказательств формирования резистентности не выявлено.
ACTG 5170 (Skiest, 2006)	167	>350	<250	В целом безопасно; увеличение риска только у пациентов с низкой величиной надира (минимального зарегистрированного количества) лимфоцитов CD4.
LOTT (Maggiolo, 2009)	329	>700	<350	Клинически безопасно. Больше случаев пневмонии, но меньше сердечно-сосудистых осложнений. Доказательств формирования резистентности не выявлено.

Очевидно, что результаты этих рандомизированных исследований существенно различаются. В то время как результаты исследований TIBET, Staccato и ACTG 5170 позволили сделать вывод о безопасности прерывания терапии под контролем лимфоцитов CD4, результаты двух других исследований, Trivacan и SMART, привели к прямо противоположным выводам.

В частности, результаты исследования SMART, которое началось в 2002 году, вызвали сенсацию. В этом самом крупном рандомизированном исследовании (за все время изучения стратегии прерывания терапии) АРТ прекращали при количестве лимфоцитов CD4 ≥ 350 мкл⁻¹ и возобновляли при количестве лимфоцитов CD4 ≤ 250 мкл⁻¹. Это исследование имело успех по всему миру. К концу исследования в него было включено в общей сложности 5472 пациента; в исследовании участвовали 318 медицинских центров из 53 стран. В январе 2006 года независимый комитет по мониторингу данных вынес вердикт о том, что прерывания терапии приводят к повышению риска наступления СПИДа — в группе прерывания терапии в течение периода наблюдения, продолжавшегося в среднем 18 месяцев, частота СПИД-индикаторных заболеваний была выше примерно в два раза. Эти заболевания включали как тяжелые оппортунистические инфекции, так и злокачественные опухоли. Абсолютный конечный показатель риска развития СПИДа в группе прерывания терапии был низким, но его резкое увеличение послужило основанием для принятия нестандартного и дальновидного решения о досрочном прекращении исследования.

Кроме того, в этом исследовании было обнаружено, что частота сердечно-сосудистых осложнений в группе прерывания терапии не только не уменьшилась, но фактически увеличилась. Клинические события, отмечавшиеся в исследовании SMART (<http://www.smart-trial.org/news.htm>), приведены в таблице 6.10.3.

Таблица 6.10.3. Клинические события в исследовании SMART, на каждые 100 пациенто-лет (El Sadr, 2006)

	Группа ППТ (n)	Контрольная группа (n)	Отношение шансов (доверительный интервал)
Прогрессирование заболевания или смерть	3,7 (120)	1,3 (47)	2,6 (1,9-3,7)*
Смерть	1,5 (55)	0,8 (30)	1,8 (1,2-2,9) *
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек	1,8 (65)	1,1 (39)	1,7 (1,1-2,5)*
Токсические эффекты IV степени тяжести	5,0 (173)	4,2 (148)	1,2 (1,0-1,5)*

* Статистически значимая разница.

ППТ – плановое прерывание терапии.

Качество жизни у пациентов, которым прерывали АРТ, не улучшалось, а даже снижалось (Burman, 2008). В проведенных позже исследованиях было показано, что неблагоприятные клинические и иммунологические последствия прерывания терапии сохранялись даже после возобновления АРТ (El Sadr, 2008).

Однако даже после исследования SMART еще остались неотвеченные вопросы. Вызывает удивление высокая частота клинических осложнений в исследовании SMART по сравнению с исследованием Staccato, в котором участвовали 430 пациентов. Согласно показателям частоты прогрессирования ВИЧ-инфекции и (или) смерти в контрольной группе исследования SMART, в исследовании Staccato таких случаев должно было быть зарегистрировано не менее 17 — но не было зарегистрировано даже одного. Более того, существенное увеличение риска СПИД-индикаторных злокачественных опухолей во время прерывания терапии (Silverberg, 2007) вызывает сомнения, поскольку у большинства пациентов, у которых развивалась саркома Капоши или лимфома во время участия в исследовании SMART, уже были СПИД-индикаторные заболевания в прошлом. А почему тогда эти пациенты были допущены к участию в исследовании SMART?

Большинство случаев смерти в группе прерывания терапии не были вызваны СПИДом (только 4 случая по сравнению с 3 случаями в контрольной группе). Пациенты умерли от злокачественных опухолей, не относящихся к СПИД-индикаторным (11 случаев и 5 случаев в контрольной группе), и от сердечно-сосудистых осложнений (7 случаев и 4 случая в контрольной группе). Количество случаев смерти от неизвестных причин также было больше в группе прерывания терапии (15 случаев и 3 случая в контрольной группе). Можно только строить предположения

о причинах повышения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и печени в группе прерывания терапии. Как много пациентов прерывали терапию, хотя им нельзя было этого делать? У какого количества пациентов с хроническим гепатитом В развилось обострение гепатита после отмены антиретровирусных препаратов? У какого количества пациентов с ВИЧ-ассоциированной нефропатией на фоне перерыва в лечении возникли нарушения функции почек? Сколько пациентов решили прекратить прием сопутствующих препаратов (статинов), и у какого количества из них это привело к сердечно-сосудистым осложнениям?

Несмотря на эти вопросы, общий вывод остается прежним: сейчас практически не осталось доводов в пользу применения стратегии прерывания терапии. Тем более что гипотеза об улучшении качества жизни пациентов на фоне прерывающейся терапии не подтвердилась. Можно обсуждать повышение пороговых величин количества лимфоцитов CD4 для прерывания терапии и ее возобновления, однако можно с уверенностью утверждать, что в ближайшее время второго исследования, подобного SMART, но с другими пороговыми величинами, проведено не будет.

Пациентов следует убеждать продолжать АРТ. Благодаря появлению новых групп антиретровирусных препаратов возможности терапии расширились, позволяя устранять многие побочные эффекты. Если пациент, после обстоятельного обсуждения, все-таки решает прервать терапию, его желание следует исполнить. Пациент все равно прекратит прием антиретровирусных препаратов, независимо от разрешения врача. А прерывание терапии под медицинским наблюдением однозначно лучше прекращения АРТ у врача за спиной. Если пациент будет находиться под тщательным медицинским наблюдением, риск осложнений будет ниже.

Практические советы по прерыванию АРТ

- При отсутствии проблем с АРТ (эффективна и хорошо переносится) нет причин ее прерывать.
- Плановые перерывы в терапии для уменьшения резистентности или по иммунологическим показаниям (т. е. с определенной целью) неэффективны.
- Благоприятный эффект в отношении сердечно-сосудистых осложнений или липодистрофии не подтвержден результатами исследований. После получения результатов исследования SMART он представляется крайне маловероятным.
- Уважайте желание пациента прервать лечение. Пациент все равно прекратит прием антиретровирусных препаратов, независимо от разрешения врача. А прерывание терапии под медицинским наблюдением однозначно лучше прекращения АРТ без ведома врача.
- Пациенту, желающему прервать лечение, обязательно расскажите о возможных последствиях этого шага — клинических (острый ретровирусный синдром, СПИД), иммунологических (уменьшение количества лимфоцитов CD4), вирусологических (появление мутаций резистентности).
- Обязательно предупредите пациента о повышении риска передачи ВИЧ во время перерыва в лечении. Даже если вирусная нагрузка длительно не определялась, без АРТ через 4–6 недель она вернется к исходному уровню.
- Особое внимание требуется ВИЧ-инфицированным пациентам с гепатитом В (опасность обострения гепатита).
- Во время перерыва в лечении необходимо ежемесячно определять количественные показатели лимфоцитов CD4 (включая процентное содержание), вирусную нагрузку и показатели клинического анализа крови (в том числе тромбоциты).
- Риск развития резистентности, возможно, выше при наличии в схеме ННИОТ (выбирайте наиболее надежные схемы терапии и, по возможности, отменяйте ННИОТ на несколько дней раньше, чем остальные препараты, учитывая длительный период полувыведения ННИОТ).
- Возможно, пациенты, которым, с точки зрения современных рекомендаций, лечение было назначено преждевременно, могут прервать лечение без неблагоприятных последствий.
- Проводить тесты на резистентность вируса во время перерыва в лечении бессмысленно — будут определены свойства только дикого штамма вируса.
- Не затягивайте с возобновлением АРТ.

Литература

- Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet* 2006, 368: 459-65.
- Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37:723-5.
- Angus B, Lampe F, Tambussi G, et al. TILT: a randomized controlled trial of interruption of antiretroviral therapy with or without interleukin-2 in HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2008;22:737-40.
- Beatty G, Hunt P, Smith A, et al. A randomized pilot study comparing combination therapy plus enfuvirtide versus a treatment interruption followed by combination therapy plus enfuvirtide. *Antivir Ther* 2006; 11: 315-9.
- Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis* 2006, 194: 1309-18.
- Bernasconi E, Vernazza PL, Bernasconi A, Hirschel B. HIV transmission after suspension of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2001;27:209.
- Birk M, Svedhem V, Sonnerborg A. Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2001, 15: 1359-68.
- Bloch MT, Smith DE, Quan D, et al. The role of hydroxyurea in enhancing the virologic control achieved through structured treatment interruption in primary HIV infection: final results from a randomized clinical trial (Pulse). *J AIDS* 2006; 42: 192-202.
- Bonhoeffer S, Remiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, 14:2313-22.
- Burman W, Grund B, Neuhaus J, et al. Episodic antiretroviral therapy increases HIV transmission risk compared with continuous therapy: results of a randomized controlled trial. *J AIDS* 2008, 49:142-50.
- Burman WJ, Grund B, Roediger MP, Friedland G, Darbyshire J, Wu AW. The impact of episodic CD4 cell count-guided antiretroviral therapy on quality of life. *J AIDS* 2008;47:185-93.
- Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2005, 40:594-600.
- Charreau I, Jeanblanc G, Tangre P, et al. Costs of intermittent versus continuous antiretroviral therapy in patients with controlled HIV infection: a substudy of the ANRS 106 Window Trial. *AIDS* 2008, 49:416-21.
- Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 1999, 401:874-5.
- Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. *Nat Med* 2000, 6:757-761.
- Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, McLaughlin KA, Morse GD. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin Trials* 2007;8:19-23.
- Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med* 2000, 133: 430-4.
- Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 346:811-20.
- Danel C, Moh R, Minga A, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 1981-9.
- DART. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts < 200 cells/microl. *AIDS* 2008;22:237-47.
- Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. *PNAS* 1999, 96:15109-14.
- De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. *AIDS* 1997, 11:F79-84.
- Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001, 344: 472-80.
- Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. *AIDS* 2001, 15: 2189-91.
- Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS* 1999, 13: F123-7.
- Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? *J AIDS* 2000, 25: 398-402.
- Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *PNAS* 2001, 98: 15161-6.
- Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous HAART for the treatment of chronic infection with HIV: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. *J Infect Dis* 2003, 188:388-96.
- Dybul M, Nies-Kraske E, Dewar R, et al. A proof-of-concept study of short-cycle intermittent antiretroviral therapy with a once-daily regimen of didanosine, lamivudine, and efavirenz for the treatment of chronic HIV infection. *J Infect Dis* 2004, 189:1974-82.
- El-Sadr W et al (SMART Study Group). Re-initiation of ART in the CD4-guided ART interruption group in the SMART study lowers risk of opportunistic disease or death. Abstract 36, 14th CROI 2008, Boston.
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-96.
- Fagard C, Bandelier CY, Ananworanich J, et al. Biphase decline of CD4 cell count during scheduled treatment interruptions. *AIDS* 2005, 19:439-41.
- Fernandez Guerrero ML, Rivas P, et al. Long-term follow-up of asymptomatic HIV-infected patients who discontinued antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 41:390-4.
- Foli A, Maserati R, Barasolo G, et al. Strategies to decrease viral load rebound, and prevent loss of CD4 and onset of resistance during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2004, 9:123-32.
- Garcia F, Plana M, Arnedo M, et al. Effect of mycophenolate mofetil on immune response and plasma and lymphatic tissue viral load during and after interruption of HAART for patients with chronic HIV infection: a randomized pilot study. *J AIDS* 2004, 36:823-830.
- Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001, 15: F29-40.

- Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: F79-86.
- Ghosh J, Wirden M, Ktorza N, et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS* 2005, 19:1643-7.
- Goujard C, Marcellin F, Hendl-Chavez H, et al. Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection: impact of a therapeutic vaccination strategy combined with interleukin (IL)-2 compared with IL-2 alone in the ANRS 095 Randomized Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1105-13.
- Grund B, Carr A, and the Insight SMART Study Group. Continuous antiretroviral therapy (ART) decreases bone mineral density: results from the SMART study. Abstract H-2312, 48th ICAAC 2008, Washington.
- Halfon P, Penaranda G, Khiri H, Xerridat B. Long-term persistence of HIV with drug resistance after CD4 cell count-guided structured treatment interruption. *AIDS* 2005, 19:1713-4.
- Harrer E, Bauerle M, Ferstl B, et al. Therapeutic vaccination of HIV-1-infected patients on HAART with a recombinant HIV-1 nef-expressing MVA: safety, immunogenicity and influence on viral load during treatment interruption. *Antivir Ther* 2005; 10:285-300.
- Harrer T, Jaeger H, Helm M, et al. Immunogenicity and efficacy of an MVA-nef vaccine in a randomized controlled phase-II-study in HIV-1-infected patients with CD4 counts >250/ μ l followed by structured treatment interruption. Abstract 716, 15th CROI 2008, Boston.
- Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: F59-62.
- Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, et al. Strong HIV-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. *J Infect Dis* 2000, 181: 1264-72.
- Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. *AIDS* 2000, 14: 1935-42.
- Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. *AIDS* 2000, 14: 1357-63.
- Henry K, Katzenstein D, Cherng DW, et al. A pilot study evaluating time to CD4 T-cell count <350 cells/mm³ after treatment interruption following antiretroviral therapy +/- interleukin 2: results of ACTG A5102. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 140-8.
- Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000, 6:736-737.
- Imamichi H, Crandall KA, Natarajan V, et al. HIV type 1 quasi species that rebound after discontinuation of HAART are similar to the viral quasi species present before initiation of therapy. *J Infect Dis* 2001, 183: 36-50.
- Izopet J, Massip P, Souryis C, et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. *AIDS* 2000, 14: 2247-55.
- Jacobson JM, Pat Bucy R, Spritzler J, et al. Evidence that intermittent structured treatment interruption, but not immunization with ALVAC-HIV vCP1452, promotes host control of HIV replication: the results of AIDS Clinical Trials Group 5068. *J Infect Dis* 2006; 194: 623-32.
- Katlama C, Dominguez S, Gourlain K, et al. Benefit of treatment interruption in HIV-infected patients with multiple therapeutic failures: a randomized controlled trial (ANRS 097). *AIDS* 2004, 18:217-26.
- Kilby JM, Bucy RP, Mildvan D, et al. A randomized, partially blinded phase 2 trial of antiretroviral therapy, HIV-specific immunizations, and interleukin-2 cycles to promote efficient control of viral replication (ACTG A5024). *JID* 2006; 194:1672-6.
- Kim MJ, Leclercq P, Lanoy E, et al. A 6-month interruption of antiretroviral therapy improves adipose tissue function in HIV-infected patients: the ANRS EP29 Lipostop Study. *Antivir Ther* 2007;12:1273-83.
- Lawrence J, Hullsiek KH, Thackeray LM, et al. Disadvantages of structured treatment interruption persist in patients with multidrug-resistant HIV-1: final results of the CPCRA 064 study. *J AIDS* 2006; 43: 169-78.
- Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *NEJM* 2003; 349: 837-46.
- Liszewicz J, Rosenberg E; Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *NEJM* 1999, 340:1683-4.
- Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000, 290:1591-3.
- Maggiolo F, Airoldi M, Callegaro A, et al. CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART. *AIDS* 2008 Dec 24.
- Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS* 2004, 18:439-46.
- Martinez-Picado J, Morales-Lopez K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:895-9.
- Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000, 14: 2857-67.
- Molina-Pinelo S, Vivancos J, De Felipe B, et al. Thymic volume predicts CD4 T-cell decline in HIV-infected adults under prolonged treatment interruption. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 203-6.
- Mussini C, Bedini A, Borghi V, et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count > 500 x 106 cells/l. *AIDS* 2005, 19:287-94.
- Mussini C, Pinti M, Bugarini R, et al. Effect of treatment interruption monitored by CD4 cell count on mitochondrial DNA content in HIV-infected patients: a prospective study. *AIDS* 2005, 19:1627-1633.
- Negredo E, Rodriguez-Santiago B, Puig J, et al. Effect of prolonged interruption of ART on mitochondrial toxicity. Abstract 758, 13th CROI 2006, Denver.
- Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS* 1999, 13: 677-83.
- Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. *J Clin Invest* 1999, 140, R: 13-18.
- Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *PNAS* 2002, 99:13747-52.
- Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, et al. Determinants of virologic and immunologic outcomes in chronically HIV-infected subjects undergoing repeated treatment interruptions: the ISS-PART study. *J AIDS* 2007, 46:39-47.
- Ruiz L, Paredes R, Gomez G, et al. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; 21: 169-78.
- Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003, 188:977-985.

- Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. *AIDS* 2002, 16:2342-2344.
- Sellier P, Clevenbergh P, Mazon MC, et al. Fatal interruption of a 3TC-containing regimen in a HIV-infected patient due to re-activation of chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis* 2004, 36:533-5.
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957-63.
- Skiest DJ, Morrow P, Allen B, et al. It is safe to stop antiretroviral therapy in patients with preantiretroviral CD4 cell counts >250 cells/microL. *J AIDS* 2004, 37:1351-7.
- Skiest DJ, Su Z, Havlir DV, et al. Interruption of antiretroviral treatment in HIV-infected patients with preserved immune function is associated with a low rate of clinical progression: a prospective study by AIDS Clinical Trials Group 5170. *J Infect Dis* 2007;195:1426-36.
- Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. *AIDS* 2002, 16: 747-55.
- Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. *J Infect Dis* 2002, 186:851-4.
- Touloumi G, Pantazis N, Antoniou A, Stirnadel HA, Walker SA, Porter K. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 554-61.
- Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. *AIDS* 2001, 15: 1904-6.
- Ulmer A, Muller M, Bertisch-Mollenhoff B, Frietsch B. Low dose prednisolone reduces CD4+ T cell loss in therapy-naive HIV-patients without antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2005, 10:105-9.
- Visnegarwala F, Grund B, Thomas A, et al. The effects of intermittent, CD4-guided ART on peripheral limb fat and metabolic parameters: the SMART body composition substudy. Abstract 803, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Walmsley SL, Thorne A, Loutfy MR, et al. A prospective randomized controlled trial of structured treatment interruption in HIV-infected patients failing HAART (Canadian HIV Trials Network Study 164). *J AIDS* 2007;45:418-25.
- Walter H, Low P, Harrer T, et al. No evidence for persistence of multidrug-resistant viral strains after a 7-month treatment interruption in an HIV-1-Infected Individual. *J AIDS* 2002, 31:137-46.
- Wit FW, Blanckenberg DH, Brinkman K, et al. Safety of long-term interruption of successful antiretroviral therapy: the ATHENA cohort study. *AIDS* 2005, 19:345-8.
- Wolf E, Hoffmann C, Procaccianti M, et al. Long-term consequences of treatment interruptions in chronically HIV-1-infected patients. *Eur J Med Res* 2005, 10:56-62.
- Yerly S, Fagard C, Gunthard HF, et al. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2003, 8:411-5.
- Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2001, 6: 191-3.

11. Лабораторный контроль за течением ВИЧ-инфекции

Кристиан Хоффман, Кристиан Ноах

Какие лабораторные показатели следует регулярно определять при ВИЧ-инфекции? Каких результатов следует ожидать? Этот раздел посвящен лабораторному контролю вирусной нагрузки и количества лимфоцитов CD4, регулярным осмотрам и определению сывороточной концентрации препаратов. Тесты на резистентность вируса рассматриваются в другой главе (глава 10, «Определение резистентности ВИЧ»). Первичному обследованию впервые обратившегося за помощью ВИЧ-инфицированного пациента также посвящена отдельная глава (см. главу 30 «Первичное обследование ВИЧ-инфицированного»).

Вирусная нагрузка

Вирусная нагрузка — это количество вирусных частиц в крови. Наряду с количеством лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка является важнейшим косвенным показателем (суррогатным маркером) активности ВИЧ-инфекции (Hughes, 1997; Mellors, 1997; Lyles, 2000; Ghani, 2001; Phillips, 2004). Она позволяет оценивать риск прогрессирования болезни и определять показания к началу антиретровирусной терапии. Кроме того, вирусная нагрузка служит важнейшим критерием эффективности лечения. Раньше с этой целью использовали другие косвенные показатели — р24, неоптерин или бета2-микроглобулин. В настоящее время их не определяют, поскольку они не дают никакой дополнительной полезной информации.

Методы определения вирусной нагрузки определяют концентрацию РНК ВИЧ (генетического материала ВИЧ), которая напрямую коррелирует с количеством вирионов. Вирусная нагрузка измеряется числом копий РНК ВИЧ (геномных эквивалентов) в 1 миллилитре. Результат сообщают либо в виде количества копий/мл, либо в виде значения десятичного логарифма (lg). Изменение вирусной нагрузки на какую-либо величину десятичного логарифма означает, что она изменилась в количество раз, равное десяти в степени, равной этой величине. Многие лаборатории предоставляют результаты как в копиях/мл, так и в десятичных логарифмах копий/мл. Вирусная нагрузка ВИЧ не измеряется в стандартизованных международных единицах в 1 мл, как вирусная нагрузка при гепатитах В или С.

Вирусная нагрузка, копий/мл	Log10(lg)
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1000	3,0
10 000	4,0
50 000	4,7
100 000	5,0
1 000 000	6,0

Интерпретация

Чем больше вирусная нагрузка, тем выше риск снижения количества лимфоцитов CD4 и, следовательно, прогрессирования ВИЧ-инфекции и возникновения СПИД-индикаторных заболеваний (Mellors, 1997; Lyles, 2000; Phillips, 2004). Высокой считается вирусная нагрузка, превышающая 100 000 копий/мл или 5,0 lg (иногда даже выше 50 000 копий/мл), низкой — ниже 10 000 копий/мл (иногда меньше 5000 копий/мл). Однако это только ориентировочные значения.

Вирусная нагрузка может по-разному влиять на состояние иммунной системы: у одних пациентов количество лимфоцитов CD4 достаточно долго не меняется, несмотря на высокую вирусную нагрузку, а у других оно быстро снижается даже при относительно невысокой вирусной нагрузке. Даже у так называемых «элитных контроллеров», у которых вирусная нагрузка остается ниже порога определения в отсутствие АРТ, наблюдается медленное, но стабильное снижение количества лимфоцитов CD4 (Stellbrink, 2008).

По-видимому, вирусная нагрузка у женщин в целом ниже, чем у мужчин. По данным метаанализа, различие между мужчинами и женщинами составило 41% или 0,23 lg (95% доверительный интервал 0,16–0,31 lg) (Napravnik, 2002). Причина такого различия пока не установлена. Кроме того, до сих пор специалисты не пришли к единому мнению о том, следует ли учитывать это различие при определении показаний к лечению.

Методы определения

На сегодняшний день применяются три метода определения вирусной нагрузки: полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), метод разветвленной ДНК (рДНК) и, реже, метод изотермической амплификации нуклеиновых кислот (NASBA). У этих методов разные пороги чувствительности и линейные диапазоны, в пределах которых результаты надежны и воспроизводимы (см. таблицу 6.11.1). В реакциях ОТ-ПЦР и NASBA вирусная РНК сначала проходит несколько этапов обработки ферментами, а затем амплифицируется до измеримого количества. Детектирование конечных продуктов осуществляется путем связывания меченых фрагментов ДНК. Метод разветвленной ДНК не требует предварительного расщепления вирусной РНК ферментами; амплификация сигнала происходит путем связывания разветвленных фрагментов ДНК с вирусной РНК.

Рынок лабораторных технологий не стоит на месте. Появляются новые тест-системы, постоянно совершенствуются уже существующие. Например, компания Siemens предлагает проводить ОТ-ПЦР в дополнение к методу рДНК. Компания Roche сосредоточилась на усовершенствовании технологии ОТ-ПЦР, в том числе на разработке модификации «обнаружения двойной цели» (dual-target detection) для получения более точных результатов. Это означает, что теперь одновременно будут амплифицироваться два участка вирусной РНК, а не один, как раньше. Если один участок РНК не удастся амплифицировать по причине высокой вариабельности генома ВИЧ (результат в этом случае будет ложноотрицательный), то будет амплифицирован второй участок. Помимо уже известных производителей лабораторного оборудования, рынок пытаются завоевать и пока неизвестные компании, например, Qiagen. Опыт покажет, насколько надежны тест-системы их производства.

Вариабельность результатов в пределах каждого из трех методов невелика, поэтому в целом ожидаются воспроизводимые результаты, но при интерпретации результатов помнить о ней все-таки следует. Изменение вирусной нагрузки менее чем на 0,5 lg не считаются значимым. К примеру, уменьшение вирусной нагрузки с 4,3 lg до 3,9 lg (то есть с 20 000 до 8 000 копий/мл) необязательно свидетельствует об истинном снижении вирусной нагрузки. То же самое справедливо и для увеличения этого показателя. Таким образом, изменения вирусной нагрузки в 3 раза несущественны. Это очень важно объяснять пациентам.

Вариабельность результатов, полученных тремя разными методами определения вирусной нагрузки, очень велика (Coste, 1996), поэтому пользоваться то одним методом, то другим не рекомендуется. Обычно данные, полученные методом разветвленной ДНК, в 2 раза меньше, чем результаты ПЦР. Кроме того, методы отличаются чувствительностью к разным подтипам вируса (Parekh, 1999). Особого внимания требует обследование пациентов из Африки и Азии, где часто встречается ВИЧ не-В-подтипа — у них при первом обращении вирусная нагрузка часто оказывается неожиданно низкой. В таких случаях сменить метод определения вирусной нагрузки как раз необходимо. Новые диагностические наборы с усовершенствованными праймерами, вероятно, более чувствительны к редким подтипам ВИЧ.

У всех методов есть линейный динамический диапазон, за пределами которого результаты не так точны. Важно следовать правилу: определять вирусную нагрузку всегда одним и тем же методом в одной и той же лаборатории. Лаборатория должна иметь опыт в проведении этих исследований и постоянно выполнять их в достаточном количестве. Анализ должен проводиться как можно скорее после забора крови; также важно соблюдать правила забора крови и транспортировки центрифугированной плазмы в лабораторию (все это следует предварительно выяснить в самой лаборатории).

Таблица 6.11.1. Методы измерения вирусной нагрузки

Компания	Тест-система	Технология	Порог обнаружения (копий/мл)	Линейный диапазон (копий/мл)
Roche Diagnostics	COBAS TaqMan HIV-1 Test; v2.0	ОТ-ПЦР	20	20 – 10 000 000
Siemens Healthcare Diagnostics	Versant HIV-1 RNA 1.0 Assay (кПЦР)	ОТ-ПЦР	37	37 – 11 000 000
Abbott Molecular	Abbott RealTime HIV-1	ОТ-ПЦР	40	40 – 10 000 000
Siemens Healthcare Diagnostics	Versant HIV-1 RNA 3.0 Assay (рДНК)	рДНК	65	50 – 500 000
Biomérieux	NucliSENS EasyQ HIV v. 1.2 ¹	NASBA	250	25 – 3 000 000

¹ В мае 2009 ожидалось появление версии 2.0 с порогом обнаружения 35 копий/мл (линейный диапазон 15–3 000 000 копий/мл).

кПЦР – кинетическая ПЦР или «ПЦР в реальном времени».

Факторы, влияющие на величину вирусной нагрузки

На величину вирусной нагрузки влияют не только особенности метода определения, но и множество других факторов. В частности, она меняется после вакцинации и на фоне сопутствующих инфекций. Особенно высокой она бывает при острой оппортунистической инфекции. По данным одного исследования, при активном туберкулезе вирусная нагрузка повышается в 5–160 раз (Goletti, 1996). Кроме того, она значительно повышается при сифилисе и уменьшается после успешного лечения (Buchacz, 2004; Kofoed, 2006; Palacios, 2007). В одном крупном ретроспективном исследовании было обнаружено, что в 26% случаев транзиторная вирусемия у пациентов, получающих АРТ, наблюдалась на фоне интеркуррентных инфекций (Easterbrook, 2002). В такое время определять вирусную нагрузку нет смысла.

После вакцинаций, например, против гриппа (O'Brien, 1995) или пневмококка, (Farber, 1996) наблюдается преходящее повышение вирусной нагрузки (Kolber, 2002). Наиболее высокой она становится через 1–3 недели после вакцинации, поэтому контрольное исследование необходимо назначать не раньше, чем через 4 недели после введения вакцины. Необходимо отметить, что повышение вирусной нагрузки не всегда свидетельствует о вирусологической неэффективности лечения и резистентности вируса к препаратам. Кратковременные повышения вирусной нагрузки («всплески») обычно безвредны для пациента, что подтверждено результатами многочисленных исследований последних лет (см. раздел 4 «Цели и принципы лечения», глава 6). Кроме того, всегда следует допускать возможность перегутовывания проб. При получении неправдоподобно высоких или низких результатов необходимо обратиться в лабораторию за разъяснениями. Если лаборатория подтверждает эти результаты, необходимо повторить анализы крови — людям свойственно ошибаться. При наличии сомнений в правильности конкретного результата можно попросить лабораторию повторить анализ с тем же образцом крови.

Динамика вирусной нагрузки на фоне АРТ

Определение вирусной нагрузки, введенное в клиническую практику в 1996–1997 годах, полностью изменило подходы к лечению ВИЧ-инфекции. Передовые исследования группы под руководством Дэвида Хо (David Ho) показали, как развивается ВИЧ-инфекция *in vivo* (Ho, 1995; Perelson, 1996). Изменение вирусной нагрузки на фоне антиретровирусной терапии отражает соотношение процессов репликации и элиминации вируса. Уже через две недели после начала АРТ концентрация ВИЧ-1 в плазме крови уменьшается на 99% (Perelson, 1997). По данным одного крупного когортного исследования, через 4 недели лечения у 84% больных вирусная нагрузка стала ниже 1000 копий/мл. Кривая снижения вирусной нагрузки носит двухфазный характер: в первые 3–6 недель после начала лечения вирусная нагрузка падает очень резко, а затем — на протяжении долгого времени — медленно снижается (Wu, 1999).

Чем выше была вирусная нагрузка перед началом терапии, тем дольше она остается определяемой. По данным одного исследования, вирусная нагрузка 1000 копий/мл падает до неопределимого уровня через 15 дней, а 1 000 000 копий/мл — через 113 дней (Rizzarda, 2000). На рис. 6.11.1 показана типичная двухфазная кривая снижения исходно высокой вирусной нагрузки.

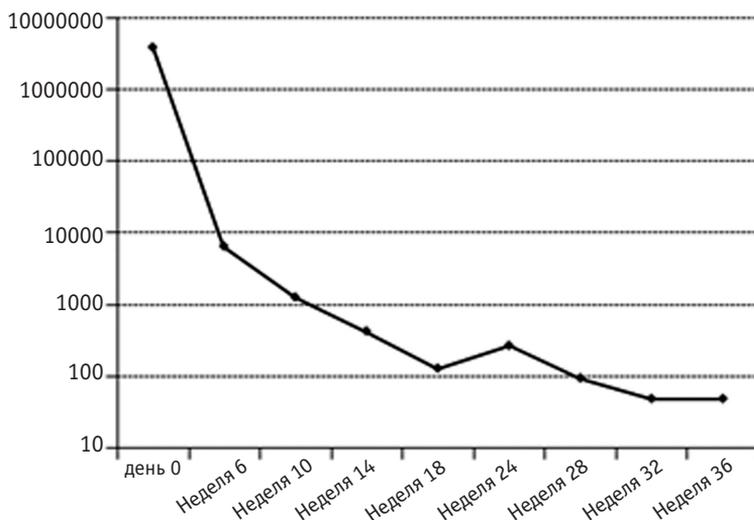


Рис. 6.11.1. Типичная двухфазная кривая снижения вирусной нагрузки на фоне АРТ. Исходно вирусная нагрузка была чрезвычайно высокой; снижение до уровня ниже 50 мл⁻¹ произошло только на 32-й неделе лечения. Обратите внимание на временный подъем вирусной нагрузки на 24-й неделе. Возможно, он обусловлен вариабельностью результатов в пределах одного метода. Схема АРТ не менялась.

Возможность прогнозирования успеха лечения в самом его начале изучалась во многих исследованиях (Demeter, 2001; Kitchen, 2001; Lepri, 2001; Thiabut, 2000). По данным исследования с участием 124 пациентов, снижение вирусной нагрузки менее чем на 0,72 lg за первую неделю терапии послужило прогностическим фактором неэффективности лечения у более 99% пациентов (Polis, 2001). В другом проспективном исследовании была доказана возможность предсказывать вирусологическую эффективность лечения через 48 недель по результатам, полученным через 7 дней терапии (Haubrich, 2007). Для клинической практики, однако, это вряд ли имеет значение — по нашему опыту, определять вирусную нагрузку в первые две недели после начала лечения бессмысленно.

Практические советы по оценке вирусной нагрузки (см. также раздел 4 «Цели и принципы АРТ», глава 6)

- По возможности измеряйте вирусную нагрузку одним и тем же методом.
- Старайтесь пользоваться услугами одной и той же надежной лаборатории, имеющей опыт выполнения таких анализов. Желательно не пользоваться услугами лаборатории, которая определяет вирусную нагрузку с помощью реактивов собственного изготовления.
- Помните о допустимых колебаниях показателя вирусной нагрузки, измеряемой одним и тем же методом (до 0,5 lg), и расскажите о них пациенту.
- После назначения новой схемы АРТ определяйте вирусную нагрузку каждые 4 недели, пока она не опустится ниже порога определения (менее 50 мл⁻¹).
- В дальнейшем определяйте вирусную нагрузку реже; при эффективной АРТ достаточно одного раза в три месяца.
- Если пациент не получает АРТ, вирусную нагрузку достаточно определять один раз в 3 месяца.
- Не определяйте вирусную нагрузку вскоре после вакцинации и на фоне сопутствующей инфекции.
- Неправдоподобный результат исследования необходимо проверить через 2–4 недели.
- Помните о разной чувствительности методов к разным подтипам ВИЧ (в некоторых случаях целесообразно сменить методику определения вирусной нагрузки).

Первые несколько месяцев рекомендуется определять вирусную нагрузку каждые четыре недели до тех пор, пока она не станет неопределимой (целевой уровень вирусной нагрузки). Неопределимый уровень вирусной нагрузки должен быть достигнут не более чем через 6 месяцев. Затем вирусную нагрузку достаточно определять один раз в 3 месяца. При повторном повышении вирусной нагрузки исследования вновь необходимо проводить чаще. В случае подъема вирусной нагрузки необходимы более частые измерения. Через месяц после начала АРТ вирусная нагрузка должна стать меньше 5000 копий/мл. Если этого не произошло, высока вероятность вирусологической неэффективности лечения (Maggiolo, 2000).

Кроме того, можно определять вирусную нагрузку не в крови и плазме, а в других биологических жидкостях (спинномозговой жидкости, влагалищном секрете, семенной жидкости) с получением достаточно точных и надежных результатов. Тем не менее, такие исследования чаще проводят в научных целях, а в повседневной клинической практике используют редко.

Количество лимфоцитов CD4

Лимфоциты CD4 — это Т-лимфоциты, несущие на своей поверхности рецептор CD4. Эту субпопуляцию Т-лимфоцитов называют также Т-хелперами. Количество лимфоцитов CD4, как и вирусная нагрузка, служит важнейшим косвенным показателем тяжести ВИЧ-инфекции. Оно позволяет достоверно оценивать индивидуальный риск наступления стадии СПИДа. Количество лимфоцитов CD4 у каждого ВИЧ-инфицированного следует определять каждые 6 месяцев. В качестве основных ориентиров приняты следующие значения этого показателя: если количество лимфоцитов CD4 больше 400–500 мкл⁻¹, риск тяжелых СПИД-индикаторных заболеваний крайне мал, если меньше 200 мкл⁻¹, риск СПИД-индикаторных заболеваний высок и возрастает пропорционально длительности иммунодефицита. Однако в большинстве случаев СПИД-индикаторные заболевания развиваются при количестве лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹.

При определении количества лимфоцитов CD4 (обычно методом проточной цитометрии) важно соблюдать ряд правил. Образец крови должен быть обработан в течение 18 часов после забора. В зависимости от лаборатории, нижней границей нормы считается количество лимфоцитов CD4 400–500 мкл⁻¹. Исследования необходимо проводить всегда в одной и той же (надежной и опытной) лаборатории. Правило «чем больше показатель, тем выше его вариабельность» применимо не только к показателю вирусной нагрузки, но и к показателю количества лимфоцитов CD4. Достаточно часто он колеблется на 50–100 мкл⁻¹. По данным одного исследования, 95% доверительный интервал для количества лимфоцитов CD4 500 мкл⁻¹ составил 297–841 мкл⁻¹, а для 200 мкл⁻¹ — 118–337 мкл⁻¹ (Hoover, 1993).

Повторять измерение количества лимфоцитов CD4 необходимо только в случаях получения совсем неправдоподобных результатов. Пока вирусная нагрузка остается неопределимой, не нужно беспокоиться по поводу уменьшения количества лимфоцитов CD4. В таких случаях следует ориентироваться на относительные показатели: процентное содержание лимфоцитов CD4 и отношение лимфоцитов CD4/CD8. Относительные показатели менее подвержены случайным колебаниям и более надежны. Основной ориентир: при количестве лимфоцитов CD4 более 500 мкл⁻¹ их процентное содержание составляет больше 29%, а при количестве менее 200 мкл⁻¹ — меньше 14%. Лаборатории могут устанавливать собственные нормы для относительных показателей и отношения CD4/CD8. Если абсолютные и относительные показатели содержания лимфоцитов CD4 существенно расходятся, любое решение, касающееся антитривиральной терапии, следует тщательно взвесить, а в сомнительных случаях эти показатели определить еще раз. Важно также обращать внимание на показатели клинического анализа крови — у пациента может быть лейкопения или лейкоцитоз.

Иногда врачи забывают, что для пациентов результаты определения количества лимфоцитов CD4 имеют колоссальное значение. Многие пациенты очень волнуются, когда идут на прием к врачу, чтобы узнать результаты анализов. Если врач равнодушно, безразличным тоном сообщит пациенту недостаточно хорошие (с точки зрения пациента) результаты анализов, это может привести к ухудшению состояния пациента. Именно поэтому всем пациентам с самого начала важно рассказать о вариабельности результатов анализов, обусловленных особенностями применяемого метода или физиологическими колебаниями. В случае получения неожиданно хороших результатов необходимо приложить все усилия, чтобы предотвратить прежде-

временную эйфорию. Это уберезет врача от последующих ненужных объяснений и потерь времени, а пациента — от неоправданных надежд и разочарований. На наш взгляд, сообщать пациентам результаты анализов должен только врач, если же это поручено другому медицинскому работнику, то у него должен быть богатый опыт работы с ВИЧ-инфицированными пациентами.

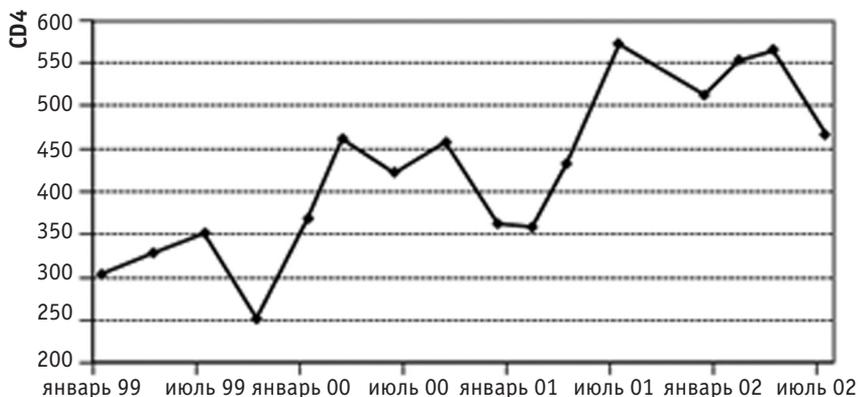


Рис. 6.11.2. Случай из практики: динамика количества лимфоцитов CD4 в течение 4 лет. Вирусная нагрузка все время была ниже 50 мл⁻¹; схема АРТ не менялась.

По нашему мнению, после нормализации количества лимфоцитов CD4 и снижения вирусной нагрузки до неопределимой контрольные исследования достаточно проводить раз в полгода. В таких случаях вероятность падения числа лимфоцитов CD4 ниже 350 мкл⁻¹ очень мала (Phillips, 2003). Пациентов, настаивающих на более частых анализах, следует заверить в том, что на фоне неопределимой вирусной нагрузки резкое снижение количества лимфоцитов CD4 крайне маловероятно.

Факторы, влияющие на количество лимфоцитов CD4

Показатели количества лимфоцитов CD4 зависят не только от варибельности применяемой лабораторной методики, но и от некоторых других факторов. Количество лимфоцитов CD4 снижается при сопутствующих инфекциях, лейкопении любой этиологии, на фоне приема глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов. Кроме того, уменьшение количества лимфоцитов CD4 могут вызвать чрезмерные физические нагрузки, хирургические вмешательства и беременность. Наконец, количество лимфоцитов CD4 подвержено суточным колебаниям: их меньше всего в полдень, а больше всего — примерно в 8 часов вечера (Malone, 1990). Психологические нагрузки почти не влияют на этот показатель, хотя пациенты часто уверены в обратном.

Динамика количества лимфоцитов CD4 на фоне АРТ

После начала АРТ динамика повышения количества лимфоцитов CD4, также как и снижения вирусной нагрузки, носит двухфазный характер (Renaud, 1999; Le Moing, 2002): быстрый рост в первые 3–4 месяца с последующим медленным плавным увеличением. В исследовании, в котором участвовало почти 1000 пациентов, на протяжении первых 3 месяцев терапии количество лимфоцитов CD4 увеличивалось на 21 мкл⁻¹ в месяц, а затем, в течение 21 месяца — только на 5,5 мкл⁻¹ в месяц (Le Moing, 2002). Первоначальный быстрый рост количества лимфоцитов CD4, по-видимому, обусловлен перераспределением лимфоцитов, а последующий медленный — появлением новых, «наивных» или «девственных» лимфоцитов (Pakker, 1998). Кроме того, возможно, определенную роль играет подавление апоптоза (Roger, 2002).

Специалисты до сих пор не пришли к единому мнению о потенциале восстановления иммунной системы на фоне подавления вирусной нагрузки. Одни считают, что иммунная система непрерывно восстанавливается на фоне супрессии вируса, даже длительной, а другие считают, что через 3–4 года достигается стабилизация состояния иммунной системы, после чего никаких существенных улучшений не происходит (Smith, 2004; Viard, 2004).

Степень восстановления иммунной системы на фоне АРТ зависит от нескольких факторов. Наиболее важный из них — вирусная нагрузка: чем она ниже, тем лучше иммунологический результат лечения (Le Moing, 2002). Абсолютный прирост количества лимфоцитов CD4 тем больше, чем выше исходное количество лимфоцитов CD4 (Kaufmann, 2000). Для отдаленного иммунологического эффекта АРТ особенно важно наличие наивных или девственных Т-лимфоцитов в ее начале (Notermans, 1999).

Существенную роль играет возраст (Grabar, 2004). Чем крупнее тимус и чем активнее в нем происходит процесс тимопоэза, тем более выраженного прироста количества лимфоцитов CD4 следует ожидать (Kolte, 2002). Из-за возрастной дегенерации тимуса у пожилых пациентов количество лимфоцитов CD4 восстанавливается в меньшей степени, чем у молодых (Viard, 2001). Однако в нашей практике встречались как 20-летние пациенты с очень слабым приростом количества лимфоцитов CD4, так и 60-летние пациенты, у которых прирост количества лимфоцитов CD4 был гораздо выше среднего. Способность иммунной системы человека к восстановлению может быть очень разной, и пока ни один метод исследования не позволяет оценить ее с достаточной точностью.

Возможно, на фоне применения определенных комбинаций антиретровирусных препаратов (например, ddI+TDF) иммунная система восстанавливается хуже. Сейчас проводятся исследования, в которых оценивается восстановление иммунной системы на фоне лечения блокаторами рецепторов CCR5; предполагается, что препараты этой группы должны благотворно влиять на восстановление иммунной системы. Кроме того, следует учитывать воздействие иммунодепрессантов (см. раздел 4 «Цели и принципы лечения», глава 6).

Практические советы по оценке количества лимфоцитов CD4

- Всегда пользуйтесь услугами одной и той же надежной (и имеющей опыт выполнения таких анализов) лаборатории (как и при наблюдении за вирусной нагрузкой).
- Чем больше количество лимфоцитов CD4, тем выше вариабельность результатов измерения (помните также о других факторах, влияющих на динамику этого показателя). В таких случаях следите за изменениями процентного содержания лимфоцитов CD4 и отношения CD4/CD8.
- Если нет сомнений в том, что количество лимфоцитов CD4 действительно уменьшилось, не спешите расстраивать пациента — на фоне достаточного вирусологического ответа отрицательная динамика количества лимфоцитов CD4 обычно не связана с ВИЧ-инфекцией. Повторять анализ следует только при получении совершенно неправдоподобного результата исследования.
- При неопределимой вирусной нагрузке определять количество лимфоцитов CD4 достаточно один раз в 3 месяца.
- Если вирусная нагрузка не определяется и количество лимфоцитов CD4 в пределах нормы, определять количество лимфоцитов CD4 (но не вирусную нагрузку!) можно еще реже.
- Врач должен обязательно обсуждать с пациентом результаты анализов на вирусную нагрузку и количество лимфоцитов CD4. Нельзя, чтобы пациент просто получал свои результаты анализов и оставался с ними в одиночестве.

Помимо измерения количества лимфоцитов CD4 и субпопуляций лимфоцитов существуют и другие исследования для оценки состояния и функциональных возможностей иммунной системы, например, исследование иммунного ответа на специфические антигены (Telenti, 2002). На сегодняшний день эти исследования, зачастую очень сложные и трудоемкие, в стандартной диагностике не нужны, и целесообразность их применения сомнительна. Тем не менее, когда-нибудь, возможно, именно с их помощью специалисты будут получать подробные сведения о состоянии иммунной системы у своих пациентов и, к примеру, выявлять пациентов с повышенным риском развития оппортунистических инфекций несмотря на большое количество лимфоцитов CD4.

Какие еще показатели необходимо контролировать при регулярных осмотрах?

Диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированным пациентом включает отслеживание не только количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки, но и ряда других показателей. Ниже даны рекомендации по наблюдению за пациентами без клинических проявлений заболевания с нормальными результатами лабораторных показателей, которые либо получают АРТ по одной и той же схеме в течение нескольких месяцев, либо не получают АРТ. Безусловно, после начала или изменения схемы терапии, равно как и при появлении симптомов, контролировать основные показатели следует чаще. В зависимости от клинических проявлений могут потребоваться дополнительные исследования.

Полный врачебный (физикальный) осмотр должен проводиться регулярно. Именно он позволяет выявить важные проявления ВИЧ-инфекции, например, элементы саркомы Капоши и грибковые поражения (кандидозный стоматит). Чем меньше количество лимфоцитов CD4, тем чаще и тщательнее необходимо осматривать больного.

У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹ важно не пропустить цитомегаловирусный ретинит. С этой целью мы обычно назначаем осмотр глазного дна (фундоскопию) раз в 3–6 месяцев. Необходимо, чтобы это исследование проводил опытный офтальмолог, имеющий опыт работы с ВИЧ-инфицированными. Чем больше количество лимфоцитов CD4, тем реже необходимы осмотры глазного дна. По нашему мнению, после возвращения количества лимфоцитов CD4 к нормальным значениям это исследование не требуется. И наоборот, регулярные гинекологические осмотры с цитологическим исследованием мазка с шейки матки по Папаниколау рекомендуется проводить независимо от количества лимфоцитов CD4. Сегодня многие специалисты рекомендуют также регулярно осматривать прямую кишку (с ректороманоскопией) с целью ранней диагностики предраковых состояний и рака анального канала.

Однако подобные рекомендации можно интерпретировать по-разному. Опираясь на собственный опыт, мы считаем, что при хорошем состоянии иммунной системы нет необходимости регулярно проводить рентгенологические исследования, УЗИ (за исключением пациентов с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом, у которых нередко развивается печеночноклеточный рак), множественные серологические пробы и определения уровня лактата. Ежегодная съемка ЭКГ, на наш взгляд, требуется только пациентам с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (см. главу 21 «Болезни сердца у ВИЧ-инфицированных»). Ежегодная туберкулиновая проба (проба Манту с 5 ед. очищенного туберкулина) показана только пациентам, у которых при первом обследовании она была отрицательной.

Таблица 6.11.2. Минимальный ежегодный объем обследования при бессимптомном течении ВИЧ-инфекции

	Пациент получает ВААРТ	Пациент не получает ВААРТ
Клинический анализ крови, ЛДГ, АЛТ, АСТ, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, липаза, ГГТ, глюкоза	4–6 раз в год	2–4 раза в год
Вирусная нагрузка	4 раза в год	2–4 раза в год
Количество лимфоцитов CD4	2–4 раза в год	2–4 раза в год
Липиды крови	1–2 раза в год	1 раз в год
Врачебный осмотр, анализ мочи	2–4 раза в год	1–2 раза в год
Гинекологический осмотр	1 раз в год	1 раз в год
Осмотр глазного дна, если кол-во лимфоцитов CD4 < 200 мкл ⁻¹	2–4 раза в год	4 раза в год

Учитывая процесс старения популяции ВИЧ-инфицированных, не следует забывать о необходимости скрининговых обследований на злокачественные новообразования. Например, во многих странах рекомендуется выполнять колоноскопию для раннего выявления колоректального рака всем жителям старше 50–55 лет (с частотой один раз в 10 лет). Дополнительную информацию см. на сайте ВОЗ, <http://www.who.int/cancer/detection/en/>.

Мониторинг терапевтических концентраций (МТК)

Сывороточные концентрации любого антиретровирусного препарата могут существенно различаться у разных пациентов по ряду причин (соблюдение режима терапии, особенности метаболизма или всасывания и т. д.). Однако вирусологический эффект терапии возможен только при достаточной сывороточной концентрации препаратов (Acosta, 2000). По данным исследования VIRADAPT, обеспечение адекватных сывороточных концентраций ИП для вирусологического успеха терапии даже более важно, чем получение сведений о мутациях резистентности к ИП (Durant, 2000). Важность поддержания достаточной сывороточной концентрации показана также для ННИОТ (Marzolini, 2001; Veldkamp, 2001). Таким образом, регулярные измерения концентраций антиретровирусных препаратов в сыворотке или плазме крови (мониторинг терапевтических концентраций, МТК) стали важной частью наблюдения за лечением (Clevenbergh, 2004).

Тем не менее, в недавно опубликованном Кокрановском систематическом обзоре не поддерживается включение МТК в стандарт диспансерного наблюдения за пациентами, ранее не получавшими или получавшими АРТ, которые в настоящее время получают АРТ с ННИОТ или усиленным ИП. Согласно этому обзору, МТК способен улучшить вирусологический ответ только у ранее не получавших АРТ пациентов, которые начали получать АРТ с ИП, особенно, если ИП не усилен ритонавиром. Включенные в обзор исследования обладали недостаточной мощностью вследствие небольших выборок, коротких периодов наблюдения и зачастую недостаточного выполнения рекомендаций по проведению МТК. Поскольку все эти исследования проводились в странах с высокими доходами, их результаты, скорее всего, неправомерно распространять на страны с ограниченными ресурсами (Kredo, 2009).

С другой стороны, чрезмерная сывороточная концентрация антиретровирусных препаратов приводит к увеличению частоты побочных эффектов. Установлено, что в высокой сывороточной концентрации индинавир чаще вызывает нарушения функции почек (Dielemann, 1999), ритонавир — желудочно-кишечные расстройства (Gatti, 1999), невирапин — нарушения функции печени (Gonzalez, 2002), а эфавиренз — расстройства ЦНС (Marzolini, 2001).

Определять сывороточные концентрации препаратов рекомендуется (в соответствии с германско-австрийскими рекомендациями по АРТ) в следующих случаях:

- прием сложной комбинации антиретровирусных препаратов, включая усиленные ритонавиром ИП;
- очень большая или очень маленькая масса тела;
- побочные эффекты;
- неэффективность лечения;
- прием сопутствующих лекарственных препаратов, с которыми антиретровирусные препараты могут вступать в лекарственные взаимодействия со снижением эффективности АРТ;
- нарушения всасывания или недостаточное соблюдение режима терапии;
- тяжелые заболевания печени или почек;
- беременность;
- применение новых препаратов (с неизвестными лекарственными взаимодействиями).

Широкому применению МТК лекарственных препаратов мешает ряд проблем. В частности, определять сывороточную концентрацию НИОТ бессмысленно, поскольку они превращаются в активные метаболиты только внутри клеток. Определять же внутриклеточную концентрацию препаратов сложно, а в обычной практике и вовсе невозможно. Для новых антиретровирусных препаратов, таких как энфувиртид, ралтегравир и маравирик, пока нет соответствующих фармакокинетических данных.

Таким образом, сегодня зачастую удается определять сывороточную концентрацию только одного компонента неэффективной схемы АРТ — ИП или ННИОТ. Результаты МТК сложно интерпретировать из-за наличия штаммов ВИЧ с разной степенью лекарственной резистентности, разных подавляющих концентраций препаратов, разной способности препаратов связываться с белками и зависимости концентрации препаратов от времени. Дополнительные трудности создают методологические особенности, а также отсутствие четких норм. Таким образом, в интерпретации результатов МТК много белых пятен. Пока клиническая польза от проведения МТК не будет доказана рандомизированными исследованиями, его следует проводить только в специализированных центрах.

Литература

- Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000, Suppl 2:S151-9.
- Best BM, Goicoechea M, Witt MD, et al. A randomized controlled trial of therapeutic drug monitoring in treatment-naive and -experienced HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2007;46:433-42.
- Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004, 18:2075-2079.
- Clevenbergh P, Mouly S, Sellier P, et al. Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinician's point of view. *Curr HIV Res* 2004, 2:309-21.
- Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three assays for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. *J Med Virol* 1996, 50:293-302.
- Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001, 135: 954-64.
- Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13:473-8.
- Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradap Study. *AIDS* 2000, 14:1333-9.
- Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 2002; 16:1521-7.
- Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1996, 335:817; discussion 818-9.
- Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS* 1999, 13:2083-9.
- Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 226-31.
- Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996, 157:1271-8.
- Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS* 2002, 16:290-1.
- Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18:2029-2038.
- Haubrich R, Riddler S, Ribaudo H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of PI-, NNRTI-, and NRTI-sparing regimens for first line therapy of HIV-1 infection: ACTG 5160s. Abstract 137, 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28232.htm>
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995, 373:123-6.
- Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, 6:537-9.
- Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med* 1997; 126: 929-38.
- Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14: 959-69.
- Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 466-72.
- Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis* 2006;33:143-8.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS* 2002, 16: 537-42.
- Kolte L, Drevets AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. *J Infect Dis* 2002, 185:1578-85.
- Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, CD007268. Review.
- Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002, 185: 471-80.
- Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. *AIDS* 2001, 15: 47-54.
- Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880.
- Maggiolo F, Migliorino M, Piralì A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25:36-43.
- Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990, 3:144-51.
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001, 15: 71-5.
- Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997, 126:946-954.
- Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31:11-9.
- Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. *J Infect Dis* 1999, 180: 1050-6.
- O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood* 1995, 86:1082-9.
- Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998, 4: 208-14.

- Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:356-9.
- Parekh B, Phillips S, Granade TC, et al. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:133-42.
- Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997, 387:188-91.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-6.
- Phillips A, CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004, 18:51-8.
- Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1073-5.
- Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001, 358: 1760-5
- Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13:669-76.
- Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest* 2000, 105:777-782.
- Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. *J Infect Dis* 2002, 185: 463-70.
- Smith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004, 190:1860-8.
- Smith CJ, Staszewski S, Sabin CA, et al. Use of viral load measured after 4 weeks of highly active antiretroviral therapy to predict virologic outcome at 24 weeks for HIV-1-positive individuals. *J AIDS* 2004, 37:1155-1159.
- Stellbrink HJ, Schewe CK, Hoffmann C, Wolf E. Is there a harmless level of plasma viremia in untreated HIV infection? CD4+ T cells in the long-term follow-up of elite controllers and controls. Abstract 351, 14th CROI 2008, Boston
- Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:137-43.
- Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. *AIDS* 2000, 14: 971-8.
- Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; 15: 1089-95.
- Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004, 18:45-9.
- Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-4.
- Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2000, 31:798-802.
- Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, Yazdanbakhsh Y, Losina E. Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: a literature review. *HIV Clin Trials* 2006;7:59-69.
- Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. *J Infect Dis* 1999, 179: 799-807.

12. Профилактика, соблюдение режима лечения, затраты

Кристиан Хоффман

Профилактика

ВИЧ был открыт более 25 лет назад, а профилактическая вакцинация до сих пор остается недостижимой мечтой. В 2007 году были досрочно завершены два многообещающих исследования вакцин. Сейчас представляется крайне маловероятным, что в ближайшие несколько лет будет разработана эффективная вакцина для профилактики ВИЧ-инфекции — удручающий прогноз для этой области исследований. На сегодняшний момент даже неясно, в каком направлении двигаться, чтобы создать вакцину. Некоторые специалисты полагают, что в настоящее время нет перспективных разработок потенциальных вакцин (Desrosiers, 2008; Nathanson, 2008); по мнению других, настало время смириться с мыслью, что вакцина никогда не будет создана. Ни слепая надежда, ни отсчет времени («вакцина будет создана через «X» лет, начинаем обратный отсчет») не помогли. Некоторые исследования вакцин продолжаются до сих пор. Сейчас в них нет необходимости, более того, от этих бесполезных исследований уже все устали — и финансирующие их спонсоры, и население.

Учитывая все вышесказанное, меры профилактики передачи ВИЧ остаются главным оружием в борьбе с эпидемией ВИЧ-инфекции. Тем не менее, распространенные стратегии профилактики, в основе которых лежит пропаганда «АВС» (abstinence [воздержание], be faithful [верность партнеру], condom use [использование презервативов]), по-видимому, достигли предела своих возможностей. В 2007 году ЮНЭЙДС сообщила о 2,5 миллионах новых случаев ВИЧ-инфекции по всему миру. Сегодня почти в каждом крупном городе США и Европы среди ВИЧ-инфицированных постоянно регистрируются небольшие вспышки сифилиса. В Германии продолжается рост количества новых случаев ВИЧ-инфекции среди мужчин, занимающихся сексом с мужчинами (МСМ). Сейчас подход АВС практически заброшен, хотя в некоторых обстоятельствах (уменьшение количества случаев заражения ВИЧ в Уганде на фоне строгого соблюдения рекомендаций по профилактике, основанных на пропаганде АВС), возможно, он еще может оказаться полезен.

Очевидно, что только социальная реклама и просветительские брошюры (уже всем порядком надоевшие) не решают проблему. Такие профилактические меры не достигают лиц из групп высокого риска. Профилактика остается трудным занятием, которое не дает заметный сразу результат и не приносит материальную выгоду. Не так просто убедить людей поменять свое сексуальное поведение.

В течение некоторого времени в области профилактики предпринимались совершенно новые, порой совсем нестандартные попытки работы с целевыми группами. Появление таких терминов, как «serosorting» (серо-выбор или выбор партнера по серологическому статусу), «seropositioning» или «strategic positioning» (выбор типа полового контакта в зависимости от серостатуса партнера) и «dipping» (прерывание полового акта перед эякуляцией), свидетельствуют о том, что медицинское сообщество пытается считаться с реальностью. Люди занимаются сексом, и не все они считают нужным выполнять, выполняют или могут выполнять правила. Недавно проведенные исследования серо-выбора (выбора полового партнера по серологическому ВИЧ-статусу) открыли новые пути разработки стратегий профилактики (Mogin, 2008).

АРТ и профилактика

Антиретровирусная терапия — важная составляющая профилактики ВИЧ-инфекции, возможно, даже самая важная (Hosseinipour, 2002). Это доказывают результаты самых разных исследований.

- В Уганде было проведено проспективное исследование среди 415 супружеских пар, в которых ВИЧ-инфицированным был только один из супругов. Через 30 месяцев было зарегистрировано 90 случаев передачи ВИЧ второму супругу, а от супруга с вирусной нагрузкой менее 1500 копий/мл заражения не произошло не разу. С каждым увеличением вирусной нагрузки на один порядок (1 lg) риск передачи ВИЧ увеличивается в 2,45 раза (Quinn, 2000).

- В исследовании, проведенном в Таиланде, которое включало 493 ВИЧ-дискордантные супружеские пары, коэффициент повышения риска составил 1,81. Случаев передачи ВИЧ от супругов с вирусной нагрузкой менее 1094 копий/мл не наблюдалось (Tovanabutra, 2002).
- В испанском исследовании с участием 393 гетеросексуальных ВИЧ-дискордантных пар частота передачи ВИЧ с 1991 по 2003 год составила 8,6%, при этом не было случаев заражения ВИЧ от партнеров, получавших комбинированную АРТ.
- Среди 534 МСМ в Сан-Франциско вероятность заражения партнера при половом акте снизилась на 60% (сравнивались данные 1994 года и 1998 года) (Rogco, 2004). Заболеваемость ВИЧ-инфекцией снизилась несмотря на увеличение количества половых партнеров и незащищенных половых контактов, хотя даже не все ВИЧ-инфицированные партнеры получали антиретровирусную терапию.
- В испанском исследовании, в котором участвовали 62 ВИЧ-дискордантные пары (22 ВИЧ-инфицированные женщины, 40 ВИЧ-инфицированных мужчин, все получали АРТ), было зарегистрировано 76 случаев беременности «естественным» путем. Не было зарегистрировано ни одного случая заражения партнера (Vareiro, 2006).

Результаты вышеперечисленных клинических исследований отчетливо указывают на то, что, чем ниже вирусная нагрузка в плазме крови, тем менее заразен пациент. По результатам проводящегося сейчас метаанализа данных 5021 гетеросексуальных пар из 11 когортных исследований (и 461 случая передачи ВИЧ), частота заражения ВИЧ от пациентов, получающих АРТ, составила 0,46 на 100 пациенто-лет (5 случаев). Случаев заражения ВИЧ от пациентов с вирусной нагрузкой менее 400 копий/мл зарегистрировано не было (Attia, 2009).

Поголовное тестирование на ВИЧ с немедленным назначением АРТ?

В конце 2008 года один статистический отчет породил большую дискуссию. Исследовательская группа, возглавляемая директором отдела по ВИЧ/СПИДу ВОЗ Кевином де Коком, сделала расчеты по применению стратегии, которая, по крайней мере, теоретически позволила бы в значительной степени уменьшить распространение ВИЧ или даже полностью ликвидировать всемирную эпидемию ВИЧ-инфекции (Granich, 2008). В качестве инструмента для достижения этой достаточно амбициозной цели предполагается использовать только профилактический эффект антиретровирусной терапии. В своей работе они сравнили распространенную стратегию применения АРТ, когда АРТ назначается только пациентам с симптоматической ВИЧ-инфекцией, у которых количество лимфоцитов CD4 ниже определенной пороговой величины, с теоретической стратегией применения АРТ, которая очень проста. Каждый человек должен ежегодно проверяться на ВИЧ. При положительном результате он немедленно начинает получать АРТ, независимо от количества лимфоцитов CD4 или вирусной нагрузки. В основу такого предложения легли популяционные исследования в ЮАР, где ВИЧ-инфицированы 17% взрослого населения и данные успешных программ по ВИЧ-инфекции в Малави. В этой расчетной модели заразность получающего АРТ ВИЧ-инфицированного была оценена как 1% от заразности ВИЧ-инфицированного, не получающего АРТ. Для этих расчетов очень важна величина показателя чистой репродукции R_0 (среднее число вторичных случаев инфицирования, приходящееся на один случай первичного инфицирования). Очевидно, что для уменьшения заболеваемости и впоследствии полной элиминации ВИЧ-инфекции необходимо выполнение условия $R_0 < 1$. Было установлено, что для элиминации ВИЧ-инфекции необходимо снизить заболеваемость до менее чем одного случая на 1000 пациенто-лет.

В реальности цифры совсем другие. В настоящее время каждый ВИЧ-инфицированный, не получающий АРТ, в течение своей жизни заражает еще в среднем 7 человек ($R_0=7$). R_0 можно уменьшить до 4, если АРТ будут получать все ВИЧ-инфицированные, у которых количество лимфоцитов CD4 ≤ 200 мкл⁻¹, или даже до 3, если АРТ будут получать все ВИЧ-инфицированные с количеством лимфоцитов CD4 ≤ 350 мкл⁻¹. Однако снизить показатель R_0 до значения меньше единицы 1 таким методом невозможно, и поэтому сдерживать эпидемию только с помощью АРТ, назначаемой по стандартным протоколам, нереально. Однако регулярные проверки на ВИЧ-инфекцию с немедленным назначением АРТ при ее выявлении сделают возможным полную победу над эпидемией к 2020 году, даже в такой жестоко страдающей от эпидемии СПИДа стране, как ЮАР. По сравнению с общепринятой практикой назначения АРТ только при определенном количестве лимфоцитов CD4, немедленное назначение лечения

позволит уменьшить смертность от СПИДа вдвое к 2050 году. Судя по представленным расчетам, расходы на проведение этой изначально более дорогостоящей стратегии начнут уменьшаться после 2032 года.

Специалисты отреагировали на эту публикацию ВОЗ по-разному: одни назвали ее «провокационной» (Cohen, 2008), другие — «слишком радикальной» (Garnett, 2008). В своей критике данной статьи специалисты указывали на возможные риски данной стратегии и проблемы, связанные с ее воплощением с этической (согласятся ли все пациенты принимать АРТ? могут ли эти меры привести к ограничению индивидуальной автономии личности? не вызовет ли эта стратегия увеличение частоты незащищенных половых контактов?), медицинской (проблемы соблюдения режима лечения, опасность формирования резистентности вируса, побочные эффекты терапии и «передозировки антиретровирусных препаратов» при слишком раннем начале терапии), а также финансовой (в ЮАР затраты на АРТ и тестирование на ВИЧ возрастут втрое) точек зрения.

Такие подсчеты проводились и раньше. Другие группы исследователей уже получали похожие результаты в прошлом (Velasco-Hernandez, 2002; Montaner, 2006). Однако сейчас антиретровирусная терапия изменилась — стала более удобной и менее токсичной, поэтому подобные программы, возможно, сегодня проще воплотить в жизнь, чем несколько лет назад.

Кроме того, люди начинают осознавать, что в настоящее время существенно повысить эффективность профилактических мер невозможно, и ни профилактические вакцины, ни антибиотические средства в ближайшем будущем не появятся. В настоящее время приблизительно 80% населения стран южнее Сахары не знают свой ВИЧ-статус. Более 90% населения не знают о том, инфицирован ли их половой партнер, что способствует дальнейшему распространению эпидемии.

Поначалу такое «жонглирование» числами кажется бесполезным. Тем не менее, следует признать, что в настоящее время ежегодно заражаются ВИЧ 2,7 миллиона жителей планеты, и маловероятно, что этот показатель существенно снизится (если вообще снизится) в ближайшем будущем, учитывая полный провал в создании профилактической вакцины и других средств для профилактики заражения ВИЧ. Поэтому, несмотря на все возражения, связанные с методологическими, этическими, финансовыми, организационными и прочими аспектами воплощения подобной стратегии, стало очевидно, что антиретровирусная терапия стала одной из важнейших составляющих профилактики ВИЧ-инфекции.

Инициативы, подобные выдвинутой ВОЗ, должны разрабатываться дальше. Необходимо постоянно создавать новые, нестандартные стратегии. Не будет вреда от предоставления антиретровирусных препаратов 6,7 миллионам человек, которые на конец 2007 года крайне нуждались в АРТ, но не получали ее.

АРТ и вирусная нагрузка в других биологических жидкостях

Коррелируют ли уровни вирусной нагрузки в плазме крови и уровни вирусной нагрузки в других биологических жидкостях? Приведем некоторые данные.

- В итальянском исследовании было установлено, что вирусная нагрузка на фоне ИП-содержащей АРТ снизилась на несколько лг не только в плазме, но и в семенной жидкости (Liuzzi 1999).
- В швейцарском исследовании, включавшем 114 мужчин с уровнем вирусной нагрузки ниже порога определения (<400 копий/мл) на фоне АРТ, только у 2 (2%) мужчин вирус обнаружился в семенной жидкости, по сравнению с 67% пациентов контрольной группы, которые не получали АРТ.
- У 205 ВИЧ-инфицированных женщин с уровнями вирусной нагрузки ниже 400 копий/мл, 400–9999 копий/мл и более 10 000 копий/мл, частота обнаружения РНК ВИЧ-1 в отделяемом половых путей составила 3%, 17% и 48% соответственно (Cu-Uvin 2000). У 7 женщин, ранее не получавших АРТ, через 14 дней после начала АРТ вирусная нагрузка в секрете половых путей снизилась на 0,7–2,1 лг (в 5–126 раз). Похожие результаты были получены у 11 бразильских женщин (Vettore, 2006).
- В группе из 290 женщин с уровнем вирусной нагрузки ниже 500 копий/мл у 44 (15%) женщин РНК ВИЧ-1 обнаруживалась в мазках с шейки матки (Neely, 2007). У женщин, получавших схему

АРТ с ННИОТ, вероятность обнаружения ВИЧ в секрете половых путей была в два раза выше, чем у женщин, получавших схему АРТ с ИП.

- В исследовании с участием 34 женщин с уровнем вирусной нагрузки ниже 80 копий/мл, которые получали АРТ не менее 6 месяцев, только у одной женщины однократно была обнаружена вирусная нагрузка в цервикально-вагинальном секрете (ЦВС) выше 80 копий/мл (при этом в плазме крови у этой пациентки было зарегистрировано 7 всплесков вирусной нагрузки) (Kwaga, 2008).
- При исследовании 122 образцов цервикально-вагинальных смывов на содержание РНК ВИЧ-1 была показана высокая корреляция между уровнями вирусной нагрузки в смывах и в плазме крови (Fiore, 2003). Однако в 25% случаев вирусная РНК обнаруживалась в смывах даже при неопределимом уровне вирусной нагрузки в плазме крови.
- В исследовании с участием 233 МСМ (1996–1997) вирус в аноректальных мазках у получающих АРТ обнаруживался намного реже. Среди пациентов с вирусной нагрузкой менее 50 копий/мл в плазме крови только у 1 из 54 (2%) пациентов в аноректальной мазке была обнаружена РНК ВИЧ-1. Однако ДНК ВИЧ-1 была обнаружена у 14 из 50 (28%) пациентов.
- Среди 255 получавших АРТ МСМ, у которых вирусная нагрузка в плазме крови составляла менее 40 копий/мл, у 7 пациентов (3%) вирусная РНК была обнаружена в семенной жидкости в концентрации выше порога определения (Marcelin, 2009). Эти 7 пациентов некоторое время получали АРТ препаратами, которые также обнаруживались в сперме.
- В проспективном исследовании с участием 25 канадских пациентов, получающих АРТ, вирусная нагрузка в семенной жидкости была обнаружена в 19 из 116 (14%) образцов (Sheth, 2009). Данных о концентрациях антиретровирусных препаратов в семенной жидкости предоставлено не было.

В заключение следует сказать, что в большинстве случаев динамика вирусной нагрузки в биологических жидкостях соответствует динамике вирусной нагрузки в плазме крови. Если вирусная нагрузка в плазме крови снижается, через короткое время снижается и концентрация РНК ВИЧ-1 в семенной жидкости или вагинальном секрете. «Ниже порога обнаружения в плазме крови» обычно означает «ниже порога определения в остальных биологических жидкостях». Однако есть несколько исключений. В приведенных выше исследованиях отклонения составляли от 1% до 14%. Хотя в некоторых исследованиях были сделаны выводы о том, что обнаруженный в сперме вирус обладает сниженной инфективностью (способностью к заражению) (Nunpaga, 2002), возможность заражения от ВИЧ-инфицированного, получающего эффективную АРТ, полностью исключить нельзя.

При сопоставлении этих фактов с клиническими данными можно сделать вывод о том, что передача ВИЧ при низкой вирусной нагрузке маловероятна. На сегодняшний день зарегистрировано только несколько случаев передачи ВИЧ несмотря на эффективную АРТ (Stürmer, 2008). Эти случаи указывают на наличие остаточного риска. Вопрос в том, как его устранить.

Заявление ЕКАФ

В январе 2008 года Швейцарская комиссия по вопросам СПИДа (Eidgenössische Kommission für Aids-Fragen, ЕКАФ), опубликовала статью. Один лишь заголовок этой публикации вызвал огромный ажиотаж: «ВИЧ-инфицированные, которые получают антиретровирусную терапию и у которых нет других ЗППП, не заразны при половом контакте». Оригинал этого документа находится здесь: http://www.saez.ch/pdf_d/2008/2008-05/2008-05-089.PDF.

По мнению ЕКАФ, ВИЧ-инфицированные не заразны, если соблюдены три условия:

1. Строгое соблюдение режима АРТ под наблюдением врача.
2. Вирусная нагрузка ниже порога определения не менее шести месяцев.
3. У пациента нет других заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП).

Очевидно, что это первое официальное заявление, сделанное государственной организацией, имело огромное значение. Высказывались опасения, что, несмотря на содержащиеся в этом документе предупреждения, его смысл будет понят превратно и послужит сигналом «вольню», в результате чего люди будут менее осторожны и будут подвергаться повышенному риску заражения ВИЧ.

Критики данной статьи утверждают, что данных для таких выводов недостаточно, особенно в отношении риска анальных половых контактов. Да, вероятность заражения меньше 1:100 000, но не нулевая. Профилактический эффект АРТ может уравниваться более рискованным поведением. Согласно расчетам, сделанным на математических моделях, увеличение количества ситуаций, сопровождающихся риском передачи ВИЧ, всего на 10%, полностью нивелирует профилактический эффект АРТ (Blower, 2001; Law, 2001). Однако, по данным метаанализа, АРТ не приводит к усилению рискованного поведения, даже если вирусная нагрузка ниже порога определения (Speraz, 2004).

Клиницисты должны быть готовы к обсуждению этой темы. Как отвечать на вопрос пациента, должен ли он теперь пользоваться презервативами до конца жизни? В этой ситуации рекомендуется давать советы исходя из индивидуальных обстоятельств, обязательно учитывая мнение неинфицированного партнера, поскольку нельзя идти против его желания. С другой стороны, такая информация может принести облегчение многим пациентам и их партнерам. Заявление ЕКАФ, возможно, послужит мотивацией для пациентов из групп высокого риска наконец начать антиретровирусную терапию (цель этого заявления состоит все-таки в предупреждении дальнейшего распространения инфекции, а не в увеличении числа случаев передачи ВИЧ, чего опасаются многие специалисты).

Однако следует подчеркнуть, что заявление ЕКАФ относится только к постоянным партнерским отношениям. В остальных случаях рекомендуется применять меры предосторожности, особенно при случайных половых контактах, в первую очередь для защиты от других инфекций, передающихся половым путем.

Прочие медицинские меры профилактики ВИЧ (помимо АРТ)

Обрезание

Обрезание крайней плоти полового члена уменьшает риск заражения несколькими ИППП при незащищенном половом контакте (Weiss, 2006). По меньшей мере в трех рандомизированных исследованиях, проведенных среди гетеросексуальных мужчин в Уганде, Кении и ЮАР, было установлено, что обрезание также уменьшает риск заражения ВИЧ. Полученные результаты заслуживают самого пристального внимания (см. таблицу 6.12.1).

Таблица 6.12.1. Крупные рандомизированные исследования пользы обрезания

Страна, источник	n	Основные результаты	Уменьшение риска передачи ВИЧ
Кения (Bailey, 2007)	2784	Заболееваемость ВИЧ за два года составила 2,1% (95% ДИ: 1,2–3,0) по сравнению с 4,2% (95% ДИ: 3,0–5,4)	53–60%
Уганда (Gray, 2007)	4996	За 24 месяца заболеваемость ВИЧ составила 0,66 по сравнению с 1,33 на 100 пациенто-лет	51–60%
Южная Африка (Avert, 2005)	3274	За 18 месяцев заболеваемость ВИЧ составила 0,85 по сравнению с 2,10 на 100 пациенто-лет	60–61%

Риск передачи инфекции в разных исследованиях определялся по-разному.

Метаанализ этих исследований показал, что относительный риск заражения ВИЧ для обрезанных мужчин составляет 0,44 (Mills, 2008). Величина NNT (number needed to treat или количество пациентов, которым необходимо выполнить процедуру для предотвращения одного неблагоприятного исхода), вполне приемлема и составляет 72.

Защитный эффект обрезания объясняется наличием в крайней плоти клеток Лангерганса, несущих рецептор CD4, и основных клеток-мишеней для ВИЧ. Обрезание уменьшает частоту генитального герпеса, вызываемого ВПГ-2 (Tobian, 2008). По оценкам, в ближайшие несколько лет можно предотвратить порядка 2 миллионов случаев заражения ВИЧ только в африканских странах (Williams, 2006). ВОЗ рекомендует выполнять обрезание гетеросексуальным мужчинам с профилактической целью.

Однако процедура обрезания тоже сопровождается определенным риском. Осложнения (инфекции, послеоперационные кровотечения) возникают в 3–4% случаев (Gray, 2007). Сексуальное поведение после обрезания, этические и организационные проблемы — это далеко не все (Lie, 2006). Необходимо отметить, что обрезание уменьшает риск для мужчин, но не для жен-

щин. В рандомизированном исследовании, проведенном в Уганде, было показано некоторое увеличение заболеваемости партнерш обрезанных мужчин (Waver, 2008). Это объясняется в основном слишком ранним началом половой жизни после обрезания. После процедуры настоятельно рекомендуется воздерживаться от секса в течение нескольких недель.

Оказывает ли обрезание подобный защитный эффект у МСМ? Полученные данные пока не дают возможности сделать какие-либо определенные выводы. Метаанализ 15 крайне разнородных исследований, включавших 53 567 МСМ, (52% обрезанных) не выявил статистически значимой разницы между обрезанными и необрезанными мужчинами (Millet, 2008).

Профилактическое лечение герпетических инфекций и других заболеваний

Инфекции половых путей, без сомнения, повышают риск заражения ВИЧ. Особенно это касается инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2).

По данным метаанализа, при серопозитивности к ВПГ-2 (при наличии антител к ВПГ-2 в крови) риск заражения ВИЧ возрастает у мужчин в 2,7 раза, а у женщин в 3,1 раза (Freeman, 2006). Существенная доля случаев заражения ВИЧ происходит на фоне сопутствующей инфекции ВПГ-2: 38–69% у женщин и 8–49% у мужчин.

Можно ли уменьшить частоту заражения ВИЧ с помощью подавления герпетической инфекции? Эта гипотеза была проверена в исследовании HPTN 039 — двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы (Celum, 2008). В общей сложности 1871 МСМ из США и Перу и 1380 женщин из Зимбабве, Замбии и ЮАР получали 400 мг ацикловира или плацебо два раза в сутки. Все участники исследования на момент включения в исследование были ВИЧ-отрицательными и ВПГ-2-положительными. Хотя в группе ацикловира частота эпизодов высыпаний уменьшилась, доказать, что ацикловир уменьшает частоту заражения ВИЧ, не удалось (заболеваемость ВИЧ в группе ацикловира составила 3,9 на 100 пациенто-лет, а в группе плацебо — 3,3 на 100 пациенто-лет). Эти неутешительные результаты были подтверждены результатами исследования, проведенного в Мванзе среди 821 жительницы Танзании. Снижения частоты заражения ВИЧ снова не наблюдалось (Watson-Jones, 2008). На сегодняшний день неэффективность профилактики заражения ВИЧ с помощью противогерпетической терапии ацикловиром следует считать доказанной. Профилактический прием азитромицина для профилактики бактериальных ИППП также не защищал от заражения ВИЧ (Kaul, 2004).

Однако в некоторых исследованиях был обнаружен интересный побочный эффект: небольшое, но количественно измеримое влияние ацикловира и его производных на вирусную нагрузку ВИЧ (van de Pette, 2008). В двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 300 женщин из ЮАР прием ацикловира в дозе 400 мг 2 раза в сутки приводил к снижению вирусной нагрузки на 0,34 lg (в 2,2 раза) (Delaney, 2009). В двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем 140 ВИЧ-1/ВПГ-2-инфицированных женщин из Буркина-Фасо, у которых не было возможности получать АРТ, прием валацикловира в дозе 500 мг 2 раза в сутки приводил к существенному уменьшению вирусной нагрузки ВИЧ (на 0,53 lg или в 3,4 раза), а также уменьшению содержания РНК ВИЧ в секрете половых путей (Nagot, 2007). В небольшом рандомизированном исследовании, включавшем 20 женщин из Перу, на фоне приема валацикловира содержание РНК ВИЧ в плазме крови и цервика-вагинальном секрете снизилось на 0,26 lg (в 1,8 раза) и 0,35 lg (в 2,2 раза) соответственно (Baeten, 2008). Эти исследования, возможно, станут толчком к созданию нового производного ацикловира с улучшенной антитретровирусной активностью против ВИЧ.

Микробицидные средства, лубриканты, диафрагмы

Микробицидные средства представляют собой химические вещества для местного применения в форме геля; микробициды убивают или иммобилизируют ВИЧ и другие инфекционные возбудители. В настоящее время в качестве микробицидов пытаются использовать вещества с самым разным механизмом действия. Среди них инактивирующие средства, которые препятствуют связыванию вируса с клеткой-мишенью, а также противовирусные препараты, такие как тенофовир или НИОТ стампидин (Stone, 2006). Необходимо, чтобы микробицидные средства были не только недорогими, удобными для применения и нетоксичными, но также защищали от других ЗППП (Schwebke, 2005).

К сегодняшнему дню несколько микробицидных средств прошли испытания III фазы, среди них ноноксинол-9, сульфат целлюлозы, каррагард и савви (savvu). До сих пор в клинических исследованиях не удалось доказать наличие защитного эффекта ни у одного из этих препаратов. Более того, на фоне применения ноноксинола повышался риск заражения ВИЧ (Van Damme, 2002). Еще одна неудача постигла разработчиков микробицидных средств в 2007 году. В рандомизированном исследовании, проводимом некоммерческой исследовательской организацией CONRAD (Contraceptive Research and Development Programme [Программа научных исследований и практических разработок в области контрацепции]), 1333 женщины из Южной Африки, Бенина и Уганды получали либо плацебо, либо гель сульфата целлюлозы. В более ранних исследованиях этого геля (Ushercell®) были получены очень обнадеживающие результаты (El-Sadr, 2006). При анализе промежуточных результатов исследования CONRAD оказалось, что у некоторых женщин, пользовавшихся гелем сульфата целлюлозы, увеличился риск заражения ВИЧ. Исследование было прекращено досрочно (Van Damme, 2008). Хотя причины такого повышения риска установлены не были, другое крупное исследование в Нигерии также было остановлено.

Первые неотрицательные результаты были получены в начале 2009 года в исследовании HPTN 035 (исследование II фазы в четырех группах), включавшем 3099 жительниц Африки (Karim, 2009). В этом исследовании проводилось сравнение двух гелей, PRO 2000 и Buffergel, с двумя контрольными группами (плацебо и отсутствие применения какого-либо геля). PRO 2000, препарат производства компании Indevus Pharmaceuticals, представляет собой полианионное соединение, которое связывается с положительно заряженными участками на поверхности вирусов, препятствуя их проникновению в клетки. Buffergel повышает кислотность среды влагалища. Первый анализ данных, проведенный через 20 месяцев, показал, что всего было зарегистрировано 194 новых случая ВИЧ-инфекции: 36 случаев в группе, пользовавшейся PRO 2000, и по 51–54 случая в остальных трех группах. Итак, в группе, пользовавшейся PRO 2000, наблюдалось снижение заболеваемости ВИЧ на 30%. Эта разница не отвечает критериям статистической значимости, но тем не менее воодушевляет разработчиков микробицидных средств. Результаты более обширного исследования III фазы с участием 9000 пациентов ожидаются в конце этого года (2009 г.).

Как было показано в одном рандомизированном исследовании, применение диафрагм и/или смазок в дополнение к презервативам не оказывает защитного эффекта (Padian, 2007).

Доконтактная профилактика (ДКП)

Доконтактная профилактика ВИЧ-инфекции — пероральный прием антиретровирусных препаратов с профилактической целью. Подобно химиопрофилактике малярии, препараты принимают заранее. Исследования ДКП в настоящее время проводятся в группах высокого риска (работников коммерческого секса). В большинстве исследований применяется тенофовир, либо в качестве монопрепарата, либо в комбинации с эмтрицитабином. Однако к таким исследованиям относятся с изрядной долей критики и осуждения. Под давлением отдельных активистов и некоторых организаций исследование в Камбодже было досрочно прекращено в 2004 году, а в Камеруне и Нигерии — в 2005 году (Cohen, 2004; Singh, 2005). Исследователей обвинили в недостаточном информировании участниц исследования, а также в непредоставлении медицинской помощи и лечения участницам, заразившимся ВИЧ во время исследования. Незвестные отдаленные побочные эффекты, лекарственные взаимодействия, риск формирования резистентности вируса и настаивание на неиспользовании презервативов во время исследования — достаточно существенные проблемы этического и политического характера, с которыми приходится сталкиваться при проведении таких исследований.

Однако, учитывая тревожно высокие показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией по всему миру, стратегию ДКП необходимо развивать дальше. Первые результаты крупного исследования ДКП были доложены на Всемирной конференции по СПИДу в Торонто (Petersen, 2006). Приблизительно 1200 женщин из групп высокого риска из Ганы, Камеруна и Нигерии получали плацебо или тенофовир ежедневно. Через год в группе, получавшей тенофовир, было зарегистрировано 6 случаев сероконверсии, а в группе плацебо — 2 случая сероконверсии. Полученная разница статистически незначима, и не дает возможности говорить об эффективности ДКП, однако была доказана ее безопасность. В настоящее время в США, Африке, Южной Америке

и Таиланде проводятся несколько плацебо-контролируемых исследований с участием более 20 000 человек из разных групп риска. Первые результаты ожидаются в конце 2009 года.

Пока неясно, что делать с положительными результатами. В экспериментах на животных была доказана эффективность ДКП тенофовиром и эмтрицитабином (Garcia-Lerma, 2008). Если в исследованиях удастся доказать эффективность ДКП, сразу появится много вопросов. Как следует назначать препараты для ДКП? Кто будет получать ДКП? Как будут покрываться расходы на ДКП? Что можно сказать о риске формирования мутаций резистентности при невыявленной ВИЧ-инфекции? Приведет ли ДКП к уменьшению использования презервативов? Будут ли препараты для ДКП в ближайшем будущем продаваться на черном рынке (что вполне вероятно, учитывая недостаточную работу по соблюдению режима терапии среди ВИЧ-инфицированных)? Это только верхушка айсберга. В Швейцарии уже создана комиссия по решению вопросов, связанных с ДКП, хотя польза ДКП еще не доказана клиническими исследованиями.

В заключение следует отметить, что чрезвычайно высокие показатели распространенности ВИЧ-инфекции во всем мире диктуют необходимость поиска новых стратегий профилактики. Пропаганда безопасного секса недостаточно. Из всех медицинских стратегий профилактики сейчас, бесспорно, первое место принадлежит антиретровирусной терапии. Дебаты по поводу заявления ЕКАФ еще не закончены. Медицинским работникам, оказывающим помощь ВИЧ-инфицированным, придется считаться с этим заявлением, независимо от того, согласны они с ним или нет. Рано начинать АРТ с профилактической целью (пока) не рекомендуется. Помимо АРТ от заражения ВИЧ защищает обрезание. В области других стратегий профилактики, в том числе лечения ЗППП и применения микробицидных средств, пока нет конкретных препаратов с доказанной эффективностью. Это также относится к ДКП. Однако получение доказательств эффективности ДКП изменит стратегию профилактики ВИЧ-инфекции.

Соблюдение режима лечения

Соблюдение режима лечения — ахиллесова пята антиретровирусной терапии. Недостаточное соблюдение режима лечения является важной, если не самой главной, причиной неэффективности терапии (Turner, 2002). Недостаточные сывороточные концентрации антиретровирусных препаратов и неполное подавление репликации вируса создают условия для формирования резистентности вируса к лекарственным препаратам. Ни у кого не вызывает сомнений, что АРТ либо следует принимать строго по часам в предписанных дозах, либо не принимать совсем. Установлено, что риск лекарственной устойчивости ниже как при приеме более 90%, так и менее 69% назначенных доз (Sethi, 2003).

Под термином «соблюдение режима лечения» (compliance) понимается согласие пациента получать лечение и приемлемость для него режима приема препаратов. В середине 1990-х годов появился новый термин в духе политической корректности — «приверженность лечению» (adherence). Новый термин подразумевает, что врач и пациент вместе выбирают приемлемую схему лечения, и подчеркивает, что ответственность за неэффективность лечения лежит не только на пациенте.

В понятие приверженности включаются все факторы, которые влияют на соблюдение пациентом режима лечения, иными словами, влияющие на приемлемость режима лечения для пациента. Какой бы термин ни использовался, следует помнить три аксиомы:

1. При нерегулярном приеме препаратов шансы на успех лечения резко снижаются.
2. Врачи склонны переоценивать способности своих пациентов соблюдать режим лечения.
3. Степень соблюдения режима терапии уменьшается по мере увеличения сложности режима приема препаратов.

В «группу риска» по недостаточному соблюдению режима терапии входят не только пациенты с зависимостью от алкоголя или наркотиков и пациенты, страдающие от побочного действия препаратов. По данным нескольких исследований, степень соблюдения режима терапии ниже у пациентов с депрессией, одиноко живущих пациентов и у пациентов молодого возраста (Murri, 2001; Frank, 2002). Положительно на соблюдение режима терапии влияют опыт врача, вера пациента в положительное действие АРТ и наличие у пациента социальной поддержки. Этническая принадлежность, пол и стадия ВИЧ-инфекции особого значения не имеют. Зато определенную роль играют взгляды пациента на болезнь и здоровье, его отношение к совре-

менной медицине и страх перед побочными эффектами. Однако для каждого эти факторы имеют свое значение, и в конечном счете предсказать, насколько строго конкретный пациент будет соблюдать назначения, трудно (Lerner, 1998). Врачу следует полагаться на свой опыт и интуицию.

Важность регулярного приема антиретровирусных препаратов доказана многочисленными исследованиями. В одном из них у 99 больных определяли степень соблюдения режима лечения с помощью электронной системы наблюдения. Было установлено, что при степени соблюдения режима лечения не менее 95% (то есть при приеме не менее 95% назначенных доз) частота неэффективности лечения составила всего 22%. При приеме 80–94% назначенных доз лечение было неэффективным в 61% случаев, а при приеме менее 80% доз — уже в 80% случаев (Paterson, 2000). Однако следует отметить, что результаты этого достаточно часто цитируемого исследования уже устарели. Современные препараты с увеличенным периодом полувыведения, более высоким генетическим барьером к развитию устойчивости и в целом улучшенной фармакокинетикой, возможно, «терпимее» к пропуску доз (Rosenblum 2009). Однако вернемся к упомянутому исследованию. Среди прочего оно показало, что мнения врачей о степени соблюдения режима лечения их пациентами не оправдались в 41% случаев. Медицинские сестры оказались проницательней и ошиблись только в 30% случаев (Paterson, 2000). В других исследованиях также отмечалась склонность врачей к переоценке степени соблюдения режима лечения их пациентами (Miller 2002). О важности строгого соблюдения режима лечения свидетельствуют также успешные результаты применения стратегии DOT (Directly Observed Therapy — терапии под медицинским контролем) или DAART (Directly Administered ART — ART под медицинским контролем) в некоторых исправительных учреждениях США. В одном исследовании, проведенном в исправительных учреждениях Флориды, было установлено, что через 48 недель приема препаратов под медицинским контролем вирусная нагрузка уменьшилась до уровня ниже 400 копий/мл у 100% пациентов, тогда как в контрольной группе, в которой прием препаратов не отслеживался, тот же результат был достигнут только в 81% случаев (Fischl, 2001). По результатам одного рандомизированного исследования, прием антиретровирусных препаратов в рамках DAART повышает частоту вирусологического ответа у наркозависимых (Altice, 2007).

Недостаточное соблюдение режима лечения приводит не только к вирусологической неэффективности. Оно влияет и на состояние иммунной системы. При анализе данных двух проспективных исследований оказалось, что у пациентов, принявших 100% доз, 80–99% доз и 79% доз антиретровирусных препаратов в течение года, вирусная нагрузка снизилась соответственно на 2,77 lg (в 589 раз), 2,33 lg (в 214 раз) и 0,67 lg (в 4,7 раза), а количество лимфоцитов CD4 возросло соответственно на 179 мкл⁻¹, 159 мкл⁻¹ и 53 мкл⁻¹ (Mannheimer, 2002).

Более того, при недостаточном соблюдении режима лечения возрастает риск клинической неэффективности ART. В испанском исследовании было показано, что у пациентов, которые пропустили прием более 10% доз, риск смерти возрастает в 4 раза (Garcia, 2002). Это наблюдение подтверждено результатами других исследований (Maher, 1999; Hogg, 2000; Wood, 2004). Установлено также, что пациенты, строго соблюдающие режим лечения, реже госпитализируются (Paterson, 2000). Кроме того, не следует забывать, что при плохом соблюдении режима лечения повышается риск передачи резистентных штаммов ВИЧ. Всем пациентам необходимо разъяснить основные механизмы развития лекарственной устойчивости (резистентности). Важно подчеркнуть, что ВИЧ приобретает устойчивость к лекарственным препаратам быстро и навсегда, и именно этим лечение ВИЧ-инфекции отличается от лечения прочих хронических заболеваний. Можно сравнить ВИЧ-инфекцию с сахарным диабетом второго типа или артериальной гипертензией: эти заболевания могут «простить» их владельцу некоторую забывчивость в отношении приема препаратов: артериальное давление или уровень глюкозы крови можно с легкостью нормализовать на следующий день без существенных последствий. Особенность ВИЧ-инфекции в том, что даже незначительная небрежность способна привести к необратимым последствиям. С каждой новой мутацией устойчивости все труднее подбирать эффективную схему терапии. Об этой исключительной особенности ВИЧ-инфекции должен знать каждый пациент. Очень важно периодически возвращаться к этой теме — беседы о соблюдении терапии должны стать частью стандартного протокола диспансерного наблюдения. Полезно также поддерживать связь с общественными организациями для ВИЧ-инфицированных, которые проводят групповые занятия, посвященные соблюдению режима лечения. Некоторые

способы повышения степени соблюдения режима лечения перечислены в рамке «Двенадцать способов улучшить соблюдение режима терапии».

Кроме того, было проведено несколько исследований по изучению эффективности разных способов улучшения соблюдения режима терапии. В том числе пробовали нанимать медицинских сестер для регулярного обзванивания пациентов. Однако напоминания по телефону о необходимости приема очередной дозы, по-видимому, не оказывали никакого влияния на степень соблюдения режима лечения (Collier, 2005).

Тем не менее, выделение отдельных часов для консультаций по вопросам антиретровирусной терапии (вечером или в выходные), как это практикуется в некоторых группах помощи ВИЧ-инфицированным, может принести огромную пользу.

Если степень соблюдения режима лечения остается недостаточной

Несмотря на все усилия, некоторым пациентам не удастся улучшить степень соблюдения режима лечения. Принимать это на свой счет или обижаться на пациента, который не желает воспользоваться предоставляемыми ему последними достижениями современной медицины, не следует. Как бы сложно ни было понять и принять взгляды пациента на жизнь, свое заболевание и лечение, отношения с пациентом должны основываться на терпимости и понимании. Иногда, особенно после работы с избранными группами пациентов в условиях научного учреждения, врач теряет представление о повседневной практике. Жесткость в отстаивании принципов современной медицины не улучшит ситуацию, а давление на пациента нередко и вовсе приводит к результатам, далеким от желаемых. Что же действительно важно? Важно четко излагать и объяснять, советовать, помогать, спрашивать и слушать.

Двенадцать способов улучшить соблюдение режима терапии

1. Каждому пациенту нужно выдавать на руки написанный разборчивым почерком режим приема препаратов, который в конце визита следует еще раз проверить. В нем должны быть указаны номера телефонов, по которым пациент сможет позвонить, если у него возникнут проблемы или вопросы. Еще лучше, если будут указаны часы консультаций (вечером или в выходные).
2. Схема лечения должна устраивать и врача, и пациента. Любые сомнения, опасения, вопросы, пожелания и недовольства необходимо учитывать и обсуждать сразу.
3. У пациента должно остаться ощущение, что схема лечения не выбрана случайно, а составлена с учетом его индивидуальных потребностей.
4. Любые изменения в схеме лечения необходимо разъяснять как можно обстоятельнее. Не спешите, обязательно ответьте на все вопросы пациента.
5. Объясните пациенту, почему так важно соблюдать режим лечения. Подобные беседы целесообразно проводить регулярно — не только перед началом лечения или заменой схемы лечения. Они должны стать частью протокола диспансерного наблюдения.
6. Расскажите пациенту о возможных побочных эффектах и о том, как их можно уменьшить.
7. Расскажите пациенту о группах поддержки и прочих организациях, где он может получить помощь, предоставьте контактную информацию.
8. Обязательно сообщите пациенту, что он может обращаться к вам с любыми вопросами по АРТ. Скажите, что любую проблему лучше решить вместе с врачом, чем пытаться справиться с ней дома в одиночку.
9. Пациент должен знать, что режим терапии следует соблюдать в отношении всех назначенных препаратов (иначе вы рискуете однажды услышать: «В прошлом месяце я перестал принимать большие таблетки!»).
10. Чтобы составить примерное представление о дисциплинированности больного, регистрируйте все выдаваемые рецепты. Любые нарушения следует открыто обсуждать. Считайте таблетки и флаконы.
11. На любой стадии лечения рассказывайте пациенту о достигнутых успехах (уменьшении вирусной нагрузки или повышении количества лимфоцитов CD4).
12. Будьте бдительны: не пропускайте ранние признаки депрессии и лечите ее.

Продолжать ли антиретровирусную терапию, если пациент не соблюдает ее режим? Ответить на этот вопрос часто сложно. С одной стороны, лечение способно принести пользу даже некоторым из тех, кто в недостаточной степени соблюдает режим терапии. С другой стороны, следует помнить о дороговизне препаратов, которая не позволяет ими разбрасываться. Разумное распределение препаратов особенно важно в условиях ограниченных ресурсов. До выяснения причин недостаточного соблюдения режима терапии следует наложить определенные ограничения.

Последователи Дюсберга

Пациенты, которые принципиально отказываются от антиретровирусной терапии, требуют особого упоминания. Эти пациенты часто лечатся у врачей (с абсолютно неправильными представлениями), которые называют себя «последователями Дюсберга» (по имени вирусолога и СПИД-диссидента Питера Дюсберга из США, который отрицает любую связь между ВИЧ и болезнью). В таких случаях бывает очень сложно смириться и предоставить пациентам их собственной судьбе. Необходимо предоставлять таким пациентам как можно больше информации во время консультаций, при этом предпочтительно документировать в истории болезни все предпринятые усилия. Приведем пример из практики.

В амбулаторную клинику для лечения ВИЧ-инфицированных пришел пациент примерно 40-летнего возраста с длительным анамнезом нелеченной ВИЧ-инфекции и количеством лимфоцитов CD4 30 мкл⁻¹. У пациента был токсоплазмоз головного мозга, течение которого значительно улучшилось после четырех недель интенсивного (индукционного) лечения (однако на последних МР-томограммах все еще определялись множественные рассеянные очаги поражения). Клиническое состояние его было удовлетворительным, он был полностью ориентирован и в этот день выписывался из больницы. Во время беседы с врачом он категорически отказался начать прием антиретровирусной терапии. Его врач, последователь Дюсберга, категорически не рекомендовал ему антиретровирусную терапию («Зидовудин убьет вас, да и остальные препараты не лучше», и. т. п.). Он принципиально отказался принимать антибиотики. Пациент также отказался от поддерживающей терапии по поводу токсоплазмоза, которая, как он полагал, вызвала у него диарею (NB! вероятно, криптоспоридиоз), проблемы с кожей (себорейный дерматит, молочница), и выраженную потерю массы тела (МАК-инфекция?) с самого первого для пребывания в больнице. Для него было очень важно прекратить прием всех препаратов.

В подобных случаях мы просим пациентов подписывать информационные листки, чтобы иметь доказательство их информированности. Каждый пациент имеет право принимать решения о получении медицинской помощи самостоятельно (если он в сознании и дееспособен). Однако пациент должен быть полностью информирован в том числе о возможных последствиях своих поступков. Очень важно продемонстрировать уважение к решению пациента и не давить на него, тогда, если он изменит свое мнение, он вернется к вам!

По нашему опыту, спорить с врачами-последователями Дюсберга бесполезно. У них очень ограниченный кругозор и они с завидным упорством твердят одни и те же слова, как заученные мантры. Спорить с ними — пустая трата времени и энергии.

К счастью, таких пациентов все меньше. Первоначальное распространенное скептическое отношение к АРТ существенно уменьшилось благодаря поразительным успехам, достигнутым в этой области за последние несколько лет. Да и Питер Дюсберг уже не так активно ведет свою пропагандистскую деятельность. Секта последователей Дюсберга переживает упадок.

Затраты

Антиретровирусная терапия — дорогостоящее лечение. Врачу следует знать стоимость антиретровирусных препаратов.

Например, в Германии, стоимость отдельных препаратов составляет от 300 (Эпивир®) до 2000 (Фузеон®) евро в месяц; стоимость распространенных трехкомпонентных схемы терапии колеблется от 14000 до 25000 евро в год. Даже в пределах одной группы препаратов разница в стоимости может быть очень большой. Криксиван® (сейчас практически не используется) относительно дешев, в то время как Аптивус® дороже более чем в три раза. Даже схемы для начальной терапии существенно различаются по стоимости. Годовой прием комбинации препаратов Ки-

векса®+Сустива® на 7000 евро дешевле, чем комбинации Трувада®+Презиста®/г. Стоимость резервной терапии для пациента с полирезистентным ВИЧ может превышать 50 000 евро в год.

Причины, по которым стоимость конкурирующих препаратов (ламивудина и эмтрицитабина) почти одинаковы, в то время как стоимость других препаратов одной группы может различаться на 200–300%, включают не только затраты на разработку препарата. В этом нет сомнений. Производство антиретровирусных препаратов — это бизнес, и рынок полон конкурентов. Компании-монополисты, владеющие патентами на препараты, вольны устанавливать свои цены.

Однако, несмотря на недовольство ценами на препараты, нельзя забывать о двух важных вещах.

Во-первых, затраты на разработку новых лекарственных препаратов могут составлять до миллиарда долларов и выше. Большинство разрабатываемых препаратов вообще не выходит на рынок. Даже затраты на создание лицензированного препарата энфувиртида, скорее всего, никогда не окупятся. По данным компании Roche только на разработку и клинические испытания этого препарата было потрачено примерно 600 миллионов долларов. Для того чтобы окупить такие затраты, тысячи пациентов по всему миру должны получать энфувиртид несколько лет подряд, что практически нереально.

Во-вторых, трудно найти более эффективное лечение, чем антиретровирусная терапия. По оценкам экспертов США, затраты составляют примерно 13 000–23 000 долл на каждый дополнительный год жизни с поправкой на ее качество (Freedberg, 2001), что относительно немного по сравнению со многими другими методами лечения. АРТ позволяет уменьшить затраты на лечение оппортунистических инфекций, стационарное и амбулаторное лечение. Как было показано в одном германском исследовании, с 1997 по 2001 год общие затраты на ведение одного пациента сократились с 35 865 до 24 482 евро (Stoll, 2002). Многие пациенты вернулись на свои рабочие места, что в целом принесло экономическую выгоду (Sendi, 1999).

Тем не менее, АРТ — *дорогостоящее* лечение. Поэтому необходимо стремиться к тому, чтобы пациенты полностью использовали свои запасы лекарственных препаратов, если нет срочности в замене схемы терапии. Все сомнения и опасения (например, беспокойство, вызванное уменьшением количества таблеток или переживания по поводу отдаленных токсических эффектах новых препаратов) необходимо проговаривать во время регулярных бесед с пациентами. Все пациенты должны знать, сколько стоят препараты, которые они получают, чтобы они понимали ценность терапии.

Сначала необходимо выдавать рецепты на месячный запас антиретровирусных препаратов. Так можно быть уверенным в том, что в случае появления признаков непереносимости или тяжелых побочных эффектов не останется гора неиспользованных препаратов. Через некоторое время, когда будет ясно, что АРТ эффективна и хорошо переносится, можно начать выдавать рецепты на трехмесячный запас препаратов.

Многие компании сейчас продают препараты в упаковках, рассчитанных на три месяца приема. Такая практика поддерживается далеко не всеми специалистами. В любом случае не следует выписывать препараты больше чем на три месяца.

В будущем нам все придется более внимательно следить за ценами на антиретровирусные препараты. Сроки действия патентов на производство зидовудина, диданозина, ламивудина, ставудина и абакавира истекают к концу 2010 года. Будет интересно понаблюдать за изменениями цен. Снятие патентной защиты на первый ИП (саквинавир) займет больше времени и планируется в течение 2010 года.

Литература

- Altice FL, Maru DS, Bruce RD, et al. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *CID* 2007;45:770-8.
- Attia S, Egger M, Müller M, Zwaren M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009 Apr 17.
- Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; 2: 298.
- Baeten JM, Strick LB, Lucchetti A, et al. Herpes simplex virus (HSV)-suppressive therapy decreases plasma and genital HIV-1 levels in HSV-2/HIV-1 coinfecting women: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Infect Dis* 2008, 198:1804-8.
- Bailey RC, Moses S, Parker CB, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:643-56.
- Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J AIDS* 2006;43:324-6.

- Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. *Nat Med* 2001; 7:1016-20.
- Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 96-101.
- Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2109-19.
- Cohen J. Cambodian leader throws novel prevention trial into limbo. *Science* 2004, 305:1092.
- Cohen J. Treat Everyone Now? A 'Radical' Model to Stop HIV's Spread. *Science*. 2008;322:1453.
- Collier AC, Ribaud H, Mukherjee AL, et al. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005, 192:1398-406.
- Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA* 2004, 292:224-36.
- Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14: 415-21.
- De Cock KM, Gilks CF, Lo YR, et al. Can antiretroviral therapy eliminate HIV transmission? *Lancet*. 2008. Nov 25.
- Delany S, Mlaba N, Clayton T, et al. Impact of aciclovir on genital and plasma HIV-1 RNA in HSV-2/HIV-1 co-infected women: a randomized placebo-controlled trial in South Africa. *AIDS* 2009, 23:461-9.
- Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS* 2002, 16:2329-33.
- Desrosiers R. Scientific obstacles to an effective HIV vaccine. Abstract 91, 15th CROI 2008, Boston.
- El-Sadr WM, Mayer KH, Maslankowski L, et al. Safety and acceptability of cellulose sulfate as a vaginal microbicide in HIV-infected women. *AIDS* 2006; 20: 1109-16.
- Fiore JR, Suligoi B, Saracino A, et al. Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS* 2003;17:2169-76.
- Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
- Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. *J AAcids* 2002, 31 Suppl 1:S10-5, discussion S24-5. Review.
- Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001;344:824-31.
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006;20:73-83.
- Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS* 1999, 13 Suppl 1: S61-72.
- Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. *J AIDS* 2002, 30:105-10.
- García-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med* 2008;5:
- Garnett GP, Baggaley RF. Treating our way out of the HIV pandemic: could we, would we, should we? *Lancet*. 2008. Nov 25.
- Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. Correlates of Self-Reported Nonadherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients: The Swiss HIV Cohort Study. *J AIDS* 2006, 41:385-392.
- Granic RM, Gilks CF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2008. Nov 25.
- Gray R, Kigozi G, Serwadda D, et al. Randomized trial of male circumcision for HIV prevention in Rakai, Uganda, Abstract 155LB, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
- Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2002, 34:1391-5.
- Karim SA, Coletti A, Richardson B, et al. Safety and effectiveness of vaginal microbicides BufferGel and 0.5% PRO 2000/5 gel for the prevention of HIV infection in women: results of the HPTN 035 trial. Abstract 48LB, 16th CROI 2009, Montréal.
- Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, et al. Monthly antibiotic chemoprophylaxis and incidence of sexually transmitted infections and HIV-1 infection in Kenyan sex workers: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2555-62.
- Kwara A, Delong A, Rezk N, et al. Antiretroviral drug concentrations and HIV RNA in the genital tract of HIV-infected women receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46:719-25.
- Lampinen TM, Critchlow CW, Kuypers JM, et al. Association of antiretroviral therapy with detection of HIV-1 RNA and DNA in the anorectal mucosa of homosexual men. *AIDS* 2000;14:
- Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. *AIDS* 2001, 15:1287-94.
- LeGoff J, Weiss HA, Gresenguet G, et al. Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes. *AIDS* 2007;21:1569-78.
- Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med* 1998, 129:573-8.
- Lie RK, Emanuel EJ, Grady C. Circumcision and HIV prevention research: an ethical analysis. *Lancet* 2006; 368: 522-5.
- Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, Clementi M, Piazza M. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. *Antivir Ther*.1999, 4:95-9.
- Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 22:358-63.
- Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1115-21.
- Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, et al, and the Pitie-Salpetriere AMP a Risque Viral Study Group. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. Abstract 51, 16th CROI 2009 Montréal.
- Miller LG, Liu H, Hays RD, et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 2002; 17: 1-11.

- Millett GA, Flores SA, Marks G, Reed JB, Herbst JH. Circumcision status and risk of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:1674-84.
- Mills E, Cooper C, Anema A, Guyatt G. Male circumcision for the prevention of heterosexually acquired HIV infection: a meta-analysis of randomized trials involving 11,050 men. *HIV Med* 2008; 9:332-5. Review.
- Montaner JS, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, Levy AR, Harrigan PR. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet* 2006; 368:531-536.
- Morin SF, Shade SB, Steward WT, et al. A behavioral intervention reduces HIV transmission risk by promoting sustained serosorting practices among HIV-infected men who have sex with men. *J AIDS* 2008; 49:544-51.
- Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials* 2001; 2:323-9.
- Nagot N, Quedraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *NEJM* 2007; 356:790-9.
- Nathanson N. AIDS vaccine at the crossroads. Abstract 92, 15th CROI 2008, Boston.
- Neely MN, Benning L, Xu J, et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2007; 44:38-42.
- Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. *AIDS* 2002; 16:39-45.
- Padian NS, van der Straten A, Ramjee G, et al. Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370:251-61.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:21-30.
- Peterson L, Taylor D, Clarke EEK, et al. Safety and preliminary effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for prevention of HIV infection in women Abstract. XVI IAC 2006, Toronto.
- Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of HAART. *AIDS* 2004; 18:81-8.
- Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:9219.
- Rosenblum M, Deeks S, Van Der Laan M, Bangsberg D. The risk of virologic failure decreases with duration of continuous viral suppression for adherence levels > 50%. Abstract 583, 16th CROI 2009 Montréal.
- Schwarze S. Getreterener Quark wird breit, nicht stark: Was man von den «AIDS-Skeptikern» wirklich lernen kann.
- Schwebke JR. Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 2005; 192:1315-7.
- Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1999; 13:1115-22.
- Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1112-8.
- Sheth P, Kovacs C, Kemal K, et al, and the Toronto Mucosal HIV Res Group. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective ART. Abstract 50, 16th CROI 2009 Montréal.
- Siegfried N, Muller M, Deeks J, et al. HIV and male circumcision—a systematic review with assessment of the quality of studies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 165-73.
- Singh JA, Mills EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV: what went wrong? *PLoS Med* 2005; 2:e234.
- Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. *Eur J Med Res* 2002; 7:463-471.
- Stone A, Jiang S. Microbicides: stopping HIV at the gate. *Lancet* 2006; 368: 431-3.
- Stürmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther* 2008; 13:729-32.
- Tobian A, Serwadda D, Quinn T, et al. Trial of male circumcision: prevention of HSV-2 in men and vaginal infections in female partners, Rakai, Uganda. Abstract 28LB, 15th CROI 2008, Boston.
- Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002. 29:275-83.
- Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185 Suppl 2: S143-51.
- Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, et al. Lack of effectiveness of cellulose sulfate gel for the prevention of vaginal HIV transmission. *N Engl J Med* 2008; 359:463-72.
- Van Damme L, Ramjee G, Alary M, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 971-7.
- Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:490-7.
- Velasco-Hernandez JX, Gershengorn HB, Blower SM. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *Lancet Infect Dis* 2002; 2:487-93.
- Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2000; 14:117-21.
- Vettore MV, Schechter M, Melo MF, Boechat LJ, Barroso PF. Genital HIV-1 viral load is correlated with blood plasma HIV-1 viral load in Brazilian women and is reduced by antiretroviral therapy. *J Infect* 2006; 52:290-3.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in tanzania. *N Engl J Med* 2008; 358:1560-71.
- Wawer M, Kigozi G, Serwadda D, et al. Trial of male circumcision in hiv+ men, rakai, uganda: effects in HIV+ men and in women partners. Abstract 33LB, 15th CROI 2008, Boston.
- Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 101-9
- Williams BG, Lloyd-Smith JO, Gouws E, et al. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med* 2006; 3: Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:261-8.
- Yang O, Daar E, Jamieson B, et al. HIV-1 Clade B superinfection: evidence for differential immune containment of distinct clade b strains. *J Virol* 2005; 79:860-8

7. Помощь при побочных эффектах АРТ

Кристиане Шиферштайн–Кнауэр, Томас Бук

У пациентов, получающих АРТ, часто развиваются побочные эффекты антиретровирусных препаратов, которые значительно усложняют лечение, заставляя врача искать равновесие между стабильным подавлением вирусной нагрузки ВИЧ и риском токсичности препаратов. Токсические эффекты препаратов часто становятся причиной откладывания начала антиретровирусной терапии, недостаточного соблюдения режима приема препаратов, изменений схем АРТ и даже отмены АРТ (Nolan, 2005). Из-за побочных эффектов около 25% пациентов прекращают АРТ в первый год лечения (d'Arminio Monforte, 2000; Yuan, 2006). Почти столько же пациентов не принимают препараты в предписанных дозах из-за боязни побочных эффектов. Расстройства ЖКТ — самая частая причина отмены или замены схемы АРТ (Chubineh, 2008). Пациенты, которые жалуются на серьезные побочные эффекты, чаще не соблюдают назначения.

Перед началом лечения пациенту следует подробно рассказать о возможных побочных эффектах, чтобы он мог распознать их появление и вовремя обратиться к лечащему врачу. Иногда своевременное обращение к врачу может спасти жизнь пациенту, например, в случае развития реакции гиперчувствительности на абакавир, или предотвратить необратимые нарушения, как в случае полинейропатии. Пациенты, которые подготовлены к появлению тех или иных проблем и умеют с ними справляться, реже отказываются от терапии и лучше соблюдают назначения. Врачу следует самому в мягкой и доброжелательной манере рассказывать пациенту о побочных эффектах терапии, поскольку в аннотациях к препаратам содержится много избыточной и пугающей информации. Порой не просто отличить побочные эффекты антиретровирусной терапии от проявлений ВИЧ-инфекции. Прежде чем расценить тот или иной симптом как побочный эффект антиретровирусной терапии, нужно исключить другие причины его появления. Для этого необходимо собрать как можно более полный анамнез (в частности, узнать, какие еще препараты, в том числе продаваемые без рецепта, принимал пациент), а также оценить интенсивность, регулярность и изменчивость жалоб.

Необходимо подчеркнуть, что большинство пациентов хорошо переносят АРТ даже годами. Тем не менее рекомендуется, чтобы все пациенты, в том числе не предъявляющие жалоб, регулярно посещали специалиста по ВИЧ-инфекции не менее одного раза в 3 месяца, а после изменения схемы терапии даже чаще — раз в неделю или раз в две недели. В стандартное обследование входят сбор анамнеза (аллергические реакции, другие побочные эффекты), врачебный (физикальный) осмотр, измерение жизненно важных показателей и взвешивание. Плановое обследование включает клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей функции почек, печени и поджелудочной железы, электролитов (у больных, получающих тенофовир, дополнительно определяют уровень фосфата), а также уровни холестерина, триглицеридов и глюкозы натощак. Липодистрофия описана в главе 8 «Липодистрофический синдром».

Нарушения функции ЖКТ

Сейчас, к счастью, желудочно-кишечные нарушения развиваются гораздо реже, поскольку старые НИОТ, такие как зидовудин или диданозин, в современных рекомендациях по антиретровирусной терапии исключены из числа препаратов первого (и второго) ряда. Более новые НИОТ, такие как тенофовир или абакавир, вызывают существенно меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ. На фоне приема зидовудина редко развиваются сильные боли в животе, тошнота и (или) рвота, которые служат основанием для отмены препарата. Ритонавир продолжает быть лидером среди ИП по способности вызывать нарушения функции ЖКТ. Желудочно-кишечные нарушения чаще возникают в начале лечения. Типичные жалобы — неприятные ощущения в животе, потеря аппетита, диарея, тошнота и рвота, изжога, боль в животе, вздутие живота или метеоризм и запор. Все ИП часто вызывают диарею, особенно ритонавир, а также лопинавир, атазанавир, типранавир и дарунавир.

Нарушения функции ЖКТ не только мешают вести нормальный образ жизни, но могут привести к обезвоживанию, нарушению питания с истощением, а также к низким концентрациям препаратов в крови с риском появления резистентных штаммов вируса.

В большинстве случаев жалобы появляются в самом начале лечения. Пациенту необходимо объяснить, что лечение нужно продолжать, а эти побочные эффекты, как правило, проходят через несколько (4–6) недель. Если желудочно-кишечные нарушения появились впервые на фоне длительного приема АРТ, следует искать другую причину, например, гастрит или инфекционную диарею.

Тошнота и рвота

Если прием препарата натощак вызывает тошноту и рвоту, в большинстве случаев можно перейти на прием препарата во время еды. Только ННИОТ эфавиренз следует принимать строго натощак; для уменьшения тошноты можно съесть небольшое количество нежирных соленых крекеров. От тошноты помогают ромашковый, мятный или имбирный чай, сладости, а также частый прием пищи маленькими порциями. Жирные и молочные продукты следует употреблять с осторожностью. От кофе, сигарет, алкоголя, аспирина и острой пищи лучше полностью отказаться.

Для симптоматического лечения эффективен метоклопрамид; также можно применять дименгидринат, циметидин, ранитидин или ондансетрон. Принимать противорвотные средства лучше не при появлении приступа тошноты, а регулярно — за 30–45 минут до приема антиретровирусных препаратов. При регулярном профилактическом приеме противорвотных средств следует обращать внимание на побочные эффекты, в частности, дискинезию кишечника. Обычно через несколько недель дозу противорвотного препарата можно постепенно снизить. Если тошнота сохраняется более 2 месяцев, следует подумать о замене схемы терапии, так как в противном случае пациент скорее всего перестанет соблюдать назначения.

Диарея

При острой или тяжелой диарее в первую очередь необходимо устранять обезвоживание и восполнять потери электролитов. Необходимо исключить другие причины диареи, например, желудочно-кишечные инфекции и непереносимость лактозы. Из рациона рекомендуется убрать трудноперевариваемые продукты, в частности жирную и сладкую пищу, и заменить их легкоусвояемыми (например, картофелем, рисом, макаронными изделиями). Можно воспользоваться домашними средствами для лечения диареи (см. таблицу 7.1).

При выраженном обезвоживании и потере электролитов рекомендуются соленые крекеры, кока-кола, травяные чаи, напитки для спортсменов, растворы электролитов. Раствор для пероральной регидратации легко приготовить из сока 5 апельсинов, 800 мл кипяченой воды или чая (охлажденных до комнатной температуры), одной чайной ложки йодированной соли и двух чайных ложек сахара.

От диареи, вызванной ИП, хорошо помогает очень дешевое средство — овсяные отруби в таблетках. Их принимают вместе с антиретровирусными препаратами (суточная доза 1500 мг). Кроме того, диарею на фоне приема ИП эффективно устраняет панкрелипаза, синтетический фермент поджелудочной железы.

Диарею, вызванную ИП, также уменьшают препараты кальция (Turner, 2004) — карбонат кальция в дозе 500 мг два раза в сутки. Однако кальций связывается со многими другими лекарственными препаратами, поэтому его следует принимать отдельно от антиретровирусных средств, с интервалом в два часа.

Прием глутамина (10–30 г/сут) или аланил-глутамина (до 44 г/сут) уменьшают диарею и повышают уровни антиретровирусных препаратов в крови (Bushen, 2004; Heiser, 2004). Глутамин можно приобрести в аптеке или заказать через интернет. При инфекционной диарее, а также для профилактики диареи, вызванной лечением антибиотиками, используются пробиотические препараты, содержащие *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus acidophilus*. Они могут быть эффективны и при лекарственной диарее. Однако описаны случаи угрожающих жизни инвазивных грибковых инфекций, вызванных *S. boulardii*. В группу риска входят пациенты с внутрисосудистыми катетерами и пациенты, получающие антибиотики (Enanche-Angoulvant, 2005).

Кроме того, можно принимать пищевые волокна из оболочки семян подорожника (псиллиум), только не одновременно (не в тот же день) с лоперамидом или настойкой опия. Принимать псиллиум и антиретровирусные препараты необходимо в разное время.

Основной препарат для симптоматического лечения диареи — лоперамид, который подавляет перистальтику кишечника. Начальная доза составляет 2–4 мг, поддерживающая доза 2 мг, максимальная суточная доза 16 мг. Если лоперамид не помогает, назначают настойку опия (начинают с 5 капель и постепенно повышают дозу; максимальная доза — 15–20 капель), при этом следует помнить о риске кишечной непроходимости, особенно при передозировке. В некоторых случаях требуется сочетание нескольких противодиарейных препаратов.

Таблица 7.1. «Одобренные» домашние средства

Пектин

Яблоки (сырые очищенные), бананы (пюре), морковь (пюре, отварная или тушеная, суп), клейковина бобов рожкового дерева (хлеб св. Джона), которая добавляется в овсяную и рисовую каши. Пектин относится к пищевым волокнам, которые не перевариваются, но связывают воду и токсины и уменьшают диарею.

Каши

Овсяная, рисовая.

Танины

Черный и зеленый чай, сушеная черника (чай, порошок), черный шоколад.

Гепатотоксичность

На фоне приема АРТ часто повышается активность печеночных ферментов, а тяжелые проявления гепатотоксичности возникают у вплоть до 6% пациентов. Печеночная недостаточность развивается редко (Nunez, 2005). Проявления гепатотоксичности чаще наблюдаются у пациентов с исходными нарушениями функции печени (Soriano, 2008). Тяжелое поражение печени вызывают невирапин, ритонавир и типранавир; сообщалось о случаях смерти от лекарственного гепатита, вызванного невирапином и типранавиром (Rachlis, 2007; Bjornsson, 2006; Chan-Tack, 2008). Описаны также случаи печеночной недостаточности при лечении дарунавиром, индинавиром, атазанавиром, эфавирензом, нелфинавиром и различными нуклеозидными аналогами (Carr, 2001; Clark, 2002).

Факторы риска развития тяжелой гепатотоксичности включают повышенную активность печеночных ферментов до начала АРТ, хронические гепатиты В или С, сопутствующий прием гепатотоксичных препаратов, прием ИП, тромбоцитопению и нарушение функции почек (Servoss, 2006; Sulkowski, 2002). Пациентам с заболеваниями печени эти препараты можно назначать только под медицинским наблюдением.

Препараты разных групп вызывают гепатотоксические реакции в разные сроки. НИОТ вызывают жировую дистрофию печени (предположительно вследствие токсического действия на митохондрии) обычно через 6 и более месяцев от начала терапии (Montessori, 2003). ННИОТ часто вызывают реакции гиперчувствительности в первые 12 недель лечения. ИП могут вызывать проявления гепатотоксичности в течение всего периода лечения, и риск снова выше у пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Одним из возможных объяснений такого феномена может служить развитие на фоне АРТ синдрома восстановления иммунной системы (СВИС), при котором происходит усиление цитолитической активности против печеночных клеток, зараженных вирусом гепатита. Из ингибиторов протеазы токсический гепатит чаще вызывают усиленные ритонавиром атазанавир, индинавир и типранавир (Sulkowski, 2004).

ННИОТ

При лечении невирапином проявления гепатотоксичности наблюдаются чаще, чем при лечении любым другим антиретровирусным препаратом. Встречаются как бессимптомные нарушения функции печени, так и клинически выраженные, в том числе быстро прогрессирующая печеночная недостаточность с летальным исходом (Bjornsson, 2006). Тяжелые и смертельные случаи лекарственного поражения печени описаны даже при приеме постконтактной профилактики (ПКП), но после однократного приема невирапина с целью ППМР таких случаев не было (Jackson, 2003; McKeay, 2009). Вероятность развития симптоматического лекарственного гепатита, по-видимому, зависит от пола, количества лимфоцитов CD4 и индекса массы тела (ИМТ). В аннотации к Вирамуну® (невирапину) в разделе «Показания к применению» указано, что невирапин не рекомендуется назначать в составе схем АРТ для начальной терапии женщинам с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹, за исключением случаев, когда польза от такого лечения несомненно перевешивает связанный с ним риск. Риск развития тяжелых проявлений гепатотоксичности напрямую связан с количеством лимфоцитов CD4 на момент

начала терапии (чем выше количество лимфоцитов CD4, тем выше риск гепатотоксичности). При ретроспективном анализе базы данных компании Boehringer Ingelheim было установлено, что у женщин риск симптоматического лекарственного гепатита, вызываемого невирапином, в три раза выше, чем у мужчин. У женщин с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ риск симптоматического лекарственного поражения печени в 12 раз выше, чем у женщин с количеством лимфоцитов CD4 <250 мкл⁻¹. У мужчин с количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл⁻¹ риск симптоматического лекарственного поражения печени в 5 раз выше, чем у мужчин с количеством лимфоцитов CD4 <400 мкл⁻¹. Подавляющее большинство этих пациентов ранее не получали АРТ. В когортном исследовании с участием ранее не получавших антиретровирусные препараты беременных, которое было проведено в Мозамбике, тяжелые проявления гепатотоксичности также наблюдались чаще при более высоких показателях количества лимфоцитов CD4. Риск в особенности повышен для пациентов, ранее не получавших АРТ. Переход на схему с невирапином на фоне достаточного подавления вирусной нагрузки, по-видимому, не сопровождается существенным увеличением риска гепатотоксичности (Mallolas, 2006; De Lazargi, 2008; Kesselring, 2009).

В одном открытом сравнительном исследовании с участием 742 пациентов, получавших либо АРТ с невирапином, либо АРТ с эфавирензом, в котором были выделены группы ранее не получавших АРТ пациентов, пациентов с обширным анамнезом АРТ и пациентов на резервной терапии, не было выявлено увеличения риска гепатотоксичности у пациентов, получавших NVP, а также не было выявлено зависимости риска гепатотоксичности от пола или от выраженности Т-клеточного иммунодефицита (Manfredi, 2006).

К факторам риска гепатотоксичности, по-видимому, относится хронический гепатит С. Пациентам с гепатитом С не рекомендуется назначать невирапин (Torti, 2007). Кроме того, риск симптоматического лекарственного поражения печени на фоне приема невирапина повышается у женщин с индексом массы тела ниже 18,5 (Sanne, 2005).

Проявления гепатотоксичности обычно появляются в начале терапии (в первые 18 недель) и могут усиливаться с переходом в печеночную недостаточность несмотря на наблюдение за лабораторными показателями. Это относится только к невирапину и нехарактерно для остальных антиретровирусных препаратов.

Если активные печеночных ферментов на фоне лечения возрастает до величины, превышающей верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 3,5 раз, невирапин следует отменить немедленно. Если после отмены невирапина активность печеночных ферментов возвращается к норме и у пациента нет симптомов гепатита, сыпи, гриппоподобных симптомов, лихорадки или других признаков нарушения функции печени, возможно возобновление лечения невирапином (решение принимает врач индивидуально для каждого пациента). Однако возобновлять лечение невирапином можно только под медицинским контролем с частым определением показателей функции печени. При повторном появлении признаков нарушения функции печени невирапин отменяют навсегда. При появлении клинических симптомов гепатита (отсутствие аппетита, тошнота, желтуха и др.) невирапин следует немедленно отменить и впоследствии не возобновлять.

Выраженные проявления гепатотоксичности наблюдались при применении комбинации невирапина и этравирина (Johnson, 2009). Небольшие повышения активности ферментов на фоне приема эфавиренза обычно не приводят к значимым последствиям и, как правило, вскоре исчезают, поэтому в этом случае нет необходимости в замене терапии (Gutierrez, 2008; Kontorinis, 2003). Это относится также к комбинации эфавиренза и тенофовира (Lattuada, 2008).

Ингибиторы протеазы

Атазанавир и индинавир ингибируют печеночный фермент УДФ-глюкуронилтрансферазу и повышают уровень билирубина у вплоть до 50% пациентов (Torti, 2009). Гипербилирубинемия не всегда сопровождается симптомами повреждения клеток печени. Она клинически напоминает синдром Жильбера и связана с повышенными уровнями атазанавира в плазме крови (Smith, 2006). Прекращают лечение из-за этого побочного эффекта менее 2% пациентов (Busti, 2004). После отмены препаратов уровни билирубина возвращаются к норме. При умеренном повышении уровня билирубина (в 3–5 раз выше верхней границы нормы) и нормальных показателях активности печеночных ферментов менять схему АРТ не требуется. Если уровень би-

лирубина постоянно и значительно повышен, препарат следует отменить, поскольку отдаленные последствия гипербилирубинемии неизвестны (Sulkowsky, 2004). Наличие на момент начала терапии фиброзных изменений или цирроза печени, по-видимому, существенно не увеличивает риск выраженного повышения активности трансаминаз на фоне приема АТV/г у пациентов с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами (Pineda, 2008). У пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности не усиленный ритонавиром атазанавир не ухудшает течение заболевания; более того, применение атазанавира позволяет добиться у пациентов соответствия иммунологическим и вирусологическим критериям для проведения ортотопической трансплантации печени (Guaraldi, 2009).

Прием TPV/г сопровождается риском повышения активности трансаминаз. В исследованиях RESIST повышения активности трансаминаз, соответствующие 3 или 4 степени тяжести, значительно чаще наблюдались у пациентов, получавших TPV/г, чем у пациентов, получавших другие усиленные ритонавиром ИП (Hicks, 2006). С июня 2005 года по март 2007 года было зарегистрировано 12 случаев смерти от лекарственного поражения печени (Chan-Tack, 2008). TPV/г не следует назначать пациентам с печеночной недостаточностью функциональных классов В и С по шкале Чайлда-Пью. С особой осторожностью его следует назначать пациентам с легкими нарушениями функции печени или пациентам с хроническими вирусными гепатитами, поскольку у ранее получавших АРТ пациентов с хроническими вирусными гепатитами В или С или повышенной активностью трансаминаз риск повышения активности трансаминаз до 3–4 степени тяжести или развития декомпенсированной печеночной недостаточности увеличивается вдвое. В таких случаях лечение следует проводить под медицинским контролем с частым определением показателей функции печени.

Перед началом АРТ помимо серологических анализов на вирусные гепатиты необходимо выполнить УЗИ брюшной полости для выявления изменений структуры ткани печени, в частности, характерных для неалкогольной жировой дистрофии и цирроза печени. После начала приема невирапина и ИП биохимические показатели функции печени следует определять каждые две недели, а у пациентов с исходными заболеваниями печени даже чаще. При лечении остальными препаратами лабораторный контроль достаточно проводить 1 раз в месяц. При умеренном повышении активности ферментов печени (не более чем в 3,5 раза выше верхней границы нормы) и отсутствии каких-либо клинических проявлений гепатотоксичности лечение продолжают под медицинским наблюдением. Если активность ферментов превышает верхнюю границу нормы более чем в 3,5 раза, проводят дополнительное обследование, включая УЗИ брюшной полости. При наличии гепатита В или С решают вопрос об их лечении. При других заболеваниях печени может потребоваться определение уровней препаратов в плазме крови. В некоторых случаях прием препаратов можно продолжить (за исключением невирапина, см. выше).

Если активность печеночных ферментов повышается через 6 и более месяцев лечения, необходимо провести тщательное обследование, включая серологические анализы на вирусные гепатиты, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр, а также УЗИ брюшной полости. Кроме того, следует исключить лактацидоз, реакцию гиперчувствительности на абакавир и побочные эффекты других гепатотоксичных препаратов. При стеатозе, вызванном НИОТ, в биоптате печени обнаруживаются крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия печени с повреждением митохондрий, что позволяет отличить гепатотоксическое действие НИОТ от других причин поражения печени.

Гепатит С, по возможности, следует пролечить до начала АРТ, чтобы уменьшить риск тяжелой гепатотоксичности (см. главу 18 «ВИЧ-инфекция и гепатиты В и С»). При сопутствующем гепатите В схема АРТ должна включать эмтрицитабин, ламивудин или тенофовир. У пациентов с исходными нарушениями функции печени нужно следить за сывороточными концентрациями антиретровирусных препаратов, особенно ИП. Если концентрации окажутся высокими, можно скорректировать дозы и тем самым избежать необходимости менять схему лечения.

Наконец, нельзя забывать о том, что пациент может принимать другие препараты, которые могут вступать в лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами и оказывать гепатотоксические побочные эффекты. Это могут быть как лекарственные препараты (например, ингибиторы АПФ), так и растительные пищевые добавки (Van den Bout-van den Beukel, 2008).

Нарушения функции почек

Атазанавир. Примерно 7% дозы атазанавира выделяется в неизменном виде с мочой. Сообщалось о случаях возникновения нефролитиаза у пациентов, получавших атазанавир (Chan-Tack, 2007).

Тенофовир. В экспериментах на животных была установлена дозозависимая нефротоксичность тенофовира. Хотя сообщалось о нескольких случаях токсического поражения почек на фоне приема тенофовира, все же тяжелые нарушения функции почек наблюдаются редко (Gallant, 2008). В одном исследовании у 2,2% пациентов наблюдалось постепенное повышение уровня креатинина (Nelson, 2007). Среди тяжелых нарушений описаны случаи острой почечной недостаточности, проксимальной тубулопатии с синдромом Фанкони, нефрогенного несахарного диабета и — крайне редко — гипофосфатемической остеомаляции (Rollot, 2003; Saumoy, 2004). Тенофовир повреждает проксимальные каналцы почек, что клинически проявляется проксимальноканальцевым ацидозом, нормогликемической глюкозурией, гипофосфатемией, гипOURИкемией, гипокалиемией, генерализованной аминоацидурией и протеинурией. Токсическое поражение почек развивается через несколько месяцев лечения, реже в начале лечения (Hansen, 2004; Izzedine, 2004; Rifkin, 2004). Факторы риска включают относительно высокие концентрации тенофовира в крови вследствие исходного нарушения функции почек или низкой массы тела, а также одновременного приема других нефротоксичных препаратов, LPV/г или ATV/ddI (Nelson, 2007).

Ингибиторы протеазы нарушают транспорт органических анионов в почках, вызывая накопление тенофовира в клетках эпителия проксимальных канальцев (Izzedine, 2004 и 2007; Rollot, 2003). В трех исследованиях с участием пациентов, получавших одновременно тенофовир и ИП, не было выявлено повышения частоты нарушений функции почек, обусловленных нефротоксичностью тенофовира (Gallant, 2005; Antoniou, 2005; Crane, 2007). В двух других исследованиях было показано, что лечение тенофовиром в комбинации с усиленным ритонавиром ИП сопровождалось более выраженным снижением функции почек по сравнению с лечением тенофовиром в составе ННИОТ-содержащих схем (Goicoechea, 2008; Gallant, 2009).

Кроме того, дополнительным фактором риска может быть предшествующее лечение нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (Saumoy 2004). Однако лекарственное поражение почек тенофовиром возможно даже при отсутствии каких-либо предрасполагающих факторов (Barríos, 2004).

Пациентам с нарушениями функции почек, особенно с низкой массой тела, тенофовир лучше не назначать, либо следует увеличить интервал между дозами. Компания-производитель рекомендует при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин увеличить интервал между дозами тенофовира до 48 ч. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) является абсолютным противопоказанием к назначению тенофовира. Нормальный уровень креатинина может быть обманчив, особенно у пациентов с низкой массой тела, поэтому у всех пациентов перед началом лечения тенофовиром следует определять клиренс креатинина. Определение показателей функции почек (в том числе уровней креатинина и мочевины в крови, клиренса креатинина, уровня белка в моче, уровня глюкозы в моче, уровня фосфатов в крови и моче) следует проводить раз в две недели.

Тенофовир не рекомендуется назначать пациентам с почечной недостаточностью. Его не следует назначать одновременно с другими нефротоксичными препаратами (аминогликозидами, амфотерицином В, фоскарнетом, ганцикловиром, пентамидином, ванкомицином, цидофовиром, интерлейкином-2), а также в течение некоторого времени после окончания лечения этими препаратами. Обычно после отмены тенофовира функция почек восстанавливается (Izzedine, 2004; Rifkin, 2004; Roling, 2006).

Индинавир. Лекарственное поражение почек развивается особенно часто на фоне лечения индинавиром; оно обусловлено образованием кристаллов индинавира, которые обнаруживаются в моче почти у 20% пациентов. Примерно у 10% пациентов развивается нефролитиаз с рентгенонегативными камнями, которые могут вызывать почечную колику. Нефролитиаз в основном развивается при высокой сывороточной концентрации препарата, обусловленной низким индексом массы тела, лекарственными взаимодействиями и индивидуальными колебаниями уровня препарата в крови. В одном исследовании при приеме IDV/г в дозе 800/100 мг с легкой закуской наблюдалось снижение нефротоксической максимальной сывороточной концентра-

ции препарата. По-видимому, это было связано с замедлением всасывания индинавира при приеме во время еды (Aagnoutse, 2003). Однако почечная недостаточность развивается редко. При подозрении на высокие сывороточные концентрации индинавира необходимо провести МТК и скорректировать дозу препарата (Collin, 2007; Wasmuth, 2007). Для профилактики нефролитиаза рекомендуется выпивать не менее 3 литров жидкости в сутки. После однократно возникшей почечной колики отменять препарат обычно не требуется. Индинавир больше не входит в число препаратов, рекомендуемых к применению.

Расстройство ЦНС

Эфавиренз (EFV). Почти у 40% пациентов эфавиренз вызывает побочные эффекты со стороны ЦНС: головокружение, бессонницу, ночные кошмары, колебания настроения, депрессию, деперсонализацию, параноидальный бред, спутанность сознания и суицидальные мысли. Обычно эти побочные эффекты возникают в первые дни или недели лечения. Прекращать лечение приходится только у 3% пациентов. Установлено, что риск нарушений со стороны ЦНС больше при высокой концентрации эфавиренза в плазме крови (Marzolini, 2001).

Кроме того, по-видимому, существует генетическая предрасположенность к нарушениям функции ЦНС при приеме эфавиренза. Описано множество полиморфизмов гена, кодирующего изофермент CYP2B6, который отвечает за выведение эфавиренза (Naas, 2004). У носителей определенных вариантов этого гена (чаще африканцев, чем европейцев), уровни эфавиренза повышены. В одном исследовании у чернокожих пациентов-носителей аллеля 983С гена, кодирующего изофермент CYP2B6, наблюдались более выраженные расстройства ЦНС на фоне приема эфавиренза (Wуen, 2007).

Высокие уровни эфавиренза могут быть обусловлены лекарственными взаимодействиями, поэтому необходимо досконально выяснять у пациентов, какие препараты они принимают. Кроме того, большое значение имеет индивидуальная переносимость тех или иных побочных эффектов. Установлено, что эфавиренз меняет структуру сна (Moyle, 2006).

Пациентам следует подробно рассказывать о возможных побочных эффектах эфавиренза, а также сообщать, что обычно они довольно быстро проходят. В первые недели приема эфавиренза могут нарушаться способности к вождению автомобиля и управлению механизмами. При появлении головокружения или сонливости от этих занятий нужно отказаться. Прием эфавиренза не следует начинать перед экзаменами и другими важными событиями.

Если побочные эффекты со стороны ЦНС сохраняются более 2–4 недель, целесообразно назначить эфавиренз в таблетках по 200 мг, чтобы разделить суточную дозу на 2 приема: 400 мг на ночь и 200 мг утром. По нашему опыту, это помогает уменьшить нежелательные побочные эффекты со стороны ЦНС у 50% пациентов. Снижение суточной дозы эфавиренза с 600 до 400 мг недопустимо, поскольку повышается риск неэффективности лечения и появления резистентных штаммов вируса.

По прошествии двух недель приема эфавиренза можно определить сывороточную концентрацию препарата в крови, чтобы убедиться в отсутствии передозировки. Однако, если концентрация окажется завышенной, единственное, что можно сделать — это разделить дозу 600 мг на два приема, поскольку снижать дозу до 400 мг/сут нельзя. При приеме препарата 2 раза в сутки (400 мг и 200 мг) C_{\max} снижается, что, в свою очередь, приводит к уменьшению токсичности.

Уменьшить выраженность побочных эффектов со стороны ЦНС помогает лоразепам, при панических приступах и ночных кошмарах можно назначить галоперидол, однако из-за побочных эффектов и риска возникновения зависимости (лоразепам) оба эти препарата следует назначать только при тяжелых нарушениях.

Кроме того, побочные эффекты со стороны ЦНС может вызывать этравирин (Madrugа, 2007), хотя намного реже и менее интенсивные. Если расстройства ЦНС после разделения суточной дозы эфавиренза на 2 приема сохраняются более 6 недель, следует заменить эфавиренз на другой препарат, например невирапин, либо полностью заменить схему АРТ.

Абакавир/ЗТС. В редких случаях ламивудин и абакавир вызывают или усиливают депрессию, бессонницу и даже психоз. При обследовании пациентов, предъявляющих жалобы на расстройства ЦНС, эти препараты следует рассматривать в числе других возможных причин (Foster, 2004).

Периферическая полинейропатия

Периферическую полинейропатию вызывают в основном НИОТ, которые больше не назначаются в составе схем первого и второго ряда в большинстве стран Запада, однако продолжают широко использоваться в Африке и Азии — диданозин, ставудин и зидовудин. При приеме других НИОТ (абакавира, тенофовира, эмтрицитабина и ламивудина) периферическая полинейропатия обычно не развивается. Поскольку эти препараты продолжают широко применяться во многих странах Африки и Азии, в книге было оставлено краткое описание симптомов и возможностей для паллиативной помощи.

Периферическая полинейропатия обычно проявляется дистальными симметричными сенсорно-моторными нарушениями. Пациенты жалуются на парестезии и боль (покалывание) в кистях и стопах, дизестезию в околоротовой области. Симптомы обычно появляются через несколько месяцев лечения и постепенно нарастают. Полинейропатия бывает проявлением и самой ВИЧ-инфекции, однако лекарственная форма развивается намного раньше и быстрее. Пациентов следует предупреждать, что при появлении признаков нейропатии им нужно как можно быстрее обратиться к лечащему врачу. Необходимо стремиться устранять дополнительные факторы риска развития полинейропатии: дефицит витамина В₁₂, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, нарушение питания и прием других нейротоксичных препаратов (например, изониазида). Во всяком случае, нуклеозидные аналоги диданозин и ставудин были исключены из числа препаратов первого ряда (зальцитабин больше не производится). По возможности, их также не следует назначать в составе схем резервной терапии. Во многих случаях состояние улучшается уже в первые два месяца после отмены вызвавшего полинейропатию препарата, но в некоторых случаях после отмены препарата симптоматика поначалу даже нарастает. Развившиеся нарушения не всегда обратимы. Поскольку лечить периферическую полинейропатию сложно и специфического лечения нет, очень важно, чтобы врач вовремя заметил появившиеся нарушения и без промедления заменил схему терапии. Вызвавший нейропатию препарат следует отменить.

Для выявления периферической полинейропатии есть очень простая методика — проверка вибрационной чувствительности с помощью камертона. Камертон со шкалой по Ридель-Сейферу (Rydel-Seiffer) с частотой колебаний 64 Гц ставят на костные выступы (дистальная фаланга большого пальца стопы, медиальная или латеральная лодыжка) обеих ног. Пациента просят сообщать, когда возникает и когда исчезает ощущение вибрации. Когда интенсивность вибрации начинает снижаться, два треугольника на шкале камертона сближаются. В момент, когда ощущение вибрации исчезает, на шкале в месте пересечения треугольников считают значение, которое соответствует порогу чувствительности пациента к вибрации. Таким образом, вибрационную чувствительность можно оценить количественно и сравнить с результатами других исследований. С помощью этого простого метода легко выявить первые признаки полинейропатии в самом начале развития заболевания.

Помимо симптоматического лечения (метамизол, парацетамол, карбамазепин, amitриптилин, габапентин, наркотические анальгетики), применяются также иглоукалывание и чрескожная стимуляция нервов (с переменным успехом). Ускорить выздоровление помогают витамины группы В. Необходимо избегать тесной обуви и длительного пребывания на ногах. Облегчить боль помогает прохладный душ перед сном. Для лечения диабетической полинейропатии одобрен уридинтрифосфат (Келтикан®), однако сведений о его эффективности недостаточно. Разумеется, данных о его использовании при ВИЧ-нейропатии пока нет. Уридин упоминается в главе 9 «Токсическое действие НИОТ на митохондрии».

Изменения показателей клинического анализа крови

Анемия

Некоторые антитретровирусные препараты (в первую очередь зидовудин) угнетают кроветворение, особенно эритропоэз, и вызывают анемию (de Jesus, 2004). Чаще всего эти побочные эффекты развиваются у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и предшествующим угнетением кроветворения на фоне химиотерапии или препаратов, оказывающих токсическое действие на костный мозг, к которым относятся, в частности, котримоксазол, пириметамин, амфотерицин В, рибавирин, интерферон, другие антитретровирусные препараты.

Анемия развивается у 5–10% пациентов, принимающих зидовудин, обычно в первые 3 месяца лечения, но иногда возникает и через несколько лет от начала приема препарата (Сагг, 2001). При тяжелой анемии зидовудин отменяют; при необходимости выполняют переливание крови. При лечении зидовудином всегда (даже в отсутствие анемии) увеличивается средний объем эритроцита (MCV), поэтому на основании изменений этого показателя можно судить о степени соблюдения режима лечения. У пациентов с анемией в некоторых случаях целесообразно заменить Комбивир® на отдельные препараты Ретровир® и Эпивир®, поскольку доза зидовудина в Ретровире® меньше, чем в Комбивире® (250 и 300 мг соответственно). Поскольку в настоящее время существует множество альтернативных препаратов, которыми можно заменить этот миелотоксичный препарат третьего ряда, мы не считаем нужным назначать дорогостоящие препараты для лечения анемии, такие, как эритропоэтин.

Лейкопения

ВИЧ-инфекция сама по себе может вызывать панцитопению. Поэтому очень низкое количество лимфоцитов CD4 иногда бывает следствием тяжелой лейкопении. В этом случае процентное содержание лимфоцитов CD4 и соотношение CD4/CD8 остаются нормальными.

Из-за вызванной антиретровирусными препаратами нейтропении может оказаться, что, несмотря на хороший вирусологический ответ, количество лимфоцитов CD4 остается низким после первоначального прироста. В таких случаях следует назначить менее токсичные для кроветворения препараты, такие как ставудин, ламивудин, большинство ИП и любые ННИОТ. Зидовудин назначать не следует. Лейкопению могут вызывать также абакавир и тенофовир.

Аллергические реакции

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, часто развиваются аллергические реакции. Их вызывают все ННИОТ, а также НИОТ абакавир (см. ниже) и ингибиторы протеазы фосампренавир, типранавир и атазанавир. Поскольку фосампренавир, типранавир и дарунавир относятся к сульфаниламидам, пациентам с аллергией на сульфаниламидные препараты их следует назначать с осторожностью. В ситуации, когда возможности лечения ограничены, пациентам с аллергическими реакциями в анамнезе можно провести курс специфической десенсибилизации для фосампренавира или дарунавира (Marcos Bravo, 2009). На фоне приема атазанавира у 6% пациентов развивается макулярная или макулопапулезная сыпь, как правило, легкой степени тяжести, которая не требует отмены препарата (Ouagari, 2006).

ННИОТ

Невирапин (NVP) вызывает легкую сыпь у 15–20% пациентов, из которых 5–10% прекращают лечение. Реже сыпь возникает на фоне приема эфавиренза и этравирина, при этом только 2% пациентов прекращают принимать препарат из-за сыпи (Сагг, 2001). Среди пациентов, получавших этравирин, были зарегистрированы случаи смерти от токсического эпидермального некролиза, а также реакции гиперчувствительности, иногда в сочетании с проявлениями печеночной недостаточности. При появлении тяжелого поражения кожи или симптомов реакции гиперчувствительности этравирин следует немедленно отменить.

ННИОТ вызывают обратимую системную аллергическую реакцию, для которой характерны красная макулопапулезная сливная зудящая сыпь, преимущественно на туловище и руках. Иногда появлению сыпи предшествует лихорадка. В дальнейшем появляются миалгия (иногда тяжелая), общая слабость и язвы на слизистых оболочках. Обычно аллергическая реакция проявляется на второй-третьей неделе лечения. У женщин аллергические реакции развиваются чаще и протекают тяжелее (Bersoff-Matcha, 2001). Если симптомы появляются после восьмой недели лечения, их причиной, скорее всего, служат другие препараты. Тяжелые реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и безжелтушный гепатит, встречаются редко.

При поражении слизистых оболочек, появлении пузырей, отслойке эпидермиса, нарушении функции печени (повышении активности трансаминаз более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) или повышении температуры тела более 39°C, препарат нужно немедленно отменить.

У пациентов с сыпью, предположительно вызванной невирапином, следует исключить сопутствующую гепатотоксичность и печеночную недостаточность; для этого определяют биохими-

ческие показатели функции печени. Если на фоне сыпи обнаруживается повышение активности АСТ или АЛТ, следует отменить невирапин и в дальнейшем его прием не возобновлять.

Примерно в половине случаев аллергия на ННИОТ проходит при продолжении лечения. Могут помочь антигистаминные средства. Применение глюкокортикостероидов или антигистаминных препаратов для профилактики развития аллергической реакции на невирапин неэффективно; более того, в некоторых исследованиях сыпь при этом возникала даже чаще (Montaner, 2003; The Grupo Estudio, 2004). Если какой-либо препарат вызвал тяжелую аллергическую реакцию, его отменяют и в дальнейшем его прием никогда не возобновляют.

Реакция гиперчувствительности на абакавир

Абакавир вызывает реакцию гиперчувствительности (РГЧ), которая, если не будет своевременно распознана, может привести к смерти. Она возникает примерно у 4–8% белых пациентов (Hughes, 2008). РГЧ развиваются чаще у пациентов, принимающих препараты один раз в сутки, у пациентов, ранее не получавших АРТ, у пациентов с аллергией на невирапин, а также при острой ВИЧ-инфекции. Более чем в 90% случаев РГЧ развивается через 8 дней приема препарата (медиана), в течение первых 6 недель. Обнаружена достоверная связь между развитием реакции гиперчувствительности на абакавир и наличием аллеля HLA-B*5701, который обнаруживается приблизительно у 6% белых людей. В проспективном исследовании PREDICT, включившем 1956 пациентов из 19 стран, было показано, что скрининговое типирование на аллель HLA-B*5701 снижает риск развития реакции гиперчувствительности на абакавир (Mallal, 2008). Поэтому было рекомендовано включить скрининговое типирование на HLA-B*5701 в повседневную клиническую практику и проводить его всем пациентам, которым может потребоваться лечение абакавиром (Phillips 2009). Тем не менее, пациентов с отрицательным результатом типирования на HLA-B*5701 необходимо предупреждать о возможности развития РГЧ, поскольку в клинической практике были зарегистрированы редкие случаи РГЧ у таких пациентов.

В отличие от кожных реакций на невирапин и эфавиренз, сыпь при РГЧ на абакавир обычно не сливная, а у 30% пациентов ее нет вообще. В 80% случаев появляется лихорадка. Характерны общее недомогание, которое усиливается день ото дня, а также желудочно-кишечные нарушения — тошнота, рвота, диарея и боль в животе. Боль в горле, одышка, кашель и другие симптомы со стороны дыхательной системы появляются редко. Возможны изменения показателей клинического анализа крови, повышение уровня креатинина и активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и ЛДГ. Эозинофилия не характерна. Был описан один случай развития синдрома Стивенса—Джонсона (Bossi, 2002).

Одновременно начинать лечение абакавиром и ННИОТ нежелательно, поскольку трудно отличить аллергическую реакцию на ННИОТ от реакции гиперчувствительности на абакавир. Если абакавир входит в начальную схему лечения и у пациента развивается гриппоподобный синдром, трудно отличить реакцию гиперчувствительности от синдрома восстановления иммунной системы, поскольку диагноз РГЧ на абакавир ставится по клинической картине. Нередко трудности представляет дифференциальный диагноз с острой инфекцией. В пользу РГЧ свидетельствуют появление симптомов в первые 6 недель лечения, ухудшение состояния с приемом каждой последующей дозы препарата и желудочно-кишечные нарушения. При своевременной отмене абакавира все симптомы РГЧ полностью проходят за несколько дней. Если РГЧ не будет вовремя распознана, возможен летальный исход. После отмены абакавира в некоторых случаях требуются инфузионная терапия и (возможно) глюкокортикостероиды.

Если диагноз РГЧ вызывает сомнения и прием абакавира продолжается, пациента нужно ежедневно осматривать или опрашивать по телефону, чтобы иметь возможность оказания немедленной помощи в случае клинического ухудшения. После установления диагноза РГЧ и отмены абакавира возобновление приема абакавира может привести к смерти и абсолютно противопоказано. Если диагноз РГЧ вызывает сомнения, но прием абакавира был прерван, можно возобновить прием абакавира в условиях стационара. Необходимо помнить, что после возобновления приема абакавира РГЧ может развиваться впервые даже у тех пациентов, у которых раньше не было симптомов РГЧ на абакавир.

Перед началом приема абакавира пациента следует предупредить о риске РГЧ и подробно рассказать о ее симптомах; о проведенной беседе следует сделать запись в медицинской карте. Пациент должен знать, к кому он может обратиться в случае появления этих симптомов, в том числе в выходные и ночью. При этом очень важно, чтобы пациенты не бросали прием абакавира без необходимости.

Лактацидоз

В отличие от бессимптомного повышения уровня лактата в крови, которое наблюдается у 15–35% пациентов, получающих НИОТ (Carr, 2001; Hocqueloux, 2003), лактацидоз — хотя и редкое, но угрожающее жизни состояние. Клинические симптомы, патогенез и лечение описаны в главе 9 «Токсическое действие НИОТ на митохондрии».

Чаще лактацидоз развивается при лечении ставудином и диданозином, реже — зидовудином, абакавиром и ламивудином. Факторы риска: ожирение, женский пол, беременность, лечение рибавирином или гидроксимочевинной, сниженный клиренс креатинина и низкое минимальное количество лимфоцитов CD4 (надир) (Bonnet, 2003; Butt, 2003; Wohl, 2006). Если необходимо лечение рибавирином, диданозин следует заменить другим препаратом.

Симптомы лактацидоза — общая слабость, тошнота, рвота, боль в животе, потеря веса и одышка — неспецифичны, могут развиваться остро или постепенно. В крови обнаруживают повышенный уровень лактата с признаками метаболического ацидоза или без них (кровь берут без наложения жгута в охлажденную пробирку с фторидом натрия и оксалатом калия и помещают на лед; уровень лактата определяют в течение 4 часов от момента забора крови). Возможно увеличение анионного интервала и активности КФК, ЛДГ, липазы, амилазы и γ -глутамилтрансферазы; уровень бикарбоната в сыворотке может быть снижен. На УЗИ и КТ брюшной полости обнаруживаются признаки жировой дистрофии печени.

Тяжелый лактацидоз может развиваться внезапно, без предшествовавшего симптоматического повышения уровня лактата в крови. Поэтому регулярно определять уровень лактата не имеет смысла, поскольку его повышение не имеет прогностической ценности и может стать причиной ненужных изменений схемы АРТ (Brinkman, 2000; Vrouenraets, 2002). И наоборот, если пациент жалуется на слабость, быструю потерю массы тела, желудочно-кишечные расстройства, тошноту, рвоту, внезапно возникшую одышку, то уровень лактата необходимо определить немедленно. Следить за уровнем лактата следует у беременных, получающих НИОТ, и у пациентов, которые возобновили прием НИОТ после перерыва из-за лактацидоза (Carr, 2003).

Асептический некроз

Бессимптомный асептический некроз развивается примерно у 4,4% ВИЧ-инфицированных, т. е. значительно чаще, чем среди населения в целом (Lawson-Ayauin, 2005). Гипотеза о наличии связи между асептическим некрозом и приемом ингибиторов протеазы не подтвердилась (Loiseau-Peres, 2002). Факторы риска асептического некроза — злоупотребление алкоголем, гиперлипидемия, прием глюкокортикостероидов, повышенная свертываемость крови, гемоглобинопатии, травма, курение, хронический панкреатит. На риск развития асептического некроза не влияет ни вирусная нагрузка, ни иммунологические показатели (Mundy, 2003).

Чаще всего асептический некроз развивается в головке бедренной кости, реже — в головке плечевой кости. Сначала появляются жалобы на боль в пораженном суставе при нагрузке, в дальнейшем состояние сустава постепенно ухудшается с усилением симптомов. Иногда болезнь сначала никак не проявляется, а потом внезапно возникает сильная боль в суставе с ограничением его подвижности. При некрозе головки бедренной кости возникает боль в тазобедренном суставе или паху, которая может иррадиировать в колено.

Всех пациентов, получающих АРТ, и особенно тех, у кого есть дополнительные факторы риска (прием глюкокортикостероидов), после появления первых жалоб на боли в тазобедренном суставе или бедре следует тщательно обследовать. Даже при умеренной боли в кости или суставе следует, не откладывая, выполнить МРТ, поскольку это более чувствительный метод по сравнению с рентгенографией. Ранняя диагностика и лечение могут уберечь пациента от боли, обездвиживания и хирургического вмешательства.

При подтверждении диагноза пациента как можно скорее направляют на консультацию к хирургу-ортопеду. Для уменьшения болевого синдрома и сохранения кости и сустава существуют разные методы лечения, которые применяют в зависимости от стадии заболевания, локализации и тяжести поражения. На ранних стадиях бывает достаточно ограничения нагрузки на конечность с помощью костылей. С успехом применяется хирургическая декомпрессия: в головке или шейке бедренной кости просверливается несколько отверстий, через которые прорастают новые сосуды, в результате чего снижается давление внутри кости. На более поздних стадиях шансы на успех лечения тем меньше, чем больше площадь некроза. При применении остеотомии пациент будет обездвижен в течение длительного времени, что является существенным недостатком этого метода. В тяжелых случаях приходится прибегать к полному эндопротезированию сустава.

Необходимо выявить и устранить факторы риска, в частности, по возможности отменить глюкокортикостероиды. Данных в пользу изменения схемы АРТ с исключением из нее ингибиторов протеазы, недостаточно (Mundy, 2003). Рекомендуются физиотерапия. Для купирования болевого синдрома наиболее предпочтительны нестероидные противовоспалительные средства (например, ибупрофен).

Остеопения

У ВИЧ-инфицированных плотность костной ткани ниже, чем у не инфицированных ВИЧ (Loiseau-Peres 2002). Плотность костной ткани оценивают по уровню поглощения рентгеновских лучей костной тканью (например, с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, ДЭРА). Результат выражают в стандартных отклонениях (СО) от среднего значения плотности костной ткани у молодых здоровых лиц (Т-критерий). Критерием остеопении служит снижение плотности костной ткани на 1–2,5 СО (Т-критерий от –1 до –2,5) по сравнению с опорным значением для молодых взрослых; если же плотность костной ткани на 2,5 или более СО ниже, чем опорное значение для молодых взрослых, то устанавливается диагноз остеопороза.

Помимо ВИЧ-инфекции, в патогенезе остеопении играют роль такие факторы, как нарушение питания, уменьшение объема жировой ткани, лечение глюкокортикостероидами, гипогонадизм, длительный постельный режим, а также прием ингибиторов протеазы и НИОТ. Остеопения и остеопороз часто протекают бессимптомно. Остеопороз чаще поражает позвонки, кости предплечья и бедренные кости.

Всем больным СПИДом показаны следующие исследования: рентгенография поясничного отдела позвоночника в стандартных переднезадней и боковой проекциях, определение плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника и бедренных костей (с помощью ДЭРА), биохимический анализ крови с определением уровней кальция и фосфатов и активности щелочной фосфатазы. При остеопении назначают витамин D в дозе 1000 МЕ/сут и богатую кальцием диету (или препараты кальция в таблетках в дозе 1200 мг/сут). Пациентам рекомендуют физические упражнения и полный отказ от курения и алкоголя. При остеопорозе можно дополнительно назначить бисфосфонаты (например, алендронат в дозе 70 мг в неделю) (Mc Comsey 2007, Huang 2009). Таблетки алендроната следует принимать натощак за 30 минут до завтрака, и в течение 30 минут после приема нельзя принимать горизонтальное положение. В этот день не следует принимать препараты кальция. Нельзя принимать антиретровирусные препараты и препараты кальция в одно и то же время; необходимо соблюдать определенный интервал между приемами этих препаратов. Тестостерон угнетает действие остеокластов, поэтому рекомендуется лечить гипогонадизм. Необходимо отказаться от употребления алкоголя и курения; дозированные регулярные физические нагрузки являются неотъемлемой частью лечения.

Учащение кровотечений у больных гемофилией

У ВИЧ-инфицированных, страдающих гемофилией А или В, через несколько недель после начала приема ингибиторов протеазы возможно учащение спонтанных кровоизлияний в суставы и мягкие ткани. Сообщалось о редких случаях внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений. Причины таких осложнений неизвестны.

Побочные эффекты отдельных препаратов

Энфувиртид (Т-20)

Типичный побочный эффект энфувиртида — реакция в месте инъекции препарата. В местах инъекций появляются краснота, уплотнение, узелки, зуд, экхимозы, боль и неприятные ощущения. Хотя эта реакция возникает практически у всех больных, обычно она протекает легко и редко служит поводом для отмены препарата — из-за нее лечение прекращают только 3–7% больных (Lazzarin, 2003). Врач и пациент должны правильно делать инъекции и уметь справиться с реакциями в месте введения препарата. Правильная техника выполнения инъекций (см. таблицу 7.2) — наиболее эффективный способ уменьшения частоты и тяжести местных реакций, а также их осложнений, включая инфекции. Правильное лечение помогает уменьшить выраженность местных реакций (Clotet, 2004; Vuhk, 2004). Для пациентов, у которых на фоне лечения энфувиртидом возникает кожная сыпь (редко), разработан протокол десенсибилизации (Shahar, 2005). Другой побочный эффект, выявленный в исследовании TORO у пациентов, получавших энфувиртид в течение 48 недель — учащение бактериальных пневмоний (Clotet, 2004; Tashima, 2003).

Таблица 7.2. Методы профилактики и лечения местных реакций на энфувиртид и других побочных эффектов, связанных с введением препарата (Clotet, 2004)

Правильная техника инъекции

- Раствор для инъекции должен быть комнатной температуры.
- Иглу следует вводить под углом 45–90 градусов в зависимости от телосложения больного, чтобы избежать введения препарата в мышцу.
- Препарат следует вводить медленно.
- Соблюдать меры асептики (мыть руки, использовать перчатки, протирать место инъекции и крышку флакона спиртом, не касаться иглы).
- Предварительно прощупать место для инъекции и убедиться в том, что там нет подкожных уплотнений (узлов). Стараться не вводить препарат в места прошлых инъекций.
- Не вводить препарат в красные или уплотненные участки кожи.
- Не делать инъекций в области пояса.
- Чередовать области инъекций (живот, бедра, плечи), никогда не делать две инъекции в одну и ту же область подряд.
- После введения препарата осторожно помассировать место инъекции.

Лечение местной реакции

1. Боль в месте инъекции
 - Местный анестетик (например, гель с лидокаином).
 - Анальгетики внутрь перед инъекцией (например, ибупрофен или метамизол).
 - Добиться онемения будущего места инъекции, приложив лед.
2. Зуд
 - Антигистаминные средства внутрь.
 - Смягчающие кремы или лосьоны (не содержащие алкоголя и отдушек).

Пациенты, получающие энфувиртид и собирающиеся в поездку в другие страны, должны быть готовы к вопросам о веществе для инъекций. Для того чтобы избежать неприятных ситуаций, пациенту лучше иметь при себе медицинскую справку о том, что он получает лечение препаратом для инъекций.

Литература

- Aarnoutse RE, Wasmuth JC, Faetkenheuer G, et al. Administration of indinavir and low-dose ritonavir (800/100 mg twice daily) with food reduces nephrotoxic peak plasma levels of indinavir. *Antivir Ther* 2003; 8:309-14.
- Antoniou T, Raboud J, Chirhin S, et al. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *HIV Med.* 2005; 6:284-90.
- Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18:960-3.
- Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S49-55.
- Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *CID* 2001;32:124-9.
- Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006, 38:33-8.
- Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1324-8.
- Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:902.

- Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15:795-7.
- Bushen OY, Davenport JA, Bezerra Lima A, et al. Diarrhea and reduced levels of antiretroviral drugs: improvement with glutamine or alanyl-glutamine in a randomized controlled trial in Northeast Brazil. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1764-70
- Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* 2003; 13:344-8.
- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2001; 356:1423-30.
- Carr A, Morey A, Mallon P, et al. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia. *Lancet* 2001; 357:1412-4.
- Carr A. Lactic acidemia in infection with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S96-S100.
- Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, et al. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS* 2007; 21:1215-8.
- Chan-Tack KM, Struble KA, Birnkrant DB. Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Event Reporting System. *AIDS Patient Care STDS*. 2008; 11:843-50.
- Chubineh S, McGowan J. Nausea and vomiting in HIV: a symptom review. *Int J STD AIDS* 2008; 11:723-8.
- Clark SJ, Creighton S, Portmann B, et al. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. *J Hepatol* 2002; 36:295-301.
- Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *AIDS* 2004; 18:1137-1146.
- Collin F, Chene G, Retout S, et al. Indinavir trough concentration as a determinant of early nephrolithiasis in HIV-1-infected adults. *Ther Drug Monit* 2007; 29:164-70.
- Crane HM, Kestenbaum B, Harrington RD et al. Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. *AIDS* 2007; 21:1431-1439.
- D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS* 2000; 14:499-507.
- De Jesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1038-46.
- De Lazzari E, León A, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008; 9:221-6.
- Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1559-68.
- Foster R, Taylor C, Everall IP. More on abacavir-induced neuropsychiatric reactions. *AIDS* 2004; 18:2449.
- Gallant J, Parish M, Keruly J, et al. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Inf Dis* 2005; 40:1194-8.
- Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naive patients. *AIDS* 2008; 22:2155-63.
- Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*. 2009 Aug 19.
- Goicoechea M, Liu S, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus NNRTI-based therapy. *J Infect Dis* 2008; 1:102-8.
- Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, et al. Efficacy and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. *Infection* 2009;37:250-5.
- Gutierrez S, Guillemi S, Jahnke N et al. Tenofovir-based rescue therapy for advanced liver disease in 6 patients coinfecting with HIV and hepatitis B virus and receiving lamivudine. *Clin Infect Dis* 2008; 46:e28-e30.
- Haas DW, Heather JR, Richard BK, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18:2391-2400.
- Hansen AB, Mathiesen S, Gerstoft J. Severe metabolic acidosis and renal failure in an HIV-1 patient receiving tenofovir. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:389-92.
- Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, et al. Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce neflinavir (NFV)- or LPV/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2004; 3:121-9.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006; 9534:466-75
- Hocqueloux L, Alberti C, Feugeas JP, et al. Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactataemia in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2003; 4:18-23.
- Huang J, Meixner L, Fernandez S, et al. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *AIDS* 2009; 23:51-7.
- Hughes CA, Fois MM, Dewhurst N, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008; 3:387-96.
- Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18:1074-6.
- Izzedine H and Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS* 2007; 21:409-421.
- Jackson JB, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003; 362:859-68.
- Johnson LB, Saravolatz LD. Etravirine, a next-generation nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009;48:1123-8.
- Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23:1689-1699.
- Kohli-Pamrani A, Huynh P, Lobo F. Amprenavir-induced maculopapular exanthem followed by desensitization in a patient with late-stage human immunodeficiency virus. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:620-3.
- Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicity of nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:173-182.
- Lattuada E, Lanzafame M, Carolo G et al. Does tenofovir increase efavirenz hepatotoxicity? *AIDS* 2008; 22:995.
- Lawson-Ayayin S, Bonnet F, Bernardin E, et al. Avascular necrosis in HIV-Infected patients: A case-control study from the Aquitaine Cohort, 1997-2002, France. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1188-93.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348:2186-95.
- Loiseau-Peres S, Delaunay C, Poupon S, et al. Osteopenia in patients infected by the HIV. A case control study. *Joint Bone Spine* 2002; 69:482-5.
- Madrugá JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in Duet-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 9581:29-38.
- Mallolas J. Nevirapine-associated hepatotoxicity in virologically suppressed patients—role of gender and CD4+ cell counts. *AIDS Rev* 2006; 8:238-9.

- Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA B5701 Screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568-79.
- Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009;13:1-9.
- Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS* 2006; 14;20:2233-6.
- Marcos Bravo MC, Ocampo Hermida A, Martinez Vilela J et al. Hypersensitivity reaction to darunavir and desensitization protocol. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:250-1.
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15:71-75.
- McComsey GA, Kendall MA, Tebas P et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 2007, 21:2473-2482.
- McKoy JM, Bennett CL, Scheetz MH, et al. Hepatotoxicity associated with long- versus short-course HIV-prophylactic nevirapine use: a systematic review and meta-analysis from the Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project. *Drug Saf* 2009; 32:147-58.
- Miller KD, Masur H, Jones ED, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137:17-25.
- Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J AIDS* 2003; 33:41-6.
- Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S101-5.
- Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:167-72.
- Moyle G, Fletcher C, Brown H, et al. Changes in sleep quality and brain wave patterns following initiation of an efavirenz-containing triple antiretroviral regimen. *HIV Med* 2006, 7:243-7.
- Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21:1273-81.
- Nolan D, Reiss P, Mallal S. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection: a review of selected topics. *Expert Opin. Drug Saf* 2005; 4(2)
- Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005, 28:53-66.
- Ouagari Z, Tubiana R, Mohand HA, et al. Skin rash associated with atazanavir: report of three cases. *AIDS* 2006, 20:1207-8.
- Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther* 2009;13:1-9.
- Pineda JA, Santos J, Rivero A, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 4:925-32.
- Rachlis A, Clotet B, Baxter J et al. Safety, tolerability and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER1 and 3. *HIV Clin Trials* 2007; 4:213-220.
- Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med* 2004; 117:282-4.
- Roling J, Schmid H, Fischereder M, et al. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1488-95.
- Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with AIDS: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 37:e174-6.
- Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected Subjects. *J Infect Dis* 2005; 191 :825-829.
- Saumoy M, Vidal F, Peraire J, et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 2004; 18:1741-2.
- Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW et al. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 1;43:320-3.
- Shahar E, Moar C, Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hypersensitivity reaction. *AIDS* 2005; 19:451.
- Smith DE, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials* 2006.;7:34-8.
- Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008, 22:1-13.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated Nevirapine or Efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of Hepatitis C and B Infection. *Hepatology* 2002; 35:182-9.
- Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S90-7.
- Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18:2277-84.
- Tashima KT, Carpenter CC. Fusion inhibition-a major but costly step forward in the treatment of HIV-1. *N Engl J Med* 2003; 348:2249-50.
- The Grupo Estudio Syndrome Immunodeficiencias Adquirida 26/02 Study Group. Failure of cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: A double-blind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. *J AIDS* 2004; 37:1276-1281.
- Torti C, Costarelli S, De Silvestri A, et al. Analysis of severe hepatic events associated with nevirapine-containing regimens: CD4+ T-cell count and gender in hepatitis C seropositive and seronegative patients. *Drug Saf* 2007, 30:1161-9.
- Torti C, Lapadula G, Antinori A et al. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER Cohorts. *Infection* 2009; 37:244-9
- Turner MJ, Angel JB, Woodend K. The efficacy of calcium carbonate in the treatment of protease inhibitor-induced persistent diarrhea in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2004; 5:19-2
- Van den Bout - van den Beukel CJ, Bosch ME, Burger D, et al. Toxic lopinavir concentrations in an HIV-1 infected patient taking herbal medications. *AIDS* 2008; 22:1243-4.
- Vrouenraets SM, Treskes M, Regez RM, et al. Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment. *Antivir Ther* 2002; 7:239-44.
- Wasmoth JC, Lambertz I, Voigt E, et al. Maintenance of indinavir by dose adjustment in HIV-1-infected patients with indinavir-related toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:901-8.
- Wohl DA, McComsey G, Tebas P, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006, 43:645-53.
- Wyen C, Hendra H, Vogel M et al. Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2008, 61:914-8.
- Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J et al. Determinants of discontinuation of initials highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med.* 2006;7:156-62.

8. Липодистрофический синдром

Джордж Беренс, Райнхольд Шмидт

Общие сведения

Липодистрофический синдром при ВИЧ-инфекции включает метаболические осложнения и нарушение распределения жировой клетчатки. Среди побочных эффектов антиретровирусной терапии липодистрофический синдром занимает особое место. Метаболические нарушения существенно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, согласно данным ряда исследований, изменение телосложения ухудшает качество жизни пациентов и приводит к ухудшению соблюдения режима терапии. Несмотря на клиническую важность липодистрофического синдрома, влияющего на тактику ведения ВИЧ-инфицированных пациентов, его патогенез, профилактика, диагностика и лечение изучены явно недостаточно. Данные о патогенезе, накопленные на сегодняшний день, указывают на его сложность: свой вклад вносят и ВИЧ-инфекция, и ее лечение, и особенности организма пациента. Отсутствие четкого диагностического определения липодистрофического синдрома отражает непостоянство его клинических проявлений, усложняет диагностику и не позволяет сравнивать результаты разных клинических исследований. Успехи в лечении и профилактике этого синдрома пока более чем скромны. Наиболее эффективная рекомендация состоит в исключении из АРТ аналогов тимидина, что позволяет сохранить подкожную жировую клетчатку на конечностях. Рекомендации обычно включают соблюдение диеты, изменение образа жизни с повышением физической активности, смену антиретровирусных препаратов (ингибиторов протеазы на ННИОТ или ставудина на зидовудин или абакавир) и, в качестве последнего средства — метаболически активные препараты. Далее будут рассмотрены патогенез, диагностика и лечение липодистрофического синдрома.

Клиническая картина

Изначально термином «липодистрофия» называли местную или генерализованную атрофию подкожной жировой клетчатки. Не связанные с ВИЧ-инфекцией формы липодистрофии (например, врожденная генерализованная и семейная парциальная липодистрофии) встречаются очень редко. Для этих форм характерны множественные метаболические нарушения, плохо поддающиеся лечению. В контексте ВИЧ-инфекции «липодистрофическим синдромом» первоначально стали называть патологическое распределение жировых отложений в сочетании с метаболическими нарушениями у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ингибиторы протеазы (Сагг, 1998). Уже прошло много лет с тех пор, когда он был впервые описан, однако до сих пор единые диагностические критерии липодистрофического синдрома у ВИЧ-инфицированных не разработаны. По этой причине диагноз липодистрофии в клинической практике основывается на индивидуальном представлении конкретного врача об этом синдроме, а не на четких диагностических критериях. Наконец, перераспределение жировой клетчатки — это динамический процесс, проявления и выраженность которого меняются со временем. В большинстве случаев диагноз периферической липоатрофии ставится уже при значительной потере подкожной жировой клетчатки (около 30%).

Липодистрофический синдром при ВИЧ-инфекции включает как клинические, так и метаболические нарушения. Наиболее заметный клинический симптом — исчезновение подкожной жировой клетчатки (липоатрофия) на лице (вокруг глаз, на висках), конечностях и ягодицах. Проспективные исследования показали, что увеличение жировой клетчатки на конечностях в первые месяцы антиретровирусной терапии сменяется ее постепенной утратой в последующие годы (Mallon, 2003). Атрофия жировой ткани на лице и конечностях может сочетаться с накоплением висцерального жира, при этом возможны легкие желудочно-кишечные нарушения. Количество жировой ткани на туловище увеличивается в начале лечения, а затем не меняется (Mallon, 2003). Висцеральное ожирение как единственное проявление патологического перераспределения жировой ткани при ВИЧ-инфекции встречается редко. Отложение жировой клетчатки возможно также на задней поверхности шеи («горб буйвола» или «бычий горб»), в

мышцах и печени. ВИЧ-инфицированные женщины могут жаловаться на болезненное увеличение молочных желез, обусловленное развитием липодистрофического синдрома. Пока неясно, является ли проявлением липодистрофического синдрома гинекомастия у ВИЧ-инфицированных мужчин. Накапливается все больше данных о том, что у основных клинических проявлений липодистрофического синдрома — липоатрофии, ожирения туловища и их сочетания — разные патогенетические механизмы.

По оценкам на основе данных популяционных исследований распространенность липодистрофического синдрома составляет 30–50%. По данным одного проспективного исследования, через 18 месяцев от начала терапии распространенность этого осложнения составила 17%; однако следует ожидать, что применение современных комбинаций АРТ приведет к снижению частоты возникновения липодистрофии. Липодистрофия, а в особенности липоатрофия, наиболее часто развивается у пациентов, которые получают схемы АРТ, содержащие аналоги нуклеозидов и ингибиторы протеазы. Тем не менее, патологическое перераспределение жира может наблюдаться при приеме почти всех комбинаций антиретровирусных препаратов. Риск развития липодистрофического синдрома повышается с увеличением продолжительности лечения, возраста пациента и степени иммунодефицита. Дети болеют наравне со взрослыми: перераспределение жировой ткани у них становится заметным вскоре после начала антиретровирусной терапии или перехода на новую схему АРТ. Отмечается значительная вариабельность отдельных клинических проявлений липодистрофического синдрома у разных больных. Из аналогов нуклеозидов чаще всего липоатрофию вызывает ставудин, особенно если он сочетается с диданозином. У пациентов, ранее не получавших АРТ, тенофовир в сочетании с ламивудином и эфавирензом вызывает меньшую атрофию жировой ткани на ногах, чем ставудин в той же комбинации (Gallant, 2004).

Очень часто описанным выше изменениям внешности сопутствует комплекс метаболических нарушений. К ним относятся периферическая и печеночная инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Нередко эти метаболические нарушения появляются и нарастают до того, как становится заметным перераспределение жировой ткани. Частота инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе в разных публикациях составляет от 20 до 50%, в зависимости от дизайна исследования и методов измерения. Сахарный диабет развивается реже — в 1–6% случаев. У пациентов с липодистрофией отмечается самая высокая частота метаболических нарушений.

Гиперлипидемия — частый побочный эффект антиретровирусной терапии, особенно при лечении схемами, включающими ингибиторы протеазы. Новые препараты, например, маравирик или ралтеграви, по-видимому, вызывают минимальные нарушения липидного обмена. Уровень ЛПВП у многих ВИЧ-инфицированных снижается уже на момент начала терапии, и антиретровирусные препараты на него не влияют. Гипертриглицеридемия, особенно у пациентов с признаками патологического перераспределения жировой клетчатки — самое распространенное нарушение липидного обмена; гипертриглицеридемия может быть изолированной или сочетаться с гиперхолестеринемией. Уровни липидов крови обычно стабилизируются через несколько недель от начала или смены схемы АРТ. Отчасти такое повышение липидов можно рассматривать как восстановление здоровья, поскольку у некоторых пациентов уровни липидов становятся такими же, какими были до сероконверсии. Гиперлипидемии могут вызывать все ингибиторы протеазы, хотя и в разной степени. Например, атазанавир, по-видимому, реже вызывает дислипидемию и инсулинорезистентность. И наоборот, ритонавир часто вызывает гипертриглицеридемию, причем ее тяжесть зависит от уровня препарата в крови. У пациентов, получающих начальную схему АРТ (первого ряда), лопинавир вызывает повышение уровня общего холестерина в среднем на 18% и повышение уровня триглицеридов в среднем на 40%.

Лекарственные дислипидемии характеризуются повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и богатых триглицеридами липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). При более глубоком исследовании изменений уровней липидов было выявлено повышение уровней аполипопротеинов В, СIII и Е. У получающих ингибиторы протеазы отмечено повышение уровня липопротеина (а). При лечении эфавирензом возможна гиперхолестеринемия легкой степени тяжести, а при лечении невирапином уровни холестерина

повышаются редко. Схемы со ставудином вызывают раннее и статистически значимое повышение уровней триглицеридов и общего холестерина. Важно отметить, что ВИЧ-инфекция сама по себе может вызывать нарушения липидного обмена. При прогрессировании ВИЧ-инфекции уровни общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП снижаются, а триглицеридов — повышаются. Гипертриглицеридемия предположительно обусловлена повышением уровней цитокинов (ФНО- α , интерферона γ) и усилением липогенеза наряду с нарушением способности к снижению постпрандиального (после приема пищи) уровня триглицеридов.

АРТ, липодистрофический синдром и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Сочетание перераспределения жировых отложений и нарушений углеводного и жирового обмена напоминает так называемый «метаболический синдром» у ВИЧ-отрицательных пациентов. Этот синдром включает ожирение туловища (центральное ожирение), инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, гиперлипидемию (повышенные уровни ЛПНП, липопротеина (а) и триглицеридов и низкий уровень ЛПВП) и повышение свертываемости крови. Если принять во внимание доказанный высокий риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне этого метаболического синдрома, все большие опасения вызывает возможный риск развития инфарктов миокарда у ВИЧ-инфицированных, связанный с антиретровирусной терапией. Эти опасения подкрепляются данными о развитии артериальной гипертензии на фоне АРТ и сопутствующих факторах риска: высокой долей курильщиков среди ВИЧ-инфицированных и повышенными уровнями тканевого активатора плазминогена (ТАП) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1) у пациентов с липодистрофией. Хотя во многих из проведенных исследований (в основном ретроспективных) не удалось продемонстрировать влияние АРТ на риск сердечно-сосудистых осложнений, последние результаты крупного международного исследования D:A:D успешно доказывают наличие повышения относительного риска инфаркта миокарда в течение первых 7 лет АРТ (Friis-Müller, 2003; El-Sadr, 2006). Частота инфарктов миокарда увеличивалась с 1,39 на 1000 пациенто-лет у пациентов, не получавших АРТ, до 2,53 на 1000 пациенто-лет у пациентов, получавших АРТ менее 1 года, и, наконец, до 6,07 на 1000 пациенто-лет у пациентов, получавших АРТ ≥ 6 лет (относительный риск по сравнению с отсутствием изучаемого фактора воздействия: 4,38, $p = 0,0001$). После исключения влияния других возможных факторов риска было установлено, что каждый год приема комбинированной АРТ увеличивает риск инфаркта миокарда в 1,17 раза. Однако следует отметить, что по данным этого же исследования, пожилой возраст, мужской пол, курение, сахарный диабет и ИБС в анамнезе сопряжены с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, чем АРТ. При последующем анализе данных этого когортного исследования было установлено, что повышение риска инфаркта миокарда в наибольшей степени связано с применением ИП и абакавира (Friis-Møller, 2007; D:A:D Study Group, 2008). Хотя у участвовавших в исследовании D:A:D пациентов общее количество и значимость факторов риска сердечно-сосудистых осложнений с течением времени увеличивались, частоту инфарктов миокарда постепенно удалось снизить путем воздействия на устранимые факторы риска. В нескольких исследованиях для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений с помощью ультразвука измеряли толщину комплекса интима-медия (ТКИМ) сонных артерий и оценивали функцию эндотелия. В некоторых из этих исследований была обнаружена связь между выявленными отклонениями (например, недостаточным расширением просвета сосуда во время пробы с реактивной гиперемией) и приемом ингибиторов протеазы или наличием дислипидемии (Currier, 2005). Любопытно, что ВИЧ-инфекция сама по себе может вызывать нарушение функции эндотелия и изменения уровней липидов в крови по про-атерогенному типу (Grunfeld, 2009). Хотя получены некоторые доказательства повышения частоты ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне АРТ, особенно при наличии в схеме абакавира (D:A:D, 2008), несомненная польза антиретровирусной терапии, которая состоит в подавлении репликации вируса, улучшении функции иммунной системы и снижении количества осложнений и смертности при ВИЧ-инфекции, служит железным аргументом в пользу ее применения в соответствии с действующими международными рекомендациями. Тем не менее, сейчас стало очевидным, что перед началом АРТ или сменой схемы терапии необходимо более тщательно оценивать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Для не инфицированных ВИЧ пациентов с похожими профилями риска сердечно-сосудистых заболеваний разработаны различные рекомендации (например, рекомендации Национальной

образовательной программы по холестерину [National Cholesterol Education Program, NCEP). Некоторые специалисты считают, что эти рекомендации применимы также к ВИЧ-инфицированным (Schambelan, 2002; Grinspoon, 2005). Согласно этим рекомендациям, общий риск сердечно-сосудистых осложнений у ВИЧ-инфицированных можно вычислить на основании данных о конкретных факторах риска с помощью Фремингемской формулы. Тем не менее, прогнозирование развития ИБС у ВИЧ-инфицированных по этой формуле, по-видимому, не точно. Индивидуальный риск возникновения ИБС в течение ближайших 10 лет в любой момент времени определяется по уровням липидов в прошлом и ожидаемым уровням в будущем (точнее они оцениваются по площади под кривой сывороточной концентрации). Однако у многих получающих АРТ ВИЧ-инфицированных кривая, отражающая 10-летнюю динамику уровней липидов, отличается от кривой «нормальной популяции» из-за частой замены терапии, которая может привести к снижению общего холестерина, повышению ЛПВП и снижению риска атеросклероза (Behrens, 2005). Таким образом, значимость такой оценки отдаленного риска ИБС у молодых больных с непостоянным уровнем липидов и меняющимися схемами терапии еще предстоит оценить, хотя, по-видимому, эта формула может помочь в выявлении пациентов с повышенным риском инфаркта миокарда.

Очевидно, что необходимы дополнительные клинические исследования, которые покажут, применимы ли эти рекомендации к ВИЧ-инфицированным, и определяют роль гиполипидемических препаратов в тактике ведения таких пациентов. Важно отметить, что на сегодняшний день получено недостаточное количество информации о взаимодействиях гиполипидемических и антиретровирусных средств. В дальнейшем сочетание первичных и лекарственных факторов риска ИБС будет привлекать все больше внимания, поскольку со снижением числа осложнений и смертности будет расти продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, а с ней и такой фактор риска ИБС, как возраст.

Патогенез

Для того чтобы разобраться в патогенезе сложных метаболических нарушений липодистрофического синдрома, лучше рассматривать его компоненты в отдельности: перераспределение жировой клетчатки, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена. Да и по сути синдром похож скорее на смесь самостоятельных — как по проявлениям, так и, возможно, по происхождению — элементов, нежели на единое целое. Результаты исследований последних лет позволили сделать два фундаментальных вывода. Во-первых, у липоатрофии и накопления жировой клетчатки разные патогенетические механизмы, возможно, в чем-то похожие. Во-вторых, антиретровирусные препараты разных групп (НИОТ, ННИОТ, ИП) и даже одной группы вызывают разные проявления липодистрофического синдрома; каждый препарат задействует свои патогенетические механизмы, при этом возможно их взаимное усиление.

НИОТ и липодистрофия

Перераспределение жировой клетчатки у пациентов, получающих только НИОТ, и у пациентов, получающих ИП, происходит по-разному. НИОТ (особенно ставудин и диданозин) вызывают в основном периферическую атрофию жировой клетчатки (на конечностях и лице), хотя в нескольких исследованиях было зарегистрировано незначительное увеличение объема висцерального жира, существенно меньшее, чем при лечении ИП. В исследовании ACTG 5142, в котором пациенты получали либо эфавиренз (+2 НИОТ), либо лопинавир (+2 НИОТ), было обнаружено, что уменьшение объема периферической жировой клетчатки на 20% значительно чаще наблюдалось у пациентов, получавших ставудин или зидовудин (Haubrich, 2009). Принимая во внимание, что при лечении НИОТ наблюдается лишь небольшое повышение уровня триглицеридов в крови, можно сделать вывод, что схемы АРТ, включающие только НИОТ, в минимальной степени влияют на липидный обмен, однако такие схемы относятся к предпочтительным для применения. Повышение после еды уровня свободных жирных кислот (СЖК) у пациентов с липодистрофией, а также данные исследований *in vitro* натолкнули на мысль о том, что НИОТ, возможно, нарушают функцию белков, связывающих жирные кислоты, которые обеспечивают захват жирных кислот клеткой и их перенос через наружную и внутреннюю мембраны.

Известно, что при длительном применении НИОТ оказывают токсическое действие на митохондрии. Клинически это проявляется жировой дистрофией печени, выраженным повышением

уровня лактата в крови и полинейропатией. В качестве объяснения этим нарушениям была выдвинута гипотеза о связывании нуклеозидных аналогов с митохондриальной ДНК-полимеразой γ ; в дальнейшем эта гипотеза была распространена также на патогенез липоатрофии на фоне НИОТ (Brinkmann, 1999). Поддержание энергетического уровня, необходимого для нормального функционирования всех метаболически активных клеток, возможно только при постоянной репликации митохондриальной ДНК. Для этого процесса необходим фермент ДНК-полимераза γ и постоянный приток нуклеозидов. Митохондриальная ДНК-полимераза γ обладает также активностью обратной транскриптазы, с чем, по-видимому, и объясняется связывание митохондриальной ДНК-полимеразы с НИОТ. В экспериментах показано, что захват НИОТ митохондриями, последующее фосфорилирование и встраивание НИОТ в ДНК возможны только при определенных параметрах фармакодинамики. Эти параметры (активность тимидинкиназы, специфичность транспортных систем мембран митохондрий к дезоксирибонуклеотидам и другие) у зидовудина и ставудина отличаются, чем отчасти и объясняется более высокая частота липоатрофии при лечении ставудином. Нарушение функции митохондрий при лечении НИОТ объясняют следующей цепью событий: конкурентное ингибирование ДНК-полимеразы, встраивание в митохондриальную ДНК и нарушение ее репликации, нарушение функции митохондриальных ферментов, разобщение окисления и фосфорилирования и индукция апоптоза. В нескольких исследованиях показано, что угнетение репликации митохондриальной ДНК и структурные изменения митохондрий могут приводить к усилению апоптоза в жировых клетках (адипоцитах) подкожной клетчатки. Хотя эксперименты подтверждают уязвимость жировой ткани к токсическому действию НИОТ на митохондрии, каков на самом деле вклад повреждения митохондрий в перераспределение жировой клетчатки — пока не ясно. В то же время, повреждение митохондрий является общепризнанной причиной других побочных эффектов НИОТ — миопатии, повышения уровня лактата в крови, мелкокапельной жировой дистрофии печени и жировой дистрофии печени с лактацидозом.

Ингибиторы протеазы и липодистрофия

Ингибиторы протеазы (ИП) вызывают большинство метаболических нарушений, связанных с липодистрофическим синдромом. По данным многочисленных исследований, после начала приема ИП повышаются уровни триглицеридов и богатых триглицеридами липопротеинов (ЛПОНП), а так же ЛПНП (Walli, 1998; Behrens, 1999). В большинстве исследований отмечалось, что после отмены ИП или замены их на абакавир или невирапин эти показатели значительно улучшались. Гиперлипидемии нередко сопутствуют гиперинсулинемия и (или) инсулинорезистентность.

На основании результатов экспериментов *in vitro* было сделано предположение, что ИП, например, саквинавир, индинавир и ритонавир, способны подавлять разрушение апополипротеина В в протеосомах, что приводит к его накоплению в клетке и дальнейшему избыточному высвобождению в обмен на свободные жирные кислоты (Liang, 2001). В исследованиях *in vivo* с применением стабильных изотопов было продемонстрировано значительное увеличение оборота свободных жирных кислот в сочетании с усилением липолиза и снижением клиренса богатых триглицеридами ЛПОНП и хиломикронов (Shekar, 2002). Эти изменения наводят на мысль о нарушении влияния инсулина на постпрандиальный липидный обмен, поскольку в норме инсулин, с одной стороны, подавляет липолиз, а, с другой стороны, стимулирует захват свободных жирных кислот, синтез триглицеридов и переключает энергетический обмен с окисления жиров на окисление глюкозы.

Пока не ясно, вызвана дислипидемия нарушением функций инсулина или наоборот, гиперлипидемия снижает действие инсулина и служит причиной периферической инсулинорезистентности. Не исключено, что имеют место оба механизма. Так, было показано, что короткий курс некоторых ИП (например, индинавира) может вызвать инсулинорезистентность без изменения липидного профиля (Noor, 2001; Noor, 2002), а другие ИП (в частности, ритонавир) вызывают гипертриглицеридемию вследствие повышенного образования триглицеридов в печени, но без выраженных нарушений обмена глюкозы (Purnell, 2000).

Есть основания предполагать, что нарушения липидного обмена — особенно повышение уровня свободных жирных кислот — вносят существенный вклад в развитие инсулинорезистентности скелетных мышц и печени; предположительно, это обусловлено повышенным накопле-

нием липидов в этих органах (Gan, 2002). Исходя из этого предположения, висцеральное ожирение может отражать приспособление организма к повышению уровней свободных жирных кислот и попытку ослабить липотоксическое действие на другие органы.

Эксперименты *in vitro* показали, что почти все ИП способны вызывать инсулинорезистентность адипоцитов. У здоровых добровольцев кратковременный прием индинавира вызывал острую, но обратимую периферическую инсулинорезистентность на фоне эугликемической гиперинсулинемии. Наиболее вероятный механизм развития инсулинорезистентности заключается в подавлении функции мембранного белка-переносчика глюкозы GLUT-4 — главного инсулинозависимого транспортного белка, обеспечивающего захват глюкозы клетками человека (Murata, 2002). Предполагается, что у большинства ИП есть структурный компонент, ингибирующий GLUT-4 (Hertel, 2004). У некоторых пациентов с липодистрофией инсулинорезистентность отчасти может быть связана с нарушением фосфорилирования глюкозы (Behrens, 2002). Предполагается, что это обусловлено нарушением инсулинозависимого подавления липолиза и последующим повышением уровней свободных жирных кислот (Behrens, 2002; van der Valk, 2001) и отложением липидов в миоцитах. Периферическая инсулинорезистентность может быть причиной повышения основного обмена и снижения опосредованной инсулином теплопродукции у ВИЧ-инфицированных с липодистрофией.

Еще одна возможная причина инсулинорезистентности при лечении индинавиром — угнетение транспорта, процессинга и фосфорилирования белка 1c, связывающегося со стероид-чувствительными регуляторными элементами (SREBP-1c). Этот белок непосредственно, или через рецептор- γ , активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR γ), регулирует захват и синтез свободных жирных кислот, дифференцировку и созревание адипоцитов и захват ими глюкозы. Предполагают, что такой же механизм имеет место в патогенезе наследственных форм липодистрофии. Кроме того, инсулинорезистентность у больных с перераспределением жира отчасти может быть обусловлена гипoadипонектинемией (Addy, 2003).

Диагностика

По причине отсутствия четких диагностических критериев, неясности патогенеза и отдаленных последствий пока не разработаны единые стандарты диагностики и лечения как внешних проявлений липодистрофического синдрома, так и характерных для него метаболических нарушений. За рамками клинических исследований, в повседневной клинической практике диагноз устанавливается на основании жалоб пациента и данных осмотра. В диагностике помогает стандартная форма сбора анамнеза (Grinspoon, 2005). Затруднений в диагнозе обычно не возникает, особенно если телосложение пациента изменилось быстро и значительно. Однако для клинических исследований, особенно эпидемиологических и популяционных, требуются более надежные диагностические критерии. Недавно в многоцентровом исследовании была предложена и проанализирована совокупность пригодных для широкого применения объективных диагностических критериев, которая включала возраст, пол, давность и стадию ВИЧ-инфекции, отношение окружности талии к окружности бедра, анионный интервал, уровень холестерина ЛПВП, отношение объема жировой клетчатки туловища к объему периферической жировой клетчатки, процентное содержание жира на конечностях, отношение объема висцерального жира к объему подкожного жира. Совокупность этих параметров позволяла поставить диагноз липодистрофии с чувствительностью 79% и специфичностью 80% (Carr, 2003). Однако этот метод диагностики применим только для исследований, поскольку довольно трудоемок и требует получения подробных данных о строении тела, к тому же методы и шкалы, основанные только на клинических и лабораторных данных, позволяют установить диагноз примерно с такой же точностью (подробнее см. <http://www.med.unsw.edu.au/nchechr>).

Измерить распределение жира позволяют несколько методов, каждый из которых имеет свои недостатки. Среди них двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Гораздо проще, безопаснее, дешевле и доступнее этих методов — антропометрические исследования. Окружность талии и переднезадний размер тела на уровне талии как самостоятельные показатели более чувствительны и специфичны, чем отношение окружности талии к окружности бедер. Повторные измерения толщины жировой складки помогают оценить динамику при длительном наблюдении за пациентом, однако должны выполняться специалистом.

МРТ, КТ и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия дифференцируют ткани по их плотности. Для подсчета количества жировой ткани в разных частях тела и в целом применяются как изображения отдельных поперечных срезов живота и конечностей (для оценки количества подкожного и висцерального жира), так и более сложные трехмерные методики. Недостатки этих методов — это прежде всего их высокая стоимость, необходимость специального и не всегда доступного оборудования и облучение (при КТ). Поэтому КТ и МРТ применяют только в особых случаях, например, при выраженном отложении жира на затылке и шее, для дифференциальной диагностики со злокачественными опухолями и инфекциями.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позволяет оценить количество периферических жировых отложений, почти полностью представленных подкожной жировой тканью, и успешно применяется в эпидемиологических исследованиях. Однако этот метод не позволяет различить подкожную и висцеральную жировую клетчатку, поэтому оценить с его помощью висцеральные и подкожные жировые отложения на туловище сложно. Измерение жировых отложений на различных участках тела с помощью УЗИ (например, на лице) требует специальной подготовки и в обследовании ВИЧ-инфицированных почти не применяется. Метод биоэлектрического импеданса оценивает общий состав тела, поэтому его не рекомендуется применять для оценки распределения жира.

У всех пациентов во время сбора анамнеза и осмотра следует выявлять факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая курение, артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет II типа, отягощенный семейный анамнез. Для того чтобы уровни липидов крови можно было правильно интерпретировать, кровь для анализа рекомендуется брать натощак, после 8-часового голодания. Уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и ЛПВП нужно определять перед началом антитретровирусной терапии и назначением новых препаратов, а затем контролировать каждые 3–6 месяцев. Уровень глюкозы крови натощак нужно определять с не меньшей частотой. Для выявления инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе проводят пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ), зарекомендовавший себя как точный и надежный метод диагностики. ПТТГ назначают при подозрении на наличие инсулинорезистентности, например, пациентам с ожирением (ИМТ >27 кг/м²), пациенткам с диабетом беременных в анамнезе, а также при уровне глюкозы плазмы натощак 110–126 мг/дл (6,1–7,0 ммоль/л). Диагностические критерии сахарного диабета: уровень глюкозы плазмы натощак >126 мг/дл (>7,0 ммоль/л), уровень глюкозы независимо от приема пищи > 200 мг/дл (>11,1 ммоль/л), и уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой >200 мг/дл (>11,1 ммоль/л). Следует принимать во внимание также другие факторы риска гиперлипидемии и инсулинорезистентности, в частности, употребление алкоголя, нарушение функции щитовидной железы, заболевания почек и печени, гипогонадизм, прием глюкокортикостероидов, β -адреноблокаторов, тиазидных диуретиков и других лекарственных средств.

Лечение

До сих пор попытки уменьшить или даже устранить патологическое распределение жира путем изменения схемы антитретровирусной терапии приносили крайне скромные результаты. В частности, атрофия жировой ткани на лице и конечностях в большинстве случаев сохранялась. Метаболические нарушения лучше поддаются коррекции (см. таблицу 8.1). Таким образом, для профилактики развития липоатрофии необходимо в первую очередь воздерживаться от применения аналогов тимидина (зидовудина и ставудина) (Behrens, 2008). Более подробные рекомендации по уменьшению патологического перераспределения жира и лечению дислипидемии см. в руководстве Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (www.eacs.eu).

Изменения образа жизни

Лечение гиперлипидемии, и особенно гипертриглицеридемии, обычно начинают с соблюдения диеты. Соблюдение рекомендаций Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) позволяет снизить уровни общего холестерина и триглицеридов на 11% и 21% соответственно. По возможности потребление жиров следует ограничить: на них должно приходиться не более 25–35% калорийности суточного рациона. Лучше всего, если пациент и его близкие будут проконсультированы диетологом, имеющим опыт в лечении ВИЧ-инфицированных. При

значительной гипертриглицеридемии (>1000 мг/дл) рекомендуются диета с очень низким содержанием жиров и воздержание от алкоголя для снижения риска панкреатита, особенно у пациентов с отягощенным по панкреатиту семейным анамнезом, а также принимающим препараты, которые повышают риск этого осложнения. Регулярные физические упражнения полезны не только для коррекции гипертриглицеридемии и инсулинорезистентности, но и для перераспределения жировой ткани (уменьшения жировой ткани на туловище и в мышцах), и рекомендуются всем ВИЧ-инфицированным (Driscoll, 2004a). Для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний всем пациентам советуют бросить курить и по возможности помогают им в этом. Отказ от курения эффективнее снижает риск ИБС, чем выбор определенных антиретровирусных препаратов, или замена схемы антиретровирусной терапии, или применение гиполипидемических средств.

Таблица 8.1. Методы лечения липодистрофии и связанных с ней метаболических нарушений у ВИЧ-инфицированных

Изменение образа жизни: снижение в рационе количества насыщенных жиров и холестерина, повышение физической активности, отказ от курения.
Изменение антиретровирусной терапии: замена ИП, ставудина (Зерита®) или зидовудина (Ретровира®)
Статины: аторвастатин (Сортис®), правастатин (Правасин®), флувастатин (Лескол®)
Фибраты: гемфиброзил (Гевилон®), безафибрат (Цедур®)
Метформин (Глюкофаж®)
Тиазолидиндионы: розиглитазон (Авандия®), пиоглитазон (Актос®)
Рекомбинантный человеческий гормон роста (например, Серостим®)
Хирургическое лечение

Методы лечения, направленные на устранение конкретных нарушений

Поскольку метаболические нарушения возникают в основном при лечении ингибиторами протеазы, предпринимались многочисленные попытки заменять их другими препаратами — невирапином, эфавирензом или абакавиром. Кроме того, учитывая тесную связь лечения ставудином с липоатрофией, в нескольких исследованиях изучалась замена этого аналога тимидина абакавиром или тенофовиром. Действительно, в этих «исследованиях замены терапии», достиглось значительное улучшение (хотя и не нормализация) уровней липидов крови (общего холестерина и холестерина ЛПНП, триглицеридов) и чувствительности к инсулину у многих пациентов. Кроме того, была доказана эффективность замены ИП другим ИП с менее выраженными метаболическими побочными эффектами (например, атазанавиром) у пациентов с гиперлипидемией (Mallolas, 2009; Moebius, 2005). Отмена ингибиторов протеазы к уменьшению липоатрофии не приводила. В то же время, после отмены нуклеозидных аналогов ставудина и зидовудина, как правило, наблюдалось медленное (в течение нескольких месяцев и лет) умеренное восстановление подкожной жировой клетчатки на конечностях, которое сначала определялось только с помощью ДЭРА, а затем становилось заметным невооруженным глазом (Moyle, 2006; Tebas, 2009). У большинства пациентов, участвовавших в «исследованиях замены терапии» после замены терапии вирусологический эффект сохранялся. Однако следует отметить, что у этих исследований были жесткие критерии включения, да и прием АРТ в рамках исследования отличается более высокой степенью соблюдения режима терапии. Кроме того, не во всех этих исследованиях проводилось сравнение с контрольной группой, включающей пациентов с прежней схемой АРТ. Недавно было проведено пилотное исследование, в котором оценивалась эффективность применения уридина (Нуклеомакс Х®) для лечения липоатрофии у ВИЧ-инфицированных, продолжавших прием прежней схемы терапии. В этом исследовании было зарегистрировано существенное увеличение подкожной жировой клетчатки уже через три месяца. Для более углубленной оценки эффективности и безопасности уридина, экстракта сахарного тростника, у ВИЧ-инфицированных пациентов с липодистрофическим синдромом потребуются дальнейшие исследования.

Улучшение метаболических показателей было наиболее выраженным при замене ингибиторов протеазы невирапином или абакавиром. Однако применение этих препаратов не всегда возможно. При выборе схемы терапии необходимо в первую очередь стремиться эффективно снизить вирусную нагрузку и добиться улучшения состояния иммунной системы, а для этого сле-

Таблица 8.2. Предварительные рекомендации по лечению гиперлипидемии на фоне АРТ и целевые уровни ЛПНП

Категория риска	Целевой уровень ЛПНП	Уровень ЛПНП, при котором показана диета	Уровень ЛПНП, при котором показаны гиполипидемические препараты
ИБС или эквиваленты риска	<100 мг/дл	100 мг/дл	130 мг/дл
2 ФР и 10 летний риск ≤ 20%			
10-летний риск 10-20%	<130 мг/дл	≥130 мг/дл	130 мг/дл
10-летний риск <10%	<130 мг/дл	130 мг/дл	160 мг/дл
0-1 факторов риска	<160 мг/дл	160 мг/дл	160 мг/дл

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) подразумевает наличие в анамнезе инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, стабильной стенокардии, вмешательств на коронарных артериях или признаков клинически значимой ишемии миокарда.

Эквиваленты риска ИБС включают клинические проявления некоронарных форм атеросклероза, сахарный диабет и >2 факторов риска (ФР) при 10-летнем риске тяжелой ИБС >20%.

К факторам риска (ФР) относятся: возраст старше 45 лет у мужчин и старше 55 лет у женщин, у женщин также ранняя менопауза без гормонозаместительной терапии; ранняя ИБС в молодом возрасте у родственников (у родственников первой степени родства — у мужчин до 55 лет и у женщин до 65 лет), курение, артериальная гипертензия (АД 140/90 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов), ЛПВП <40 мг/дл (1,0 ммоль/л). Если уровень ЛПВП >60 мг/дл (1,6 ммоль/л), полученное количество факторов риска уменьшают на 1. (Источник: Dubé, 2000 и Schambelan, 2002; с изменениями).

дует в первую очередь учитывать анамнез антиретровирусной терапии, текущую вирусную нагрузку и наличие резистентных штаммов вируса. Если выбор препаратов ограничен, не стоит отказываться от применения препаратов, способных повышать уровни липидов крови, только из опасения гиперлипидемии или ее дальнейшего нарастания.

При выраженной гипертриглицеридемии, повышении уровней ЛПНП или их сочетании можно назначить гиполипидемические препараты. Однако клиническая польза гиполипидемических средств и лечения, направленного на повышение чувствительности к инсулину, у ВИЧ-инфицированных с липодистрофией пока не доказана. В связи с возможным повышением риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц, получающих антиретровирусную терапию, АСТГ (Объединение медицинских учреждений, проводящих клинические исследования в области СПИДа, США) выпустило рекомендации по профилактике ИБС, в основу которых были положены рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) по первичной и вторичной профилактике ИБС у серонегативных лиц (см. таблицу 8.2). Кроме того, Европейское клиническое общество по борьбе со СПИДом (EACS) составило более подробные рекомендации для врачей, оказывающих помощь ВИЧ-инфицированным, которые будут регулярно обновляться (www.eacs.eu). Однако эти рекомендации следует рассматривать как пробную версию, учитывая недостаточные количество, объем и длительность клинических исследований в этой области. Представляется целесообразным измерять уровни липидов натощак перед началом или заменой антиретровирусной терапии и через 3-6 месяцев. Пациентам с дислипидемией, по возможности, следует назначать антиретровирусные препараты, которые в наименьшей степени влияют на уровни липидов крови. Решение о назначении гиполипидемических средств можно принимать, руководствуясь результатом расчета величины 10-летнего риска инфаркта миокарда по Фремингемской формуле (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiii/calculator.asp>).

Наряду с диетой у ВИЧ-инфицированных с повышенными уровнями общего холестерина и холестерина ЛПНП успешно применяются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Эти препараты снижают уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП примерно на 25% (Grinspoon, 2005). Многие статины (а также итраконазол, эритромицин, дилтиазем и др.) метаболизируются изоферментом 3A4 цитохрома P450, который также участвует в метаболизме ингибиторов протеазы. В результате лекарственных взаимодействий сывороточные концентрации статинов повышаются до уровней, токсичных для печени и мышц. Статины можно назначать в комбинации с эзетимибом для усиления гиполипидемического эффекта (Negredo, 2006). По данным ограниченных фармакокинетических и клинических исследований, получающим АРТ ВИЧ-инфицированным предпочтительнее назначать аторвастатин (Сортис®), флувастатин (Лескол®), и правастатин (Правасин®). Лечение статинами под тщательным ме-

дицинским наблюдением; прием статинов начинают с наименьших доз, при необходимости дозу постепенно повышают. Ловастатин (Мевинакор®) и симвастатин (Зокор®) противопоказаны из-за лекарственных взаимодействий с ингибиторами протеазы.

Производные фиброевой кислоты, в частности, гемфиброзил и фенофибрат, особенно эффективны при гипертриглицеридемии и способны снизить уровень триглицеридов примерно вдвое (Rao, 2004; Miller, 2002); эти препараты показаны при тяжелой гипертриглицеридемии (>1000 мг/дл). Производные фиброевой кислоты повышают активность липопротеинлипазы и тем самым способствуют снижению уровней ЛПНП. Несмотря на потенциальный синергический эффект при одновременном применении со статинами, назначать эти препараты одновременно получающим АРТ пациентам следует крайне осторожно и только в особых случаях, поскольку и статины, и фибраты способны вызывать рабдомиолиз. Никотиновая кислота при гиперлипидемии на фоне АРТ минимально снижает уровни липидов, но при этом усиливает периферическую инсулинорезистентность (Gerber, 2004). Никотиновая кислота в форме таблеток замедленного высвобождения (Ниапан®), как было показано в клиническом исследовании с участием 33 пациентов, хорошо переносится в суточной дозе 2000 мг и главным образом снижает уровень триглицеридов (Dube, 2005). Кроме того, у пациентов с гипертриглицеридемией могут быть эффективны полиненасыщенные жирные кислоты (De Truchis, 2007). Наконец, следует подчеркнуть, что отдаленные эффекты гиполлипидемических средств и их влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость (особенно у ВИЧ-инфицированных с умеренной и тяжелой гипертриглицеридемией) неизвестны.

Проводились исследования эффективности ости метформина для лечения липодистрофического синдрома. В некоторых исследованиях наблюдалось уменьшение проявлений инсулинорезистентности и тенденции к уменьшению висцерального (и подкожного) жира, хотя без видимых глазом изменений. В сочетании с дозированными физическими нагрузками метформин способствовал уменьшению мышечного ожирения у ВИЧ-инфицированных пациентов (Driscoll, 2004b). Метформин, как и другие бигуаниды, теоретически может провоцировать лактацидоз, поэтому его следует применять с осторожностью. Пациентам с уровнем креатинина более 1,5 мг/дл, с повышенной активностью трансаминаз или гиперлактатемией метформин противопоказан. Есть данные, что производные тиазолидиндиона, такие как розиглитазон (Авандия®) и пиоглитазон (Актос®), способны повышать чувствительность тканей к инсулину, стимулируя рецепторы PPAR, а также задействуя другие механизмы. Розиглитазон эффективно применяется для лечения патологического распределения жировой ткани при врожденных липодистрофиях. Однако, по данным трех опубликованных исследований, у ВИЧ-инфицированных этот препарат либо не влиял на перераспределение жира, либо приводил лишь к незначительному улучшению. Однако он повышал чувствительность к инсулину ценой повышения уровней общего холестерина и триглицеридов (Carr, 2004; Hadigan, 2004; Sutinen, 2003, Cavalcanti, 2005). Таким образом, розиглитазон в настоящее время нельзя рекомендовать для широкого применения у ВИЧ-инфицированных с липоатрофией (Grinspoon, 2005). Он также уменьшает биодоступность невирапина, хотя не влияет на биодоступность эфавиренза и лопинавира (Oette, 2005). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ANRS 113 наблюдалось существенное увеличение подкожного жира через 48 недель приема пиоглитазона в дозе 30 мг один раз в сутки, что не сопровождалось неблагоприятными изменениями уровней липидов крови (Slama, 2006).

В небольших исследованиях было показано, что уменьшить объем висцерального жира можно с помощью рекомбинантного человеческого гормона роста (Серостима®) в дозе 4–6 мг/сут подкожно в течение 8–12 недель, однако при этом уменьшается и подкожная жировая клетчатка (Kotler, 2004). К сожалению, после отмены гормона роста висцеральный жир накапливался снова. Исследования поддерживающей терапии малыми дозами еще не проводились. Следует принимать во внимание и риск побочных эффектов гормона роста, среди которых — артралгия, периферические отеки, инсулинорезистентность и гипергликемия. В качестве альтернативы предлагается применять стабилизированный аналог высвобождающего фактора гормона роста (Тесаморелин®) для подкожного введения, который приводит к уменьшению висцерального жира с меньшими побочными эффектами. Этот препарат ожидает одобрения FDA (Falutz, 2007).

Для устранения жировых отложений успешно применяется хирургическое лечение (липосакция), однако при этом существует риск вторичной инфекции, к тому же жировые отложения

могут со временем появиться снова. Для коррекции проявлений атрофии жировой клетчатки на лице успешно применяются подкожные инъекции поли-L-молочной кислоты (Скульптра®, Нью-Филл®). Эти рассасывающиеся полимеры стимулируют образование коллагена и с успехом применяются у ВИЧ-инфицированных (Valantin, 2003; Lafaurie, 2003; Guaraldi, 2005; Mest, 2004; Casavantes, 2004; Behrens, 2008). В 2004 г. инъекционный наполнитель Скульптра® был одобрен FDA для применения у ВИЧ-инфицированных с целью коррекции атрофии жировой ткани на лице. Перед применением желательно проконсультироваться со специалистами по пластической хирургии и инъекционным методикам. Для оценки отдаленных результатов этих методов нужны дальнейшие исследования.

Литература

- Addy CL, Gavrila A, Tsioutras S, et al. Hypodiponectionemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in HIV-infected patients treated with HAART. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:627-36.
- Behrens GMN. Treatment option for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:39-52.
- Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13:F63-70.
- Behrens GMN, Boerner AR, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 110:1319-1327.
- Behrens GMN. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:1721-1722.
- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss, P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354:1112-1115.
- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17: 851-859.
- Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003; 361:726-35.
- Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-8.
- Carr A, Workman C, Carey D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363:429-38.
- Casavantes LC, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable posthesis for facial reconstruction in HIV-related lipodystrophy: a report on 100 patients. *Antivir Ther* 2004; 9:L37.
- Cavalcanti R, Kain K, Shen S, Raboud J, Walmsley S. A randomized placebo controlled trial of rosiglitazone for the treatment of HIV lipodystrophy. Abstract 854, 12th CROI 2005, Boston.
- Currier JS, Kendall MA, Zackin R, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS* 2005; 19: 927-33.
- D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitor and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417-26.
- De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al. Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44: 278-85.
- Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT, et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS* 2004, 18: 465-473.
- El Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*; 2006; 355:2283-2296.
- Falutz J, Allas S, Blot K, et al. Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in patients with HIV. *N Engl J Med* 2007; 357:2359-70.
- Friis-Moller N, Sabin CA et al. for the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003
- Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr W et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 356:1723-35.
- Gan SK, Samaras K, Thompson CH, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes* 2002; 51:3163-9.
- Gerber MT, Mondy KE, Yarasheski KE, et al. Niacin in HIV-infected individuals with hyperlipidemia receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 419-25.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62.
- Grunfeld C et al. HIV infection is an independent risk factor for atherosclerosis similar in magnitude to traditional cardiovascular disease risk factors. Abstract 146, 16th CROI 2009, Montreal.
- Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipodystrophy: a prospective study. *Antivir Ther* 2005; 10: 753-9.
- Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, et al. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:786-94.
- Haubrich RH, Riddler S, Dirienzo G, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, May 4. [Epub ahead of print]
- Kotler DP, Muurahainen N, Grunfeld C, et al. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 239-52.
- Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, et al. Treatment of facial lipodystrophy with injections of polyglactin acid in HIV-infected patients. Abstract 720, 10th CROI 2003; Boston.
- Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med* 2001; 7:1327-1331.
- Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51: 29-36.

- Mallon PWG, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17:971-79.
- Mest DR, Humble G. Safety and efficacy of intradermal poly-L-lactic acid (Sculptra™) injections in patients with HIV-associated facial lipoatrophy. *Antivir* 2004; 9:L36.
- Miller J, Brown D, Amin J, et al. A randomized, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. *AIDS* 2002; 16: 2195-2200.
- Möbius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:174-180.
- Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006; 20: 2043-50.
- Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002; 16:859-863.
- Negredo E, Molto J, Puig J, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006; 20: 2159-64.
- Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001; 15:F11-F18.
- Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2002; 16:F1-F8.
- Oette M, Kuroski M, Feldt T, et al. Impact of rosiglitazone treatment on the bioavailability of antiretroviral compounds in HIV-positive patients. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:416-419.
- Rao A, D'Amico S, Balasubramanyam A, Maldonado M. Fenofibrate is effective in treating hypertriglyceridemia associated with HIV lipodystrophy. *Am J Med Sci* 2004; 327: 315-318.
- Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. *J AIDS* 2002; 31:257-275.
- Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283:E332-7.
- Slama L, Lanoy E, Valantin MA et al. Effect of pioglitazone on HIV-1 related lipoatrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113) with 130 patients. Abstract 151LB, 13th CROI 2006, Denver
- Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy – a randomized double-blinded placebo controlled study. *Antivir Ther* 2003; 8:199-207.
- Tebas P, Zhang J, Hafner R, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 998-1005.
- Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Poly(lactic acid) implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003; 17: 2471-7.
- van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001; 15:2093-2100.
- Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998; 12:F167-73.

9. Токсическое действие НИОТ на митохондрии

Ульрих А. Уокер и Нильс Венхофф

Введение

Через два года после появления в арсенале антиретровирусной терапии ингибиторов протеазы стали появляться сообщения о заметных нарушениях метаболизма и изменении внешности у ВИЧ-инфицированных. Эти «метаболические» симптомы первоначально объединили под общим термином «липодистрофия» (Carr, 1998). Согласно современной точке зрения, липодистрофический синдром развивается в результате частично перекрывающихся, но отдельных побочных эффектов разных препаратов, входящих в схемы АРТ. Главный механизм в патогенезе вызываемых НИОТ метаболических нарушений и повреждений различных органов — это токсическое действие на митохондрии (Brinkman, 1999).

Патогенез токсического действия НИОТ на митохондрии

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) представляют собой пролекарства, т. е. неактивную форму препарата (Kakuda, 2000). Ингибировать активность ферментамишени — обратной транскриптазы ВИЧ — они способны только после перехода в активную форму путем внутриклеточного фосфорилирования. НИОТ-трифосфаты не только нарушают процесс репликации ВИЧ, но также подавляют полимеразу человека, так называемую «гамма-полимеразу», необходимую для репликации митохондриальной ДНК (мтДНК). Угнетение этими препаратами гамма-полимеразы приводит к снижению концентрации мтДНК — небольшой кольцевой молекулы, множество копий которой в норме содержится в каждой митохондрии, а в большинстве клеток человеческого организма их сотни. Поэтому подавление гамма-полимеразы препаратами группы НИОТ приводит к уменьшению концентрации (истощению) мтДНК (Lewis 2003). Биологическая роль мтДНК состоит в том, что она кодирует субъединицы ферментов дыхательной цепи, которые располагаются на внутренней мембране митохондрий. Таким образом, снижая концентрацию мтДНК, НИОТ приводят к нарушению функции дыхательной цепи.

Нормальное функционирование дыхательной цепи — обязательное условие протекания многих метаболических процессов. Главная задача дыхательной цепи — синтез АТФ (главного «энергоносителя» клетки) путем окислительного фосфорилирования. Кроме того, дыхательная цепь обеспечивает утилизацию НАДН (восстановленного никотинамидадениндинуклеотида) и ФАДН (восстановленного флавинадениндинуклеотида) — конечных продуктов окисления жирных кислот. Этим объясняется мелко- и крупнокапельное внутриклеточное отложение триглицеридов, которое часто обнаруживается на фоне токсического действия НИОТ на митохондрии. Наконец, что немаловажно, нормальное функционирование дыхательной цепи необходимо для синтеза ДНК, поскольку синтез пиримидиновых нуклеозидов *de novo* происходит при участии фермента, расположенного на внутренней мембране митохондрий — дигидрооратдегидрогеназы (ДГОДГ) (Löffler, 1997). Клиническое значение этого факта будет рассмотрено дальше.

В развитии токсического повреждения митохондрий можно выделить несколько закономерностей (Walker, 2002a):

1. Токсическое повреждение митохондрий зависит от концентрации НИОТ. Высокие концентрации НИОТ вызывают более выраженное снижение концентрации мтДНК, чем низкие. Терапевтические дозы некоторых НИОТ близки к порогу токсичности для митохондрий.
2. Токсическое повреждение митохондрий развивается медленно. Изменения метаболизма митохондрий наблюдаются только после уменьшения концентрации мтДНК ниже определенной пороговой величины, что возможно только при длительном лечении НИОТ. В связи с этим в первые месяцы приема АРТ симптомы повреждения митохондрий обычно не появляются. Кроме того, длительное лечение НИОТ может привести к повреждению митохондрий даже при относительно низких концентрациях НИОТ.

- У разных аналогов нуклеозидов и нуклеотидов способность взаимодействовать с гамма-полимеразой существенно различается. В порядке убывания ингибирующего действия на гамма-полимеразу активные метаболиты НИОТ располагаются следующим образом: зальцитабин (ddC, Хивид®) > диданозин (ddI, Видекс®) > ставудин (d4T, Зерит®) > ламивудин (ЗТС, Эпивир®) ≥ абакавир (АВС, Зиаген®) ≥ тенофовир (ТДФ, Вирид®) ≥ эмтрицитабин (ФТС, Эмтрива®).
- Особенность зидовудина (AZT, Ретровир®) в том, что его активная форма — трифосфат — очень слабый ингибитор гамма-полимеразы. Однако зидовудин способен снижать концентрацию мтДНК иным способом. Зидовудин ингибирует митохондриальный фермент тимидинкиназу 2-го типа (ТК-2) и тем самым нарушает синтез пиримидиновых нуклеотидов, что, в свою очередь, угнетает синтез мтДНК (МакКее, 2004). Известно, что при врожденной недостаточности фермента ТК-2 наблюдается уменьшение концентрации мтДНК в мышечной ткани человека (Saada, 2001). Кроме того, было обнаружено, что зидовудин без участия ферментов может превращаться в ставудин, по крайней мере в некоторых клетках (Becher, 2003; Вопога, 2004).
- Митохондриальная токсичность тканеспецифична. Это объясняется тем, что захват неактивной формы НИОТ клетками и их митохондриями, а также фосфорилирование с переходом препарата в активную форму в разных типах клеток различается.
- При комбинировании двух и более НИОТ в их токсическом действии на митохондрии возможен кумулятивный эффект и синергизм.
- Получены некоторые данные, свидетельствующие о том, что НИОТ могут нарушать процесс транскрипции в митохондриях без повреждения мтДНК (Galluzzi, 2005; Mallon, 2005). Однако механизм этого явления и его клиническое значение еще не установлены.

Клинические проявления

Снижение уровня мтДНК клинически может проявляться поражением одного или нескольких органов-мишеней (см. рис. 9.1).

В клетках *печени* токсическое повреждение митохондрий сопровождается повышенным накоплением липидов, что приводит к мелко- или крупнокапельной жировой дистрофии печени. Иногда этому сопутствует повышение активности трансаминаз. В этом случае жировая дистрофия печени может прогрессировать с развитием печеночной недостаточности и лактацидоза — угрожающего жизни, но, к счастью, редкого осложнения.



Рис. 9.1. Клинические проявления токсического повреждения митохондрий со стороны разных органов и систем.

Впервые жировая дистрофия печени и лактацидоз были описаны в начале 90-х гг. у больных, получавших монотерапию диданозином (Lambert, 1990); сейчас симптомы токсического повреждения митохондрий клеток печени наблюдаются при лечении любыми НИОТ, оказывающими относительно мощное ингибирующее действие на гамма-полимеразу — особенно так называемыми «d-препаратами»: диданозином (ddI), ставудином (d4T) (и, в прошлом, зальцитабином [ddC]). Тем не менее, побочные эффекты со стороны печени также были описаны при приеме зидовудина. Показано, что каждый из d-препаратов у ВИЧ-инфицированных приводит к зависимо от времени снижению уровня мтДНК в гепатоцитах. При электронной микроскопии обнаруживаются морфологические изменения митохондрий.

Типичное осложнение токсического повреждения митохондрий — **повышение сывороточного уровня лактата**. Гиперлактатемия чаще описывалась у пациентов, длительно принимавших ставудин (Saint Marc, 1999; Carr, 2000), особенно в комбинации с диданозином. Токсичность диданозина также повышается в результате лекарственных взаимодействий с рибавирином и гидроксимочевинной. Клиническое значение бессимптомной гиперлактатемии не установлено. Если повышение уровней лактата проявляется клинически, симптомы часто бывают неспецифичными — тошнота, болезненность в правом подреберье, миалгии. В большинстве случаев уровень бикарбоната и анионный интервал ($\text{Na}^+ [\text{HCO}_3 + \text{Cl}]$) остаются в пределах нормы, хотя активность печеночных трансаминаз в большинстве случаев слегка повышена (Lonegan, 2000). Поэтому для установления диагноза приходится выполнять более трудоемкий анализ — определение сывороточного уровня лактата. Чтобы избежать ошибок, забор венозной крови следует выполнять без наложения жгута у отдохнувшего пациента. Кровь необходимо собрать во фторированные пробирки, поместить на лед и сразу доставить в лабораторию для незамедлительного исследования. В дифференциальной диагностике следует учитывать, что причиной лактацидоза может быть не только повреждение митохондрий (см. таблицу 9.1); необходимо также исключить повреждение различных органов.

Митохондриальная миопатия у ВИЧ-инфицированных, получающих антиретровирусные препараты, впервые была описана при лечении высокими дозами зидовудина (Arnaudo, 1991). Слабость скелетных мышц может проявляться при динамической или статической нагрузке. Сывороточный уровень КФК часто бывает в норме или немного повышен. Гистологическое исследование биоптатов мышц позволяет отличить токсическое действие НИОТ на митохондрии от ВИЧ-миопатии, которая может развиваться одновременно. При митохондриальной миопатии при гистохимическом исследовании мышечных волокон нередко отсутствует фермент цитохром-с-оксидаза и выявляются ультраструктурные изменения митохондрий, а при ВИЧ-миопатии обычно обнаруживается инфильтрация мышечных волокон Т-лимфоцитами CD8. Исследование при нагрузке позволяет обнаружить низкий лактатный порог и снижение клиренса лактата, однако в клинической практике эти изменения трудно отличить от плохой переносимости аэробной нагрузки (нетренированности).

Таблица 9.1. Причины гиперлактатемии и лактацидоза

Лактацидоз типа А	Лактацидоз типа В
(Тканевая гипоксия) Шок Отравление окисью углерода Сердечная недостаточность	(Другие механизмы) Дефицит тиамина Алкалоз (pH>7,6) Эпилепсия Адреналин (ятрогенный, эндогенный) Печеночная недостаточность Злокачественные новообразования (лимфома, солидные опухоли) Интоксикации (нитропруссид, метанол, этиленгликоль, салицилаты) Фруктоза Редкие ферментопатии Мутации мтДНК Снижение уровня мтДНК

Длительное лечение d-препаратами также нередко приводит к преимущественно симметричной, сенсорной и дистальной **полинейропатии** нижних конечностей (Simpson, 1995; Moyle, 1998). Повышенный уровень сывороточного лактата помогает отличить эту форму аксональной нейропатии от ВИЧ-ассоциированной полинейропатии с такими же клиническими проявлениями, но, в большинстве случаев, без повышения уровня лактата. Проводя дифференциаль-

ную диагностику, следует также принимать во внимание тот факт, что токсическое повреждение митохондрий развивается в большинстве случаев через несколько недель и месяцев после начала лечения d-препаратами. Напротив, ВИЧ-ассоциированная полинейропатия обычно не прогрессирует, а порой даже ослабевает на фоне длительной антиретровирусной терапии. У мышей зидовудин и зальцитабин вызывают токсическое повреждение митохондрий нейронов, при этом зальцитабин преимущественно поражает периферическую, а зидовудин — центральную нервную систему. Это соответствует нарушениям, наблюдающимся у получающих эти препараты пациентов (Moyle, 1998; Tardieu, 2005); при этом токсическое действие зидовудина на ЦНС вполне правдоподобно, поскольку зидовудин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

В более узком смысле термин «липодистрофия» применяется для описания перераспределения жировой ткани. У некоторых пациентов липодистрофия проявляется избыточным накоплением жира в определенных местах (чаще всего в области живота и на задней поверхности шеи), а у других — напротив, уменьшением жировой ткани (исчезновение жировых комочков Биша на щеках, подкожного жира в височной области и на конечностях). В некоторых случаях избыточное отложение жира в одних местах сочетается с уменьшением жировой ткани в других. Уменьшение жировой ткани (*липоатрофия*) частично обратимо и обычно становится заметным не раньше чем через год после начала антиретровирусной терапии. В пораженной подкожной жировой клетчатке выявляются ультраструктурные изменения митохондрий и сниженное содержание мтДНК, в особенности у пациентов, получавших ставудин (Walker, 2002b). При исследовании жировых клеток *in vitro* и *in vivo* было обнаружено сниженное внутриклеточное содержание липидов, уменьшение экспрессии факторов адипогенной транскрипции (PPAR-гамма и SREBP-1) и повышение индексов апоптоза. НИОТ могут также нарушать некоторые эндокринные функции липоцитов. Например, они снижают секрецию адипонектина и тем самым способствуют развитию инсулинорезистентности. В наибольшей степени это побочное действие выражено у ставудина, хотя и другие НИОТ, например, зидовудин, тоже могут оказывать подобный эффект. Если ставудин заменить другим НИОТ, уровни мтДНК и индексы апоптоза улучшаются (McComsey, 2005), а также отмечается поддающееся измерению, хотя и небольшое, увеличение объема подкожной жировой клетчатки (McComsey, 2004). Замена ингибиторов протеазы не приводит к уменьшению липоатрофии и апоптоза адипоцитов. Все эти факты указывают на доминирующий эффект токсического поражения митохондрий в патогенезе липоатрофии.

В нескольких исследованиях было показано влияние НИОТ на уровни мтДНК в крови (Coté, 2003; Migo, 2003). Функциональные последствия токсического повреждения митохондрий для *лимфоцитов* пока не известны. В данном случае важно заметить, что при повышении уровней диданозина в плазме крови (при одновременном приеме с тенофовиrom или у пациентов с низким весом) наблюдалось отсроченное снижение числа лимфоцитов CD4 и CD8 (Negredo, 2004). Недавние исследования стимулированных митогенами Т-лимфоцитов *in vitro* показали, что диданозин в концентрации, немного превышающей терапевтическую, вызывал значительное снижение уровня мтДНК и последующее отсроченное снижение пролиферации лимфоцитов и усиление апоптоза (Setzer, 2005a; Setzer, 2005b). Таким образом, токсическое повреждение митохондрий — наиболее вероятное объяснение позднего снижения количества лимфоцитов при лечении диданозином. Данные показывают, что токсическое повреждение митохондрий, обусловленное НИОТ, оказывает иммуносупрессорное действие на лимфоциты.

В редких случаях на фоне АРТ наблюдается бессимптомное повышение активности *сывороточной липазы*, однако прогностического значения в отношении возникновения панкреатита оно не имеет (Maxson, 1992). В целом частота панкреатита оценивается в 0,8 случаев на 100 лет приема НИОТ-содержащих схем АРТ. Клинически выраженный панкреатит чаще развивается при лечении диданозином. Возобновление приема диданозина после перерыва может спровоцировать рецидив панкреатита, поэтому крайне нежелательно. Высказывалось предположение, что причиной панкреатита может быть токсическое повреждение митохондрий, но пока оно не доказано.

Кроме того, у пациентов, получавших дидезоксинуклеозиды (диданозин и ставудин), наблюдалось повышение концентрации уратов в сыворотке крови. Нарушение образования АТФ в результате токсического повреждения митохондрий может приводить к повышению продукции мочевой кислоты в цикле пуриновых нуклеозидов (Walker, 2006b).

В настоящее время результаты нескольких исследований положили конец долгим спорам, предоставив доказательства, что TDF действительно вызывает токсическое повреждение митохондрий в ткани почек. TDF (тенофовир) — нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы (Вирид®). Сообщалось о случаях нарушения функции почек, синдрома Фанкони и остеомалации у животных (Tenofovir review team, 2001) и пациентов (Gupta, 2008; Wanner, 2009), получавших тенофовир. У пациентов, получающих TDF, часто обнаруживаются повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови и гипофосфатемия вследствие уменьшения реабсорбции фосфатов в почках (Kinaï, 2005). Кроме того, у пациентов, получавших тенофовир, наблюдалась остеомалация, особенно при приеме тенофовира в комбинации с LPV/r (Parsonage, 2005; Wanner, 2009). TDF реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах с помощью человеческих транспортных белков 1-го и 3-го типов для переноса органических анионов (hOAT-1 и hOAT-3). Несмотря на то, что TDF является слабым ингибитором гамма-полимеразы, белки-переносчики hOAT-1 и hOAT-3 способны создать достаточно высокую концентрацию тенофовира в клетках эпителия почечных канальцев, чтобы произошло значимое угнетение синтеза мтДНК (Cote, 2006). Сниженные уровни мтДНК обнаруживались в почечных биоптатах пациентов, получавших TDF+ddI — комбинацию НИОТ, которая больше не рекомендуется к применению (Cote, 2006). У крыс тенофовир вызывал органоспецифическое токсическое поражение почек со снижением концентрации мтДНК и нарушением функции кодируемых мтДНК субъединиц ферментов дыхательной цепи (Lebrecht, 2009). В связи с вышеизложенным не рекомендуется назначать тенофовир пациентам с нарушениями функции почек.

При применении зидовудина для профилактики вертикальной передачи ВИЧ наблюдается снижение концентраций мтДНК в плаценте, а также в пуповинной крови новорожденных, чьи матери получали зидовудин в перинатальном периоде (Divi, 2004, Shiramizu, 2003; Gingelmaier, 2009). У детенышей, родившихся от обезьян, получавших комбинацию зидовудина с ламивудином до родов, зидовудин был обнаружен в составе мтДНК. Кроме того, было обнаружено снижение уровня мтДНК в скелетных мышцах, сердце и головном мозге новорожденных обезьян (Gerschenson, 2004); в некоторых животных моделях перинатально возникшие нарушения сохранялись в течение нескольких месяцев после отмены НИОТ.

Обнаружена повышенная частота митохондриальных симптомов и патологических изменений ткани головного мозга, обнаруживаемых с помощью визуальных методов исследования у детей, рожденных женщинами, получавшими НИОТ во время беременности (Blanche, 1999; Tardieu, 2005). Нередко у новорожденных обнаруживается гиперлактатемия; иногда она сохраняется в течение нескольких месяцев после рождения (Noguera, 2003). Другие клинические исследования не выявили повышенного риска при перинатальной профилактике зидовудином, однако ключевые показатели токсического поражения митохондрий в них не оценивались. Необходимо срочно провести анализ отдаленных данных (Venhoff, 2006). Тем не менее, полученной на сегодняшний день информации недостаточно, чтобы отказаться от действующих рекомендаций по применению зидовудина для профилактики вертикальной передачи ВИЧ в составе комбинированной схемы АРТ для матери.

Наблюдение

На сегодняшний день не существует надежных методов оценки индивидуального риска токсического повреждения митохондрий. Регулярное определение уровня лактата всем получающим НИОТ пациентам в отсутствие симптомов не обосновано, поскольку повышенный уровень лактата в отсутствие симптомов не служит прогностическим фактором клинически значимого токсического повреждения митохондрий (McComsey, 2004 г). Определение уровня мтДНК в мононуклеарах периферической крови ненадежно. По-видимому, более чувствительным методом является определение уровня мтДНК в пораженных тканях, однако этот метод подразумевает проведение инвазивного вмешательства, и он не оценивался в проспективных исследованиях с точки зрения клинических исходов.

При установившейся симптоматике в диагностике помогает гистологическое исследование биоптатов. В пользу токсического повреждения митохондрий свидетельствуют: ультраструктурные изменения митохондрий, сниженная гистохимическая активность цитохром-с-оксидазы, внутриклеточная (особенно мелкокапельная) жировая дистрофия печени и так называемые «рваные красные мышечные волокна».

Лечение и профилактика токсического повреждения митохондрий

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия могут усиливать проявления токсического повреждения митохондрий и должны приниматься во внимание. Токсическое действие диданозина на митохондрии, например, усиливается в результате лекарственных взаимодействий с рибавирином, гидроксимочевинной и аллопуринолом (Ray, 2004). В случае комбинирования диданозина с тенофовиром дозу диданозина нужно снизить до 250 мг 1 раз в сутки. Аналог тимидина бривудин — виростатик для лечения герпетической инфекции — способен усиливать токсическое действие НИОТ на митохондрии, поскольку один из его метаболитов оказывает ингибирующее действие на ДГОДГ (см. ниже). Поэтому бривудин не следует назначать одновременно с антиретровирусными препаратами-аналогами пиримидинов.

Токсины для митохондрий

Метаболизм митохондрий нарушают также ибупрофен, вальпроевая кислота и аспирин, поскольку эти препараты подавляют утилизацию митохондриями жирных кислот. Неоднократно сообщалось о случаях развития угрожающего жизни лактацидоза, спровоцированного приемом вальпроевой кислоты, как у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и у лиц с врожденными мутациями мтДНК. Аспирин может повреждать митохондрии; при повреждении митохондрий гепатоцитов печени может развиваться синдром Рея. Амидарон и тамоксифен подавляют синтез АТФ в митохондриях. Парацетамол и другие препараты ослабляют антиоксидантную защиту (глутатион) митохондрий, которые становятся уязвимыми перед свободными радикалами. Аминогликозидные антибиотики и хлорамфеникол не только подавляют синтез белков бактериями, но и при определенных обстоятельствах могут нарушать транскрипцию пептидов в митохондриях как в бактериоподобных эндосимбионтах клетки. Адефовир и цидофовир тоже подавляют активность гамма-полимеразы. Алкоголь токсичен для митохондрий и поэтому от него настоятельно рекомендуется отказаться.

Возможно, наиболее важное лечебное вмешательство — отмена НИОТ, вызвавших токсическое повреждение митохондрий. Результаты нескольких исследований показали, что замена ставудина (Зерит®) на менее токсичный препарат приводит к объективному уменьшению липоатрофии с положительной динамикой (Martin, 2004; McComsey, 2004; Moyle, 2004). Напротив, замена ингибиторов протеазы на ННИОТ к уменьшению липоатрофии не приводила. Эти данные подчеркивают важную роль токсического повреждения митохондрий в патогенезе нарушений распределения жировой клетчатки.

Уридин

На сегодняшний день добавление к лечению уридина в случаях, когда невозможно отменить прием токсичных НИОТ, представляется очень перспективным методом лечения токсического повреждения митохондрий. Как уже говорилось, любое нарушение в дыхательной цепи приводит к ингибированию ДГОДГ — фермента, необходимого для синтеза уридина и его производных — пиримидинов (см. рис. 9.2). Снижение внутриклеточного содержания пиримидинов приводит к относительному избытку экзогенных аналогов пиримидина, с которыми они конкурируют за гамма-полимеразу. Порочный круг замыкается и приводит к снижению уровня мтДНК. Профилактическое или терапевтическое использование препаратов уридина может разорвать этот круг и тем самым повысить уровень мтДНК (Setzer, 2008). Уридин устраняет в гепатоцитах все последствия снижения уровня мтДНК и нормализует образование лактата, пролиферацию клеток, скорость гибели клеток и внутриклеточное отложение жира (Walker, 2003). В адипоцитах, подвергавшихся воздействию ставудина, уридин нормализовал функцию митохондрий и жировой обмен (Walker, 2006a). По новым данным, уридин способен также предотвращать гепатотоксический эффект зальцитабина (Lebrecht, 2007) и вызываемые зидовудином миопатию (Lebrecht, 2008), кардиомиопатию и нейропатию у мышей.

Пероральная заместительная терапия уридином как предшественником пиримидина хорошо переносится, даже при применении высоких доз (Kelsen, 1997; van Groenigen, 1986). При приеме содержащей уридин пищевой добавки «Митокнол» биодоступность уридина выше более чем в 8 раз по сравнению с приемом уридина в обычной лекарственной форме (Venhoff, 2005).



Рис. 9.2. Предполагаемый механизм действия Митокнола (НуклеомаксХТМ) в профилактике и лечении митохондриальной токсичности

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании было установлено, что на фоне приема митокнола происходит увеличение подкожной жировой клетчатки у пациентов с липоатрофией, которые продолжают получать ставудин или зидовудин (Sutinen, 2007) (см. рис. 9.3). Во втором исследовании проявления липоатрофии на фоне приема митокнола регулярно оценивались пациентами и врачами по балльным шкалам. И по оценкам пациентов, и по оценкам врачей митокнол эффективно уменьшал проявления липоатрофии (McComsey, 2008).

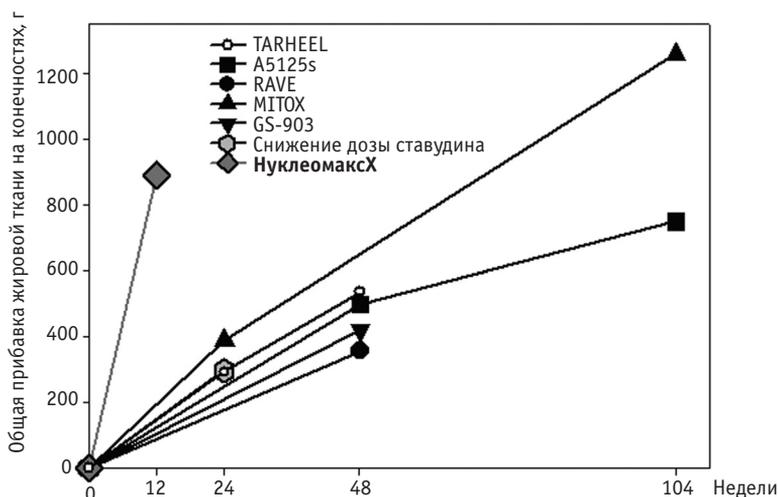


Рис. 9.3. Прибавка жировой ткани при добавлении митокнола к лечению ставудином и зидовудином (по сравнению с применением схем АРТ без НИОТ)

В моделях на животных, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов митокнол препятствовал развитию жирового гепатоза печени, обусловленного токсическим повреждением митохондрий (Walker, 2004; Banasch, 2006; Lebrecht, 2007).

Митокнол хорошо переносится и до сих пор у него не были выявлены побочные эффекты. В одном исследовании отмечалось клинически незначимое снижение уровня ЛПВП, в то время как в другом исследовании уровень холестерина ЛПВП не менялся (McComsey, 2008). Отрицательного влияния на эффективность антиретровирусной терапии не отмечалось (Koch, 2003; McComsey, 2005; Sommadossi, 1988; Sutinen, 2007). В Европе и Северной Америке митокнол продается как пищевая добавка НуклеомаксХ (NucleomaxX®); его можно приобрести в аптеках и по интернету (www.nucleomaxX.com).

Гиперлактатемия

При развитии симптоматической гиперлактатемии и лактацидоза все НИОТ следует немедленно отменить (Brinkman, 2000).

Эффективность применения «витаминных коктейлей» в отношении повышения уровня мтДНК не была доказана ни в экспериментах *in vitro*, ни в клинических исследованиях (Venhoff, 2002; Walker, 1995). У животных и людей гиперлактатемия снижалась при приеме митокнола (Lebrecht, 2007; Sutinen, 2007). После возвращения уровня лактата к норме возможно возобновление приема НИОТ (Lonerган, 2003). Рекомендации по поддерживающему лечению гиперлактатемии и лактацидоза приведены в таблице 9.2.

Таблица 9.2. Поддерживающее лечение гиперлактатемии у ВИЧ-инфицированных небеременных взрослых

Уровень лактата 2–5 ммоль/л + симптомы	Уровень лактата >5 ммоль/л или лактацидоз
Отменить препараты, токсичные для митохондрий Можно назначить витамины и НуклеомаксХ (36 г х 3 раза в сутки 3 дня подряд 1 раз в месяц)	Отменить НИОТ и другие препараты, токсичные для митохондрий Интенсивная терапия Поддерживать уровень гемоглобина >100 г/л Не применять сосудосуживающие средства Кислород Устранение гипогликемии Бикарбонат (спорно) 50–100 ммоль, если pH<7,1 Коэнзим Q ₁₀ (100 мг х3 раза в сутки) Витамин С (1 г х3 раза в сутки) Тиамин (вит. В ₁ , 100 мг х3 раза в сутки) Рибофлавин (вит. В ₂ , 100 мг х1 раз в сутки) Пиридоксин (вит. В ₆ , 60 мг х1 раз в сутки) L-ацетилкарнитин (1 г х3 раза в сутки) НуклеомаксХ (36 г х3 раза в сутки до снижения уровня лактата до <5 ммоль/л)

Литература

- Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991; 337: 508-510.
- Banasch M, Goetze O, Knyhala K et al. Uridine supplementation enhances hepatic mitochondrial function in thymidine-analogue treated HIV-infected patients. *AIDS* 2006; 20: 1554-1556.
- Becher F, Pruvost AG, Schlemmer DD et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. *AIDS* 2003; 17: 555-561.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-1089.
- Bonora S, Boffito M, D'Avolio A et al. Detection of stavudine concentrations in plasma of HIV-infected patients taking zidovudine. *AIDS* 2004; 18: 577-578.
- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115.
- Brinkman K, Vrouwenraets S, Kauffman R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000; 14: 2801-2802.
- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: F25-F32.
- Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
- Cote HC, Magil AB, Harris M et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006; 11: 79-86.
- Coté HC, Yip B, Asselin JJ et al. Mitochondrial:nuclear DNA ratios in peripheral blood cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients who received selected HIV antiretroviral drug regimens. *J Infect Dis* 2003; 187: 1972-1976.
- Divi RL, Walker VE, Wade NA et al. Mitochondrial damage and DNA depletion in cord blood and umbilical cord from infants exposed in utero to Combivir. *AIDS* 2004; 18: 1013-1021.
- Galluzzi L, Pinti M, Troiano L et al. Changes in mitochondrial RNA production in cells treated with nucleoside analogues. *Antivir Ther* 2005; 10: 191-195.
- Gerschenson M, Nguyen V, Ewings EL et al. Mitochondrial toxicity in fetal *Erythrocebus patas* monkeys exposed transplacentally to zidovudine plus lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 91-100.
- Gingelmaier A, Grubert TA, Kost BP et al. Mitochondrial toxicity in HIV type-1-exposed pregnancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2009; 14: 331-338.
- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 99-103.
- Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22: 685-708.
- Kelsen DP, Martin D, O'Neil J et al. Phase I trial of PN401, an oral prodrug of uridine, to prevent toxicity from fluorouracil in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1511-1517.

- Kinai E, Hanabusa H. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005; 19: 2031-2033.
- Koch EC, Schneider J, Weiss R, Penning B, Walker UA. Uridine excess does not interfere with the antiretroviral efficacy of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2003; 8: 485-487.
- Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC et al. 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. *N Engl J Med* 1990; 322: 1333-1340.
- Lebrecht D, Deveaud C, Beauvoit B, Bonnet J, Kirschner J, Walker UA. Uridine supplementation antagonizes zidovudine-induced mitochondrial myopathy and hyperlactatemia in mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 318-326.
- Lebrecht D, Vargas Infante YA, Setzer B, Kirschner J, Walker UA. Uridine supplementation antagonizes zalcitabine-induced microvesicular steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2007; 15: 72-79.
- Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, Wiech T, Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir-DF treated rats. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 1: 258-63.
- Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003; 2: 812-822.
- Löffler M, Jöckel J, Schuster G, Becker C. Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides. *Mol Cell Biochem* 1997; 174: 125-129.
- Loneragan JT, Barber RE, Mathews WC. Safety and efficacy of switching to alternative nucleoside analogues following symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis. *AIDS* 2003; 17: 2495-2499.
- Loneragan JT, Behling C, Pfander H, Hassanein TI, Mathews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 162-166.
- Mallon PW, Unemori P, Sedwell R et al. In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. *J Infect Dis* 2005; 191: 1686-1696.
- Martin A, Smith DE, Carr A et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004; 18: 1029-1036.
- Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 708-713.
- McComsey GA, O'Riordan M, Setzer B, Lebrecht D, Baron E, Walker UA. Uridine supplementation in HIV lipoatrophy: pilot trial on safety and effect on mitochondrial indices. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1031-1037.
- McComsey GA, Paulsen DM, Loneragan JT et al. Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005; 19: 15-23.
- McComsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM et al. Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 263-270.
- McComsey GA, Yau L. Asymptomatic hyperlactataemia: predictive value, natural history and correlates. *Antivir Ther* 2004; 9: 205-212.
- McKee EE, Bentley AT, Hatch M, Gingerich J, Susan-Resiga D. Phosphorylation of thymidine and AZT in heart mitochondria: elucidation of a novel mechanism of AZT cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2004; 4: 155-167.
- Miro O, Lopez S, Pedrol E et al. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain enzyme deficiencies are present in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with HAART-related lipodystrophy. *Antivir Ther* 2003; 8: 333-338.
- Moyle G, Lysakova L, Brown S et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polyactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med* 2004; 5: 82-87.
- Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Safety* 1998; 19: 481-494.
- Negredo E, Moltó J, Burger D et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS* 2004; AA: 459-463.
- Noguera A, Fortuny C, Sanchez E et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 778-782.
- Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N, Issa BG, Savage MW. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005; 6: 341-346.
- Ray AS, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1089-1095.
- Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2001; 29: 342-344.
- Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13: 2188-2189.
- Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Pyrimidine nucleoside depletion sensitizes to the mitochondrial hepatotoxicity of the reverse transcriptase inhibitor stavudine. *Am J Pathol* 2008; 172: 681-690.
- Setzer B, Schlesier M, Thomas AK, Walker UA. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogues in primary human lymphocytes. *Antivir Ther* 2005a; 10: 327-334.
- Setzer B, Schlesier M, Walker UA. Effects of didanosine-related depletion of mtDNA in human T lymphocytes. *J Infect Dis* 2005b; 191: 848-855.
- Shiramizu B, Shikuma KM, Kamemoto L et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 370-374.
- Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 9: 153-161.
- Sommadossi JP, Carlisle R, Schinazi RF, Zhou Z. Uridine reverses the toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in normal human granulocyte-macrophage progenitor cells in vitro without impairment of antiretroviral activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 997-1001.
- Sutinen J, Walker UA, Sevastianova K et al. Uridine supplementation for the treatment of antiretroviral therapy-associated lipoatrophy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007; 12: 97-105.
- Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 695-701.
- Tenofovir review team. Memorandum. www.fda.gov 2001.

- van Groeningen CJ, Leyva A, Kraal I, Peters GJ, Pinedo HM. Clinical and pharmacokinetic studies of prolonged administration of high-dose uridine intended for rescue from 5-FU toxicity. *Cancer Treatment Reports* 1986; 70: 745-750.
- Venhoff N, Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Dietary supplements in the treatment of NRTI-related mitochondrial toxicity. *AIDS* 2002; 16: 800-802.
- Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 373-381.
- Venhoff N, Zilly M, Lebrecht D et al. Uridine pharmacokinetics of Mitocnol, a sugar cane extract. *AIDS* 2005; 19: 739-740.
- Walker UA, Auclair M, Lebrecht D, Kornprobst M, Capeau J, Caron M. Uridine abrogates the adverse effects of antiretroviral pyrimidine analogues on adipose cell functions. *Antivir Ther* 2006a; 11: 25-34.
- Walker UA, Bickel M, Lütke Volksbeck SI et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002a; 29: 117-121.
- Walker UA, Byrne E. The therapy of respiratory chain encephalomyopathy: a critical review of the past and current perspective. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 273-280.
- Walker UA, Hoffmann C, Enters M, Thoden J, Behrens G, Mitzel SL. High serum urate in HIV-infected persons: the choice of the antiretroviral drug matters. *AIDS* 2006b; 20: 1556-1558.
- Walker UA, Langmann P, Miehle N, Zilly M, Klinker H, Petschner F. Beneficial effects of oral uridine in mitochondrial toxicity. *AIDS* 2004; 18: 1085-1086.
- Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS* 2002b; 16: 2165-2173.
- Walker UA, Venhoff N, Koch E, Olschweski M, Schneider J, Setzer B. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. *Antivir Ther* 2003; 8: 463-470.
- Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir induced osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol* 2009 in press.

10. Определение резистентности ВИЧ

Патрик Браун, Ева Вольф

Появление резистентных (устойчивых) штаммов ВИЧ — одна из главных причин неэффективности антиретровирусной терапии. Если возникает устойчивость к препаратам сразу нескольких групп, возможности выбора препаратов для следующей схемы терапии значительно сокращаются. Однако сейчас появилась возможность назначать эффективные резервные схемы терапии, включающие ИП или ННИОТ второго поколения, у которых другие профили резистентности, или препараты новых групп, например, ингибиторы проникновения или ингибиторы интегразы. При заменах терапии по причине развития резистентности бывает полезным восстановление чувствительности вируса к препаратам (ресенсибилизация).

Быстрое появление резистентных штаммов ВИЧ обусловлено высокой скоростью репликации ВИЧ — ежедневно образуется почти 10 млн новых вирусных частиц (Perelson, 1996) — а также очень большой частотой ошибок репликации, совершаемых обратной транскриптазой ВИЧ. Это приводит к высокой частоте появления мутаций и постоянному образованию новых штаммов вируса даже в отсутствие лечения. На фоне приема антиретровирусных препаратов происходит селективный отбор резистентных штаммов, и они начинают преобладать в общей популяции вируса (Drake, 1993).

В этой главе при обсуждении генотипической резистентности вируса рассказывается большей частью о мутациях резистентности и их сочетаниях (так называемых «профилях резистентности»), возникающих в генах, кодирующих обратную транскриптазу, протеазу, интегразу и белки наружной оболочки, на фоне селективного воздействия антиретровирусных препаратов. Дается общее представление о правилах интерпретации результатов генотипирования. Большинство данных получено на основании обследования пациентов с вирусами подтипа В (которые в структуре глобальной эпидемии ВИЧ-1-инфекции составляют лишь приблизительно 10%). Однако вирусы не-В-подтипов тоже изучались. У разных подтипов вируса механизмы развития резистентности и профили резистентности могут отличаться (Snoeck, 2006).

Методы определения резистентности вируса

Для оценки устойчивости (или чувствительности) ВИЧ к отдельным антиретровирусным препаратам существует два основных метода — фенотипирование и генотипирование (Wilson, 2003).

Системы для генотипирования, одобренные FDA:

- HIV-1 TruGene™ (Siemens Healthcare Diagnostics)
- ViroSeq™/ABI Prism® 3100 Genetic Analyzer (Abbott Molecular/Abplera Corporation of Applied Biosystems and Celera)

Другие системы для генотипирования, например, GeneSeq™ (Monogram Biosciences), разрабатываются в лабораториях компаний-производителей и применяются в клинических исследованиях.

Стандартные методы генотипирования (основанные на изучении популяции вируса в целом) выявляют мутантные штаммы, составляющие не менее 20% от общей популяции вируса. В некоторых лабораториях применяются сверхчувствительные методы (аллелспецифичная ПЦР в реальном времени, секвенирование отдельных геномов), которые выявляют мутантные штаммы, составляющие <0,1–5% от общей популяции вируса. Клиническое значение «минорных» штаммов пока не установлено.

Системы для фенотипирования включают:

- Antivirogram™ (Virco)
- PhenoSense™ (Monogram Biosciences)
- Phenoscript™ (Viralliance)

К недостаткам фенотипирования следует отнести большие затраты времени на проведение исследования и высокую стоимость. Стоимость исследования колеблется в зависимости от лаборатории и используемой системы и составляет от 350 до 450 евро для генотипирования и примерно вдвое больше для фенотипирования.

Применение обоих методов ограничивается требованиями к минимальному уровню вирусемии: уровень вирусной нагрузки менее 500–1000 копий/мл зачастую недостаточен для определения резистентности вируса.

Фенотипирование

При фенотипировании получают количественную оценку непосредственной чувствительности вируса к антиретровирусным препаратам. При этом сравнивают скорость репликации выделенных от пациента штаммов ВИЧ в клеточной культуре в присутствии разных концентраций антиретровирусных препаратов со скоростью репликации штамма дикого типа (контрольного штамма) в присутствии тех же концентраций антиретровирусных препаратов.

Для каждого препарата определяют показатель IC_{50} (концентрацию препарата, которая подавляет репликацию вируса в клеточной культуре на 50%). Затем для определения чувствительности вируса вычисляют отношение IC_{50} для исследуемого штамма к IC_{50} для контрольного штамма (дикого типа) и сравнивают полученную величину (коэффициент резистентности) с пороговой. Если полученная величина меньше пороговой, штамм считают чувствительным, если больше — устойчивым. Пороговая величина показывает, во сколько раз IC_{50} для исследуемого штамма может превышать IC_{50} для дикого штамма, чтобы вирус все еще считался чувствительным к препарату. Поэтому определение пороговых величин очень важно для интерпретации результатов.

На сегодняшний день таких пороговых величин три.

Техническая пороговая величина учитывает вариабельность получаемых результатов, обусловленную методологическими особенностями проведения исследования.

Биологическая пороговая величина отражает вариабельность штаммов дикого типа, выделяемых от разных пациентов, ранее не получавших АРТ. Если IC_{50} для исследуемого штамма ниже биологической пороговой величины, вероятность вирусологического эффекта очень высока. Однако если IC_{50} превышает биологическую пороговую величину, то предсказать эффективность препарата невозможно.

И наоборот, *клиническая пороговая величина* указывает на уровни IC_{50} , при которых подавление репликации вируса еще возможно.

В бланках результатов фенотипирования, проведенных с помощью систем *vircoType™* и *RenoSense*, указываются нижняя и верхняя клинические пороговые величины. Нижняя клиническая пороговая величина соответствует коэффициенту резистентности (изменению IC_{50}), который свидетельствует о незначительном снижении чувствительности вируса к препарату. Если коэффициент резистентности превышает верхнюю клиническую пороговую величину, то вирус считается резистентным к препарату. Если коэффициент резистентности находится в диапазоне клинической чувствительности, то это говорит о частичном снижении чувствительности вируса к препарату (или о частичной резистентности). Вследствие ограниченного клинического опыта диапазоны клинической чувствительности для недавно одобренных к применению препаратов не установлены.

Генотипирование

При генотипировании выявляют известные мутации, вызывающие резистентность вируса. Для этого применяются методы прямого секвенирования амплифицированного генома ВИЧ, а также методы гибридизации с олигонуклеотидами дикого или мутантного штамма вируса. Важные сведения, которые могут повлиять на решения относительно дальнейшего лечения, получают при секвенировании гена *pol*, кодирующего вирусные ферменты протеазу, обратную транскриптазу и интегразу, а также при секвенировании гена *env*, кодирующего гликопротеины наружной оболочки вируса, gp41 и gp120.

Интерпретация результатов генотипирования (сочетания выявленных мутаций резистентности) основывается на корреляции генотипа, фенотипа и клинической эффективности. Данные о такой корреляции получают из исследований *in vitro*, клинических исследований, клинических наблюдений и так называемых «двойных» исследований, когда штаммы с известными (выявленными генотипическим методом) мутациями проверяют на фенотипическую резистентность.

Системы для интерпретации результатов генотипирования, основанные на закономерностях

Для фенотипической интерпретации выявленных сочетаний мутаций резистентности широко используются системы для интерпретации (алгоритмы), основанные на закономерностях. Экспертные группы (например, HIV-GRADE) разработали алгоритмы, основанные на опубликованных данных и данных клинических наблюдений.

- HIV-GRADE, <http://www.hiv-grade.de>
- Stanford Database, <http://hivdb.stanford.edu/pages/asi/>
- The Rega Algorithms, <http://www.rega.kuleuven.be/cev/index.php?id=30>

Системы для интерпретации результатов генотипирования, основанные на математической обработке баз данных, и виртуальное фенотипирование

В отличие от разработанных экспертами алгоритмов интерпретации, основанных на накопленном опыте (knowledge-based), в системах для интерпретации, основанных на математической обработке баз данных (data-based), таких, как geno2pheno или vircoType™, используются математические алгоритмы для определения «виртуального» фенотипа исходя из результатов генотипирования. При виртуальном фенотипировании вся информация о фенотипе вируса основывается на сведениях о его генотипе, при этом реально фенотипирование не проводится. Предположительное описание фенотипических свойств вируса получают на основании обработки больших баз данных, в которых содержится информация о генотипах и соответствующих им фенотипических свойствах штаммов вирусов.

В бесплатной системе для интерпретации geno2pheno используются технологии искусственного интеллекта, в том числе построение дерева решений и поддерживающие векторные машины (Beerenwinkel, 2003).

Система для интерпретации vircoType™ основана на модели множественной линейной регрессии с использованием базы данных, содержащей информацию о нескольких десятках тысяч генотипов и соответствующих им фенотипических свойствах. Для каждого препарата коэффициент резистентности определяется с учетом всех обнаруженных у данного штамма вируса известных мутаций резистентности к этому препарату. При этом учитываются известные синергические и антагонистические эффекты определенных пар мутаций, которые включены в математическую модель. Отдельным мутациям или парам мутаций присваиваются весовые коэффициенты (по отношению к определенному препарату), в зависимости от величины их влияния на резистентность вируса. Весовые коэффициенты положительны для отдельных мутаций или пар мутаций, которые усиливают резистентность вируса, и отрицательны для мутаций или пар мутаций, которые восстанавливают чувствительность вируса к препарату.

Основные положения и система обозначений

Каждой аминокислоте в структуре вирусных белков соответствует группа из трех нуклеотидов (кодон или триплет) в нуклеотидной последовательности генома ВИЧ. В обозначение каждой точечной мутации резистентности входит порядковый номер кодона (что позволяет определить расположение мутации в пределах гена) и две буквы. Перед порядковым номером ставится буква, соответствующая кодируемой данным кодоном аминокислоте у дикого штамма вируса. Буква после порядкового номера соответствует аминокислоте, кодируемой мутантным кодоном. Например, M184V — это мутация в кодоне 184 гена обратной транскриптазы, в результате которой в структуре фермента обратной транскриптазы произошла замена метионина (как у дикого штамма вируса) на валин.

Механизмы резистентности

НИОТ — это пролекарства, которые превращаются в биологически активные метаболиты только после внутриклеточного превращения в трифосфат. Для нуклеотидных аналогов требуется только два этапа фосфорилирования, а не три, как для нуклеозидных аналогов. Фосфорилированные НИОТ конкурируют с природными дезоксирибонуклеозидтрифосфатами. Встраивание фосфорилированного НИОТ в прореплированную ДНК обрывает ее дальнейший синтез.

Установлено два основных биохимических механизма формирования резистентности к НИОТ (De Mendoza, 2002). *Стерическое ингибирование* обеспечивается мутациями, которые изменяют

структуру активного центра обратной транскриптазы таким образом, что она начинает отличать НИОТ от природных нуклеозидов; в результате вероятность встраивания НИОТ в провирусную ДНК резко снижается. Стерическое ингибирование наблюдается при мутациях M184V, Q151M, L74V и K65R (Naeger, 2001; Clavel, 2004).

Фосфоролиз НИОТ с участием АТФ (аденозинтрифосфата) или пирофосфата приводит к отсоединению уже встроенного НИОТ от растущей провирусной цепи ДНК. Этот механизм обеспечивается мутациями M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y и K219Q (Meyer, 2000). Фосфоролиз приводит к появлению перекрестной резистентности к НИОТ, при этом наблюдается следующая закономерность в уровнях резистентности к конкретным НИОТ: AZT, d4T > ABC > ddI > 3TC. В отличие от мутаций «отсоединения», мутация K65R приводит к уменьшению вероятности отсоединения всех НИОТ (по сравнению с вирусом дикого типа), увеличивая стабильность их соединения с ДНК. Комбинированный эффект мутации K65R (двух противоположных механизмов — уменьшения вероятности присоединения и уменьшения вероятности отсоединения) приводит к снижению чувствительности вируса ко всем НИОТ, за исключением зидовудина, к которому чувствительность даже повышается (White, 2005).

ННИОТ также ингибируют вирусный фермент обратную транскриптазу (ОТ). ННИОТ — маленькие молекулы, которые связываются с гидрофобным карманом, расположенным рядом с каталитическим доменом обратной транскриптазы. Мутации участка гена, кодирующего участок связывания ННИОТ, снижают способность ННИОТ связываться с ОТ, что приводит к утрате их антиретровирусного действия. Перекрестную резистентность к ННИОТ первого поколения способны вызвать одна точечная мутация, однако ННИОТ второго поколения обладают более сложными профилями резистентности.

ИП препятствуют расщеплению протеазой вирусного полипротеина Gag-Pol (предшественника вирусных белков) и тем самым приводят к образованию незрелых вирусных частиц, не способных инфицировать другие клетки. Устойчивость к ингибиторам протеазы обычно развивается медленно, поскольку для приобретения существенного уровня резистентности штамм вируса должен накопить несколько мутаций резистентности (т. е. преодолеть так называемый генетический барьер). Мутации резистентности к ингибиторам протеазы подразделяют на *основные (первичные, большие)* и *второстепенные (вторичные, малые) мутации*.

Таблица 10.1. Мутации резистентности к ингибиторам протеазы

Основные мутации

D30N, V32I, M46I/L/V, I47V/A, G48V/M, I50V/L, I54VM/L/T/A/S, L76V, V82A/T/F/T/L/S/M/C, I84V/A/C, N88D/S/T/G, L90M

Второстепенные мутации

L101IVFRY, V11I, I13V, K20MRTIV, L24I, L33F/I, E35G, K43T, F53L/Y, Q58E, A71V/T/I, G73C/A/T/S, T74P, N83D, L89V

(HIV Drug Resistance Database (База данных по мутациям резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам), Sequence Analyses Program (Программа анализа последовательностей), версия 5.0.0, 4 ноября 2008 г.; <http://hivdb.stanford.edu/pages/asi/releaseNotes/updates.html>)

Основные мутации обеспечивают фенотипическую резистентность. Они начинают закрепляться первыми на фоне селективного действия антиретровирусного препарата. Эти мутации изменяют активный центр фермента-мишени (протеазы ВИЧ), уменьшая способность ингибитора протеазы к связыванию с этим ферментом. Основные мутации могут также приводить к снижению активности протеазы. *Второстепенные мутации* не затрагивают активный центр фермента и обычно появляются позже основных. Второстепенные мутации часто обнаруживаются в полиморфных участках вирусов не-В-подтипа. Второстепенные мутации компенсируют снижение жизнеспособности вируса, вызванное основными мутациями (Nijhuis, 1999; Johnson, 2007b). Мутации в кодонах 20, 36, 63, и 77 представляют собой полиморфизмы, которые обнаруживаются также у вирусов, не подвергавшихся селективному действию ИП, в особенности у вирусов не-В-подтипа. Их вклад в резистентные свойства вируса невелик и зависит от присутствия других мутаций.

Ингибиторы слияния препятствуют проникновению ВИЧ в клетки-мишени. На первом этапе проникновения в клетку гликопротеин наружной оболочки вируса gp120 связывается с рецептором CD4 и хемокиновыми корецепторами (CCR5 или CXCR4) клетки-мишени. Взаимодействие между двумя участками гептадных повторов HR1 и HR2 трансмембранного гликопро-

теина gp41 приводит к конформационным изменениям gp41, обеспечивающим слияние наружной оболочки вируса и клеточной мембраны.

Ингибитор слияния энфувиртид (Т-20), синтетический пептид, состоящий из 36 аминокислот, имитирует С-концевой участок HR2 гликопротеина gp41 и конкурентно связывается с HR1. При этом блокируется взаимодействие между HR1 и HR2, и конформационные изменения gp41, необходимые для слияния мембран вируса и клеток, не происходят. Эффективность энфувиртида может снизить точечная мутация с заменой одной аминокислоты в участке HR1.

Блокаторы рецепторов CCR5 связываются с корцептором CCR5, препятствуя его взаимодействию с гликопротеином наружной оболочки вируса gp120, которое необходимо для проникновения вируса в клетку-мишень. Существует два механизма развития резистентности к блокаторам рецепторов CCR5: переход на использование корцепторов CXCR4 (т. е. смена тропизма вируса с CCR5 (R5) на CXCR4 (X4)) или появление мутаций, которые позволяют вирусу использовать для проникновения в клетку молекулы CCR5 с присоединенными к ним блокатором рецепторов CCR5.

Ингибиторы интегразы предотвращают встраивание ДНК ВИЧ в геном человеческой клетки. Ингибиторы интегразы ралтегравир и элвитегравир блокируют этап переноса цепи ДНК. Ингибиторы интегразы связываются с каталитическим центром интегразы и переносятся в клеточное ядро в составе прединтеграционного комплекса (ПИК), где они ингибируют перенос цепи интегразой. Накопление ключевых мутаций в гене, кодирующем интегразу, обеспечивает резистентность к ингибиторам интегразы. Эти мутации могут влиять как на перенос цепи, так и на 3'-процессинг. Обнаруживались разные сочетания мутаций, обеспечивающих резистентность вируса к ингибиторам интегразы. Накопление второстепенных мутаций приводит к еще большему снижению чувствительности вируса к этим препаратам.

Передача резистентных штаммов ВИЧ

Распространенность штаммов ВИЧ с мутациями резистентности среди пациентов, еще не получавших антиретровирусных препаратов, различается в разных регионах. Высокая доля первичных резистентных штаммов — более 20% — была обнаружена в крупных городах США, в которых уже длительное время предоставляется антиретровирусная терапия и в которых проживает много гомосексуальных мужчин. Сопоставимая частота передачи резистентных штаммов была зарегистрирована в Мадриде с 1997 по 1999 г. и в 2002 г. (Grant, 2003; Wensing, 2003; De Mendoza, 2003, 2005a; Truong, 2006).

В германском исследовании сероконверсии, который проводился Институтом Роберта Коха, за период с 1996 по 2007 г. первично резистентные штаммы были обнаружены в 11,2% случаев (Kuecherer, 2006; Bartmeyer, 2008). Среди пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование RESINA с 2001 по 2007 г., у 14% были обнаружены первично резистентные штаммы ВИЧ (Oette, 2008).

По данным европейского исследования CATCH, которое проводилось в рамках программы SPREAD (Strategy to Control Spread of HIV Drug Resistance [Стратегия борьбы с распространением резистентных штаммов ВИЧ]), за период с 1996 по 2002 г. среди 2208 пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией частота инфекций первично резистентными штаммами вируса составила 10,4% (Wensing, 2005). В то время как распространенность штаммов, первично резистентных к НИОТ, со временем снижается, увеличивается частота передачи штаммов, резистентных к ННИОТ. Доля штаммов, первично резистентных к ИП, существенно не меняется. Первичная резистентность в особенности свойственна подтипу В ВИЧ (70% от всех впервые выявленных случаев первично резистентной ВИЧ-инфекции). Однако сейчас наблюдается рост первичной резистентности и среди не-В-подтипов ВИЧ.

Данные по частоте передачи резистентных штаммов ВИЧ в Европе за 2002–2003 г. были получены в ходе проведения программы SPREAD — программы выявления случаев первичной резистентности вируса у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией и пациентов, ранее не получавших АРТ. 9,1% из 1050 пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией были инфицированы вирусом, имеющим по крайней мере одну мутацию резистентности (Wensing, 2006). Резистентность вируса к двум группам препаратов обнаруживалась менее чем у одного процента пациентов.

Таблица 10.2. Распространенность резистентных штаммов до начала антиретровирусной терапии

Источник	Регион	Период	Категория пациентов	Кол-во	Первичная резистентность
Wensing, 2006	Европа (19 стран)	2002–2003	Впервые выявленная ВИЧ-инфекция	1050	9,1%
Cane, 2005	Великобритания	1996–2005	Хроническая ВИЧ-инфекция	2357	14,2%
Oette, 2008	Германия	2001–2004	Хроническая ВИЧ-инфекция	1373	14%
Bartmeyer, 2008	Германия	1996–2007	Сероконверсия	1298	11,2%
De Mendoza, 2005	Испания	1997–2004	Сероконверсия	198	12,1%
Recordon-Pinson, 2007	Франция	1996–2005	Сероконверсия	194	15,7%*
Chaix, 2007	Франция	2005–2006	Сероконверсия	289	10,4%
Little, 2002	США	1995–2000	Сероконверсия	377	22,7%
Truong, 2006	Сан-Франциско	2004	Впервые выявленная ВИЧ-инфекция	129	13,2%
Jayaraman, 2006	Канада	1999–2003	Впервые выявленная ВИЧ-инфекция	768	10,2%
Nkengafac, 2007	Камерун	2005–2006	Впервые выявленная ВИЧ-инфекция	180	7,8%

*18,2% среди инфицированных ВИЧ подтипа В; 8,3% среди инфицированных ВИЧ не-В-подтипа.

Частота передачи резистентных штаммов вируса, возможно, недооценивается в разных регионах. «Минорные» популяции вируса (составляющие менее 25% от всей популяции) не обнаруживаются стандартными методами секвенирования. Сорок девять штаммов вируса, выделенных от пациентов с недавно произошедшей сероконверсией, были исследованы на наличие мутаций L90M, K103N и M184V методом количественной ПЦР в реальном времени с применением специфичных олигонуклеотидов для трех основных мутаций резистентности. Штаммы с этими мутациями были обнаружены у 10 из 49 пациентов. У 5 из этих 10 пациентов мутантные штаммы составляли минорную популяцию квазивидов и не обнаруживались методом прямого секвенирования (Metzner, 2005). В швейцарском исследовании квазивиды с мутациями M184V и/или K103N обнаруживались как минорные варианты у 18% (13/74) пациентов с первичной ВИЧ-инфекцией и исходно определенным диким штаммом вируса (Metzner, 2007a). В исследовании, проведенном в Атланте, в котором целенаправленно искали штаммы с мутациями L90M, M41L, K70R, K103N, Y181C, M184V, T215F и T215Y, резистентные штаммы были обнаружены у 33 из 205 (16%) пациентов с острой или хронической ВИЧ-инфекцией (Johnson, 2007a).

В отличие от мутаций K103N или M184V, K65R при первичной резистентности выявляется редко. Мутация K65R была обнаружена только у изолятов вируса, выделенных от 4 из 194 пациентов (2%), при этом штаммы с мутацией K65R составляли минорную долю популяции вируса на момент начала АРТ. Вирусологический ответ на схему АРТ, в которую входила комбинация TDF+FTC в сочетании с ННИОТ или с усиленным ритонавиром ИП, не менялся до 24 недели лечения (Metzner, 2007b).

Штаммы с первичной резистентностью могут сохраняться в течение длительного времени (Рао, 2004). В испанском исследовании сероконверсии велось наблюдение за 10 пациентами с первичными мутациями резистентности вируса T215Y, T215N/S/C, M41L, L74V, V82S/A, L90M и I54V. Медиана периода наблюдения составила 41 месяц. Только в трех из 10 случаев наблюдалась (частичная) реверсия (T215Y): через 7 лет ревертантные штаммы по T215Y (T215S) были обнаружены у двух пациентов, и у одного пациента был обнаружен вирус дикого типа (De Mendoza, 2005b).

У одного пациента, наблюдавшегося в нашем центре в Мюнхене, первичные мутации резистентности вируса сохранялись в течение четырех лет (см. таблицу 10.3).

Клиническая значимость первичной резистентности была доказана результатами нескольких исследований. Передавшиеся мутации резистентности сужают выбор препаратов для начала АРТ и уменьшают вероятность вирусологического ответа на терапию (Harzic, 2002; Little, 2002; Riva, 2002; Hanna, 2001). Однако, если при выборе начальной схемы АРТ тщательнейшим образом учитываются исходные мутации резистентности, часто удается добиться успеха (Oette, 2006; Reuter, 2008).

Таблица 10.3. Мутации резистентности, сохранявшиеся в популяции вируса у пациента, заразившегося мультирезистентным вирусом (последний отрицательный тест на ВИЧ в 1997 году; ВИЧ-инфекция диагностирована в июне 2000 года).

	Источник ВИЧ-инфекции		Пациент			
	февраль 2000	март 2001	январь 2002	январь 2003	июль 2004	
НИОТ						
M41L	M41L	M41L	M41L			
D67N	D67N	D67N	D67N	D67N	D67N	
K70R	K70R					
V75M	V75M	V75M	V75M			
M184V		M184V				
L210W	L210W					
T215F	T215F	T215F				
K219Q	K219Q	K219Q	K219Q	K219Q	K219Q	
ННИОТ						
G190A	G190A	G190A	G190A	G190A	G190A	
ИП						
M46I	M46I	M46I	M46I	M46I	M46I	
L63P	L63P					
A71V	A71V	A71V	A71V	A71V	A71V	
G73S	G73S					
I84V	I84V	I84V	I84V	I84V		
L90M	L90M	L90M	L90M	L90M	L90M	

В начале 2005 года один пациент из Нью-Йорка вызвал настоящую сенсацию. Он был первично инфицирован полирезистентным ВИЧ, при этом было обнаружено 7 значимых мутаций резистентности к НИОТ, 2 мутации резистентности к ННИОТ и 12 мутаций резистентности к ИП. Через некоторое время (примерно от 4 до 20 месяцев, точный момент заражения неизвестен) количество лимфоцитов CD4 снизилось до 80 мкл⁻¹. По способности к репликации резистентный вирус не уступал вирусу дикого типа. Только два препарата — энфувиртид и эфавиренз — сохраняли активность против этого вируса. Несмотря на то, что передача полирезистентных штаммов вируса с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции происходит очень редко, приведенный пример наглядно демонстрирует возможные клинические последствия первичной резистентности вируса к антиретровирусным препаратам (Markowitz, 2005).

Клинические исследования

Клиническая польза определения резистентности вируса перед планируемой заменой схемы терапии была подтверждена результатами нескольких проспективных контролируемых исследований, в которых применялся метод генотипирования (VIRADAPT, CPCR A 046, Navana; Durant, 1999; Baxter, 2000; Tural, 2002), а также результатами исследований, в которых выполнялось фенотипирование (VIRA, 2001; Cohen 2002). У пациентов, чьи лечащие врачи получили информацию об имеющихся мутациях резистентности вируса до замены схемы терапии, обычно наблюдалось более выраженное снижение вирусной нагрузки, чем у пациентов, у которых схема терапии менялась без учета профиля резистентности вируса.

Учитывая появление новых препаратов в группах НИОТ, ННИОТ и ИП с новыми профилями резистентности, важность определения резистентности ВИЧ в клинической практике, возможно, увеличилась. Однако после появления в арсенале АРТ препаратов новых групп, например, ингибиторов интегразы и блокаторов рецепторов CCR5, значение методов определения резистентности вируса в клинической практике, возможно, будет пересмотрено.

Интерпретация результатов генотипирования

НИОТ

К некоторым НИОТ (например, ламивудину) и к ННИОТ резистентность высокого уровня может возникнуть уже после одиночной точечной мутации (Navlir, 1996; Schuurman, 1995). По-

этому такие препараты следует назначать только в составе высокоэффективных схем терапии. Однако мутация устойчивости к ламивудину M184V также снижает способность вируса к репликации (такой эффект называют еще «снижением жизнеспособности вируса») на 40–60% (Sharma, 1999; Miller, 2003; Deval, 2004). Несмотря на раннее появление мутации M184V, через 52 недели монотерапии ламивудином вирусная нагрузка оставалась на 0,5 lg ниже, чем начальная (Egon, 1995). При продолжении монотерапии ламивудином после отмены остальных компонентов схемы АРТ ухудшение иммунологических и клинических показателей происходит медленнее, чем после полной отмены АРТ (Castagna, 2006). У эмтрицитабина и ламивудина генотипические и фенотипические профили резистентности практически одинаковы (Borghetto-Esoda, 2007).

К мутациям резистентности к аналогам тимидина (MPAT или TAMs) относятся мутации M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y и K219Q. При наличии трех и более MPAT чувствительность вируса к ставудину значительно снижается (Calvez, 2002; Lefeuille, 2003). Также используется термин «мутации резистентности к аналогам нуклеозидов» (MPAN или NAMs), поскольку эти мутации обеспечивают перекрестную резистентность ко всем остальным нуклеозидным аналогам, за исключением ламивудина и эмтрицитабина.

У мутантных штаммов, выделенных от пациентов, у которых зидовудин, ламивудин и абакавир не эффективны, фенотипическая резистентность обычно поддается измерению. Две MPAT приводят к снижению чувствительности к зидовудину в 5,5 раза, три MPAT — в 29 раз, а четыре MPAT и более — более чем в 100 раз. Снижение чувствительности вируса к абакавиру более чем в 7 раз указывает на бесполезность применения этого препарата. Обычно такая резистентность возникает при наличии не менее трех MPAT в сочетании с мутацией M184V (Harrigan, 2000).

Балльная шкала, разработанная в ходе исследования NARVAL (ANRS 088), по-видимому, обладает хорошей прогностической ценностью в отношении вирусологического ответа на абакавир. Вирусологический ответ будет недостаточным при наличии пяти мутаций из шести следующих: M41L, D67N, L74V, M184V, L210W, T215Y/F (Brun-Vizinet, 2003).

Вирусологический ответ на диданозин зависит от количества специфических MPAT. В исследовании Jaguar, в котором участвовали ранее получавшие АРТ пациенты, мутации T215Y/F, M41L и L210W и, в меньшей степени, мутации D67N и K219Q приводили к снижению чувствительности вируса к диданозину. Вирусологический ответ не зависел от наличия мутаций M184V и K70R (Marcelin, 2005).

По клиническим данным, наличие трех и более MPAN (среди которых M41L или L210W) снижает вирусологический эффект тенофовира (Antinou, 2003).

Мутация M184V, специфичная для ламивудина, мутация L74V, а также ННИОТ-специфичные мутации L100I и Y181C могут сдерживать дальнейшее развитие резистентности (антагонистический эффект) (Vandamme, 1999).

Мутация M184V восстанавливает чувствительность вируса к зидовудину, приводя к снижению IC_{50} на 50–60%. Восстановление чувствительности к ставудину приводит к снижению IC_{50} на 30%. Однако такое восстановление чувствительности приносит клиническую пользу только при условии, что у вируса есть не более трех других мутаций резистентности, специфичных для зидовудина или ставудина (Shafer, 1995; Underwood, 2005). В одном исследовании генотипической и фенотипической резистентности, включавшем 9000 проб, сочетание мутаций M41L, L210W и T215Y снижало чувствительность к зидовудину более чем в 10 раз в 79% случаев. Однако если к ним добавлялась мутация M184V, десятикратное снижение чувствительности к зидовудину отмечалось только в 52% случаев (Larder, 1999). Мутация M184V также повышает чувствительность к тенофовиру (Miller 2001, Miller 2004a). напротив, добавление мутации M184V к нескольким MPAN или мутациям в кодонах 65, 74 или 115 повышает резистентность к абакавиру (Harrigan, 2000; Lanier, 2001).

Множественная лекарственная устойчивость (полирезистентность) ко всем НИОТ за исключением ламивудина наблюдается при сочетании мутации T69SSX (это мутация T69S плюс вставка двух аминокислот — SS, SG или SA — между положениями 69 и 70) с мутацией резистентности, специфичной для зидовудина (или Q151M), и с другой мутацией множественной устойчивости (V75I, F77L или F116Y) (Masquelier, 2001).

Мутация множественной устойчивости Q151M встречается нечасто; ее распространенность составляет менее 5%. Наличие только мутации Q151M обеспечивает умеренную резистентность вируса к зидовудину, ставудину, диданозину и абакавиру, и минимальное снижение чувствительности к тенофовиру. Мутация Q151M в сочетании с мутациями в кодонах 75, 77 и 116 вызывает резистентность высокого уровня к зидовудину, ставудину, диданозину и абакавиру, а также умеренную резистентность к тенофовиру (Shafer, 2003). В то же время вставка T69SSX повышает резистентность к тенофовиру приблизительно в 20 раз (Miller, 2001; Miller, 2004a).

Вставка T69SSX в сочетании с мутацией M184V, а также мутация Q151M в сочетании с мутацией M184V приводят к снижению репликационной способности вируса на 70% (Miller, 2003; Deval, 2004).

Мутация L74V возникает после лечения диданозином или абакавиром и повышает резистентность к диданозину в 2–5 раз (т. е. увеличивает IC_{50} в 2–5 раз) (Winters, 1997). Повышение резистентности вируса к абакавиру в 2–3 раза (т. е. увеличение IC_{50} в 2–3 раза) на клиническую эффективность этого препарата не влияет; устойчивость к абакавиру появляется при присоединении других мутаций (Tisdale, 1997; Brun-Vézinet, 2003). Мутация L74V/I в сочетании с мутацией M184V или в одиночку приводит к снижению IC_{50} примерно на 70%; фенотипическая чувствительность повышается в три раза (Underwood, 2005).

Мутация K65R может появляться на фоне приема тенофовира, абакавира или диданозина; она обеспечивает умеренную резистентность к тенофовиру, абакавиру, диданозину, ламивудину, эмтрицитабину и, возможно, ставудину (Shafer, 2002; Garcia-Lerma, 2003). При наличии мутации K65R вирус считается резистентным к тенофовиру и диданозину (см. таблицу 4). Мутация не дает перекрестной резистентности к зидовудину (Miller, 2004b). При применении схем АРТ с зидовудином мутация K65R появляется реже. Мутация K65R крайне редко встречается в одном геноме с МРАТ, поскольку K65R и МРАТ относятся к разным и антагонистичным механизмам развития резистентности. Сочетание мутаций K65R и МРАТ в пределах одного генома вируса также нетипично (Wirde, 2005). Когда абакавир применялся в составе комбинации ABC+3ТС+AZT (Тризивир), что приводило к возникновению множественных МРАТ, мутация K65R встречалась крайне редко. Частота ее возникновения повысилась с началом применения тенофовира. Как и в крупных клинических исследованиях, в которых применялись схемы с тенофовиром в составе разных (ИП- и ННИОТ-содержащих) схем АРТ, частота возникновения мутации K65R стабилизировалась на уровне 5%. Однако вирусологическая неэффективность лечения другими комбинациями из трех НИОТ, в том числе TDF+3ТС+ABC или TDF+3ТС+ddI, была часто обусловлена возникновением мутации K65R (Farthing, 2003; Gallant, 2003; Landman, 2003; Jemsek, 2004). Основная причина частой вирусологической неэффективности этих схем, по-видимому, связана с низким генетическим порогом развития резистентности вируса: появление мутации K65R приводит к утрате чувствительности ко всем трем препаратам.

Мутация K65R повышает чувствительность к зидовудину и восстанавливает чувствительность к зидовудину при наличии (малого числа) МРАТ. Мутация K65R в одиночку повышает чувствительность к зидовудину вдвое, а в сочетании с мутацией M184V/I — в 2,5 раза (White, 2005; Underwood, 2005). И наоборот, МРАТ снижают вызванную мутацией K65R резистентность вируса к тенофовиру, абакавиру и диданозину (Parikh, 2007).

Как и мутация M184V, мутация K65R снижает репликационную способность вируса, в отличие от МРАТ или мутации L74V/I. Медиана репликационной способности (по отношению к репликационной способности вируса дикого типа) для вирусов, содержащих только мутацию M184V/I (n=792), только мутацию K65R (n=72) или только мутацию L74V/I (n=15) составила 68% ($p<0,0001$), 72% ($p<0,0001$) и 88% ($p=0,16$) соответственно. За исключением мутации M184V, МРАТ не влияют на репликационную способность вируса с мутацией K65R или L74V/I (McCull, 2005). У вирусов, содержащих одновременно мутации K65R и M184V, репликационная способность составляет всего 29% (Miller, 2003; Deval, 2004).

Мутация K70E обнаруживалась при неэффективности схем с тенофовиром, особенно в составе схем из трех НИОТ с абакавиром и ламивудином (Delaugerre, 2008). Мутации M70E и K65R могут возникать одновременно, но найти их в составе одного генома маловероятно (Lloyd, 2005). Сообщалось об одном случае возникновения мутаций K70E и M184V во время лечения тенофовиром и эмтрицитабином; эти мутации затем заменились на K70G и M184V. Обе мутации находились в пределах одного генома и обеспечивали фенотипическую резистентность к

ламивудину, эмтрицитабину, абакавиру, диданозину и тенофовиру, но не к зидовудину и ставудину (Bradshaw, 2007).

Мутация V75T, которая приводит к приблизительно пятикратному повышению резистентности к ставудину и диданозину, обнаруживается крайне редко (Lacey, 1994).

В крупных когортных исследованиях количественные измерения чувствительности показали, что у вплоть до 29% пациентов, получавших ННИОТ, отмечается гиперчувствительность к ННИОТ (т. е. уменьшение подавляющей концентрации до 30–60% от исходной). Снижение чувствительности к зидовудину или ламивудину сопровождалось повышением чувствительности к ННИОТ (Shulman, 2000). Мутации резистентности в гене обратной транскриптазы T215Y, N208Y и V118I, по-видимому, указывают на гиперчувствительность к эфавирензу. Анализ базы данных генотипов и соответствующих им фенотипов выявил наличие гиперчувствительности к ННИОТ на фоне МРАТ и не специфичных для аналогов тимидина МРАН. Гиперчувствительность к эфавирензу наблюдалась при наличии 1–2 МРАТ, множественных МРАТ в сочетании с мутацией M184V и при не специфичных для аналогов тимидина МРАН, таких, как K65R, T69X, M184V и, в особенности, K65R+M184V (Whitcomb, 2000; Shulman, 2004; Coakley, 2005a). Однако пока эти данные не учитываются при выборе тактики лечения.

ННИОТ первого поколения (эфавиренз, невирапин)

Для препаратов ННИОТ первого поколения было обнаружено два профиля резистентности: (K103N, V106M и Y188L) и (L100I, V106A, Y181C/I, G190S/A и M230L). Даже одной точечной мутации может быть достаточно для развития выраженной резистентности вируса к одному или более ННИОТ. При наличии мутации K103N или Y188L применение ННИОТ первого поколения не рекомендуется (Antinori, 2002).

Относительно часто встречающаяся мутация K103N приводит к повышению резистентности ко всем ННИОТ в 20–50 раз (Petropolus, 2000). Мутация V106M чаще встречается у вирусов подтипа С и приводит к повышению резистентности к невирапину в 30 раз. Мутация V106M обеспечивает высокий уровень резистентности не только к невирапину, но и эфавирензу (Grossman, 2004).

Мутации A98G/S (чаще встречаются у вирусов подтипа С), K101E и V108 вызывают резистентность низкого уровня ко всем имеющимся на сегодняшний день ННИОТ. Мутация L101I вызывает умеренную резистентность к эфавирензу и резистентность низкого уровня к невирапину. Мутация Y181C/I повышает резистентность к невирапину в 30 раз; в ее присутствии довольно быстро развивается также устойчивость к эфавирензу с утратой вирусологического ответа. Мутация G190A обеспечивает резистентность высокого уровня к невирапину и умеренную резистентность к эфавирензу. Мутации G190S и Y188C/L/H вызывают резистентность высокого уровня к невирапину и эфавирензу (Shafer, 2003; De Mendoza, 2002).

ННИОТ второго поколения

Этравирин обладает активностью против вариантов вируса с одиночными мутациями резистентности к ННИОТ, в том числе K103N, Y188L, G190A (Andries, 2004). По сравнению с ННИОТ первого поколения, генетический барьер к развитию резистентности у этравирина несколько выше, возможно, благодаря особой способности по-разному связываться с обратной транскриптазой. Резистентность высокого уровня обычно развивается при накоплении более двух мутаций (Mills, 2007; Katlama, 2007; Vingerhoets, 2007). Под селективным воздействием растворов этравирина после нескольких пересевов *in vitro* в доминирующей популяции вируса появились мутации V179F (новый вариант в этом кодоне) и Y181C. Кроме того, *in vitro* закреплялись мутации L100I, E138K, Y188H, G190E, M230L и V179I (Brilliant, 2004; Vingerhoets, 2005). Резистентность высокого уровня наблюдалась при применении комбинаций V179F+Y181C+/-F227C или V179F+Y181I (Полная информация по применению препарата Интеленс на январь 2008 г.).

В плацебо-контролируемом исследовании вирусологический ответ на этравирин (после устранения влияния других мутаций к ННИОТ и применения энфувиртида) не зависел от наличия мутации K103N. Мутация Y181C снижает вирусологический эффект этравирина (Vingerhoets, 2006).

У пациентов с выявленными мутациями резистентности вируса к ННИОТ и не менее чем тремя мутациями резистентности вируса к ИП вирусологический ответ на этравирин снижался с увеличением количества мутаций к ННИОТ. У пациентов, у которых исходно не обнаруживались мутации резистентности вируса к ННИОТ, через 48 недель вирусная нагрузка в среднем снижалась на 1,67 lg (в 47 раз). При наличии одной, двух или трех мутаций резистентности к ННИОТ снижение вирусной нагрузки составило 1,38 lg (в 24 раза), 0,90 lg (в 8 раз) и 0,54 lg (3,5 раз) соответственно (Cohen, 2006).

В исследованиях DUET было выявлено 17 основных мутаций, обеспечивающих резистентность к этравирину: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/F/T, Y181C/I/V, G190A/S, M230L. В ходе этих исследований была разработана балльная шкала для определения индивидуального уровня резистентности к этравирину на основании выявленных у пациента мутаций резистентности из приведенного выше перечня. Каждой мутации присвоили определенное количество баллов, исходя из ее влияния на вирусологический ответ через 24 недели и на коэффициент резистентности (отношение IC_{50} мутантного штамма к IC_{50} штамма дикого типа). В 3 балла были оценены мутации Y181I/V (с коэффициентами резистентности 13 и 17 при исследовании созданных искусственно штаммов с точечными мутациями); мутации L100I, K101P, Y181C и M230L были оценены в 2,5 балла. Мутации E138A, V106I, G190S и V179F были оценены в 1,5 балла, а остальные мутации в 1 балл. Общее количество баллов, равное 0–2, 2,5–3,5 и ≥ 4 соответствовало частоте вирусологического ответа 74%, 52% и 38% в исследованиях DUET (Vingerhoets 2008).

В исследовании 4248 резистентных к ННИОТ изолятов вируса, выделенных от получавших ННИОТ пациентов, распространенность наиболее значимых мутаций Y181I и Y181V (оцениваемых в 3 балла) была достаточно низкой (1,5% и 0,9% соответственно). Мутация Y181C была обнаружена у 32% изолятов вируса и чаще выявлялась на фоне приема невриапина, чем на фоне приема эфавиренза (Vingerhoets, 2008).

В клинических исследованиях, в которых применялся этравирин, наиболее часто на фоне приема этравирин обнаруживались (*de novo*) мутации L100I, E138G, V179F/I, Y181C и H221Y. В менее чем 10% случаев вирусологической неэффективности появлялись мутации K101E, K103N, V106I/M, V108I, Y188L, V189I, G190S/C and R356K (Полная информация по применению препарата Интеленс на январь 2008 г.).

На эффективность рилпивирин, по-видимому, не влияют одиночные точечные мутации резистентности к ННИОТ, такие, как K103N, V106A, G190S/A; рилпивирин также сохраняет активность против штаммов с двойными мутациями, например, L100I/K103N или K103N/Y181C (Goebel, 2005).

В экспериментах *in vitro* под воздействием рилпивирин в концентрации 40 нМ в течение 30 дней отбора резистентных штаммов не произошло. При применении препарата в концентрации 10 нМ, в течение 8 дней происходил селективный отбор до 8 мутаций, в том числе L100L/I, V106V/I, Y181Y/C и M230M/I; при этом IC_{50} увеличивалась в 4 раза. Из 22 мутантных штаммов, созданных в результате направленного мутагенеза, наименьшей чувствительностью к препарату обладал штамм с двумя мутациями L100I+K103N с повышением IC_{50} в 5,4 раза (коэффициент резистентности к невриапину и эфавирензу у этого штамма был больше 10 000).

Клинические пороговые значения пока не установлены. Однако получены доказательства, что рилпивирин обладает высоким генетическим барьером к развитию резистентности. Для вируса дикого типа медианное значение IC_{50} составляет 0,5 нМ (0,18 нг/мл). В присутствии 50% сыворотки человеческой крови IC_{50} возрастает примерно в 9 раз. Для сравнения: при приеме рилпивирин в дозе 50 мг/сут через 14 дней достигается средняя пиковая концентрация (C_{max}), равная 674 нМ (247 нг/мл) (De Bethune, 2005; Goebel, 2005).

Уровни препарата в плазме крови, которые, предположительно, хорошо переносятся, в несколько раз превышают требуемую ингибиторную концентрацию.

В клиническом исследовании, включавшем пациентов, ранее не получавших АРТ, у которых не было (известных) мутаций резистентности к ННИОТ, на фоне лечения рилпивирин (в дозе 25–150 мг один раз в сутки) в комбинации с AZT/3TC или TDF/FTC наблюдалось появление восьми мутаций резистентности: L100I, K101E, K103N, E108I, E138K/R, Y181C и M230L (Molina, 2008).

Ингибиторы протеазы

Мутаций, возникающих при лечении ингибиторами протеазы, очень много. Несмотря на перекрестную резистентность от умеренного до высокого уровня, первичные мутации относительно специфичны к отдельным препаратам. Поэтому, при ранней замене одного ИП на другой (т.е. до накопления нескольких мутаций) новая схема может быть эффективной.

Большая часть данных по *основным (первичным)* мутациям, которые появляются рано после начала лечения ИП, была получена в исследованиях, в которых применялись ИП, не усиленные ритонавиром. В исследованиях, в которых изучались схемы АРТ первого ряда, включавшие усиленные ритонавиром допинавир, фосампренавир, саквинавир, атазанавир и дарунавир в комбинации с двумя НИОТ, ни у одного из пациентов с вирусологической неэффективностью лечения не обнаруживались основные мутации ИП (либо они были ниже порога определения), а частота возникновения второстепенных мутаций была низкой (Eron, 2006; Walmsley, 2007; Clumeck, 2007; Gathe, 2008; Lataillade, 2008; Molina, 2008). Первичная резистентность к ИП (вследствие наличия основных мутаций резистентности) у пациентов с вирусологической неэффективностью схем АРТ с усиленным ритонавиром ИП наблюдается крайне редко (Congradie, 2004; Friend, 2004; Lanier, 2003; Coakley, 2005b).

Типичное для нелфинавира сочетание первичной мутации D30N со вторичными приводит лишь к слабой перекрестной устойчивости к другим ИП (Larder, 1999). Вирусологическая неэффективность лечения нелфинавиром возможна также при появлении мутации L90M (Craig, 1999). У вирусов подтипа В лечение нелфинавиром обычно приводит к появлению мутаций D30N или M46I плюс N88S. У вирусов подтипов С, G и АЕ чаще встречаются мутации L90M и I84V. Причина таких различий в механизмах формирования резистентности связана с частотой природного полиморфизма: если у вирусов подтипа В полиморфизм M36I встречается только у 30% штаммов, то у вирусов не-В-подтипа — у 70–100% штаммов. У подтипов С и G были выявлены разные механизмы формирования резистентности (т.е. 82I/V+63P+36I/V или 82I+63P+36I+20I), в то время как у подтипа F возникли мутации 88S или 82A+54V (Gonzales, 2004; Grossman, 2004b; Sugiura, 2002; Snoeck, 2006).

При сравнении репликативной способности вирусов с одной мутацией гена протеазы (D30N или L90M) и дикого штамма вируса было обнаружено, что возникающая на фоне нелфинавира мутация D30N значительно снижает жизнеспособность вируса. И наоборот, мутация L90M приводит лишь к небольшому снижению способности вируса к репликации, которое может компенсироваться часто встречающимся полиморфизмом L63P. В то же время, мутация L63P практически не влияет на сниженную репликативную способность при мутации D30N (Martines, 1999).

Мутация G48V возникает в основном на фоне приема не усиленного ритонавиром саквинавира и повышает резистентность вируса к этому препарату в 10 раз. Если мутация G48V сочетается с мутацией L90M, устойчивость к саквинавиру может еще увеличиться (Jakobson, 1995). Однако для снижения эффективности саквинавира, усиленного ритонавиром, обычно требуется наличие любых четырех мутаций из числа следующих: L10I/R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77A, V82A, I84V и L90M (Valer, 2002). В одном исследовании с помощью ретроспективного анализа данных 138 получавших ИП пациентов была выполнена переоценка заключений определения резистентности вируса к саквинавиру методом генотипирования. Теперь удалось установить, что мутации L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73ST, 82A/F/S/T, I84V и L90M в наибольшей степени определяют вирусологический ответ на лечение. В присутствии 3–4 мутаций наблюдалось снижение эффективности саквинавира, усиленного ритонавиром (Marcelin, 2005).

На фоне приема не усиленного ритонавиром индинавира или ритонавира чаще всего происходит отбор штаммов с основной мутацией резистентности V82A(T/F/S), которая в комбинации с другими мутациями приводит к перекрестной резистентности к другим ИП (Shafer, 2003). Мутации, которые часто появляются на фоне приема индинавира — M46I, L63P, V82T, I84V или L10R, M46I, L63P, V82T, I84V не снижают способность вируса к репликации.

При неэффективности схемы лечения с фосампренавиром чаще всего обнаруживаются следующие мутации: I54L/M, I50V или V32I+I47V — нередко вместе с мутацией M46I. В небольшом исследовании было обнаружено, что у изолятов вируса с этими мутациями полностью сохраняется чувствительность к саквинавиру и лопинавиру (Chapman, 2004; Ross, 2003).

На основании данных, полученных в небольшом исследовании, включавшем 49 ранее получавших ИП пациентов, которые перешли на прием усиленного ритонавиром ампренавира, был разработан алгоритм, который также учитывал наличие мутаций в кодонах 35, 41, 63 и 82 (Marcelin, 2003; см. таблицу 6).

В исследовании Zephir оценивался вирусологический ответ на лечение фосампренавиром у 121 пациента. При наличии не более трех мутаций из перечисленных в скобках (L10I/F/R/V, L33F, M36I, M46I/L, I54L/M/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F/S/T, I84V и L90M) через 12 недель после начала терапии наблюдалось снижение вирусной нагрузки на 2,4 lg (в 251 раз), в то время как при наличии 4 и более мутаций вирусная нагрузка снизилась только на 0,1 lg (в 1,25 раза). Не менее чем у 80% пациентов с не более чем тремя мутациями вируса было достигнуто снижение вирусной нагрузки до уровня ниже 400 копий/мл, в то время как среди пациентов с 4–7 мутациями вируса частота вирусологического ответа составила 35–45%, а среди пациентов с 8 мутациями вируса — только 10% (Pellegrin, 2005). В исследовании с меньшим количеством пациентов (63 участника), которые получали FPV/г, наблюдалось снижение частоты вирусологического ответа при наличии мутаций вируса L10F/I/V, L33F, M46I/L, I47V, I54L/M/V/A/T/S, A71V, G73S/A/C/T, V82A/F/C/G и L90M. Наиболее значимыми мутациями оказались I54L/M/V/A/T/S, V82A/F/C/G и L90M. В случае наличия двух мутаций вирусологический ответ снижался, а три мутации обеспечивали полную резистентность вируса. Мутация N88S/D повышала чувствительность вируса к препарату (Masquelier, 2006).

Вирусологический ответ на лопинавир у получавших ранее ИП пациентов зависит от количества мутация из числа следующих: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Пять и менее мутаций приводят к повышению IC₅₀ в 2,7 раза, 6–7 мутаций — в 13,5 раза, а 8 и более мутаций — в 44 раза (медианные значения) (Kempf, 2001).

В исследованиях применения усиленного ритонавиром лопинавира в составе схем первого ряда появления основных мутаций резистентности к ИП пока не обнаружено. Случаи появления первичных мутаций резистентности к лопинавиру крайне редки, и в литературе описано совсем немного таких случаев. У одного пациента вирусологическая неэффективность лечения была обусловлена появлением мутации V82A с дальнейшим возникновением мутаций V32I, M46M/I и I47A (Fgiend, 2004). Чувствительность вируса к другим ИП, особенно саквинавиру, при этом не изменилась (Parkin, 2004). Во втором случае на фоне исходного наличия полиморфизмов (M36I, L63P и I93L) появились мутации 54V и V82A с последующим присоединением мутации L33F (Conradie, 2004).

Кроме того, был предложен другой алгоритм прогнозирования резистентности к лопинавиру, в который были включены мутации в новых кодонах. Для вирусов с любыми 7 мутациями из L10F/I, K20I/M, M46I, L, I50V, I54A/M/S/T/V, L63T, V82A/F/S, а также мутациями G16E, V32I, L33F, E34Q, K43T, I47V, G48M/V, Q58E, G73T, T74S и L89I/M IC₅₀ повышается примерно в 10 раз. На фенотипическую резистентность особенно влияют мутации в кодонах 50, 54 и 82 (Parkin, 2003; Jimenez, 2005).

У 54 ранее получавших ИП пациентов, у которых схема с лопинавиром была вирусологически неэффективна, наблюдался селективный отбор *in vivo* резистентных к лопинавиру штаммов. Часто возникали мутации в кодонах 82, 54 и 46. Такие мутации, как L33F, I50V или V32I вместе с мутацией I47V/I обнаруживались реже. Новые мутации в кодонах 84, 90 и 71 не выявлялись (Mo, 2005).

Оказалось, что мутация I47A, которая после появления лопинавира в клинической практике выявляется крайне редко, обеспечивает резистентность к лопинавиру. Мутация I47A уменьшает аффинность связывания протеазы вируса с лопинавиром, что снижает чувствительность вируса к лопинавиру в 86–110 раз и более. И наоборот, мутация I47A обеспечивает гиперчувствительность к саквинавиру, повышая аффинность связывания протеазы с саквинавиром (Kagan, 2005).

Сообщалось о появлении мутации L76V у подтипа вируса CRF02 на фоне вирусологической неэффективности монотерапии лопинавиром (исследование MONARK) (Delaugette, 2007). Мутация L76V, которая закрепляется на фоне приема лопинавира и — редко — на фоне приема ампренавира, вызывает резистентность вируса к лопинавиру, ампренавиру и дарунавиру, но в то же время может повысить чувствительность вируса к атазанавиру, саквинавиру и типранавиру

— даже при наличии 5–10 мутаций к ИП, которые обычно обеспечивают широкую перекрестную резистентность к ИП (Müller, 2004; De Meyer, 2006b).

Профиль резистентности атазанавира (азапептидного ИП) несколько отличается от профилей резистентности других ИП. У пациентов, у которых схема АРТ первого ряда с атазанавиром оказалась неэффективна, в основном обнаруживалась мутация I50L, часто в сочетании с мутациями A71V, K45R, и (или) G73S. С одной стороны, мутация I50L обеспечивает потерю чувствительности к атазанавиру; с другой стороны, она повышает чувствительность к другим новым ИП. У штаммов с мутациями I50L+A71V аффинность связывания этих препаратов с протеазой повышается в 2–9 раз. Даже в присутствии других основных и второстепенных мутаций резистентности к ИП мутация I50L способна повышать чувствительность к другим ИП (Colunno, 2002; Weinheimer, 2005; Yanchunas, 2005). Мутация I50L обнаруживалась только у трети ранее получавших ИП пациентов, у которых схема АРТ с атазанавиром была неэффективна (Colunno, 2004).

У ранее получавших ИП пациентов вероятно по крайней мере частичная перекрестная устойчивость к атазанавиру (Schnell, 2003). Накопление таких мутаций резистентности к ИП, как L101/V/F, K20R/M/I, L241, L331/F/V, M361/L/V, M461/L, M48V, I54V/L, L63P, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, L90M и, в особенности, I84V, приводит к утрате чувствительности к атазанавиру. В программе расширенного доступа, в которой применялся не усиленный ритонавиром атазанавир, количество возникавших мутаций к ИП коррелировало с динамикой вирусной нагрузки. Для появления значимой резистентности к атазанавиру, не усиленному ритонавиром, необходимо наличие не менее 3–4 мутаций резистентности к ИП; для резистентности к усиленному ритонавиром атазанавиру обычно требуется 6 и более мутаций (Colunno, 2004; Gianotti, 2005).

Шкала Рейяфара (Reyarthar-Score), разработанная Пеллегрин и соавт. (Pellegrin et al.) для прогнозирования ответа на усиленный ритонавиром атазанавир, включает мутации в 12 кодонах (L101/F/R/V, K20I/M/R, L241, M461/L, I54L/M/T/V, Q58E, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V771, V82A/F/S/T, I84V и L90M). Через 12 недель при наличии менее чем 5 мутаций из шкалы Рейяфара вирусная нагрузка снижалась в среднем на 1,4 lg (в 25 раз), в то время как при наличии более 5 мутаций снижение вирусной нагрузки составило всего 0,5 lg (в 3 раза) (Pellegrin, 2006).

Другая шкала резистентности к атазанавиру включает мутации I10F/I/V, I16E, I331/F/V, I461/L, I60E, I84V, I85V и I90M. В исследовании, включавшем 63 пациента, антиретровирусная активность усиленного ритонавира атазанавира существенно снижалась при наличии трех и более мутаций из этого перечня (Vogt, 2006).

Типранавир, первый небелковый ингибитор протеазы, обладает хорошей антиретровирусной активностью против штаммов с множественными мутациями резистентности к ИП. Из 586 изолятов вируса со сниженной чувствительностью к дарунавиму примерно половина оказались чувствительны к типранавиру (De Meyer, 2006a). *In vitro* в присутствии типранавира первыми появлялись мутации L33F и I84V, однако они обеспечивали лишь двукратное снижение чувствительности к типранавиру. Эксперименты по стимуляции образования мутаций резистентности к типранавиру в конечном итоге привели к образованию штаммов с 10 мутациями резистентности (L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V, A71V, V82L, I84V), которые снижали чувствительность вируса к типранавиру в 87 раз (Doyon, 2005).

По результатам этих и других экспериментов некоторые мутации были выделены в группу ключевых мутаций, которую назвали МРИП (мутации резистентности к ингибиторам протеазы); в эту группу вошли мутации L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V и L90M. Исследования резистентности показали, что снижения чувствительности следует ожидать при наличии не менее трех МРИП. Однако у пациентов с не менее чем тремя МРИП удавалось добиться удовлетворительного вирусологического ответа (снижения вирусной нагрузки на 1,2 lg (в 16 раз) за короткое время — 2 недели) при применении схемы АРТ с усиленным ритонавиром типранавиром в сочетании с оптимально подобранной базовой комбинацией НИОТ. В то же время при применении схем АРТ с ампренавиром, саквинавиром и лопинавиром в сочетании с оптимально подобранной базовой комбинацией НИОТ у таких пациентов вирусная нагрузка через 2 недели снижалась всего лишь на 0,2–0,4 lg (в 1,6–2,5 раза) (Cooper, 2003; Johnson, 2008; Mayers, 2004).

При повторном анализе образцов крови, собранных в исследованиях II и III фазы, наличие МРИП было подтверждено, однако также были выявлены новые мутации резистентности (Kohlbrenner, 2004). У штаммов вирусов, выделенных от получавших типранавир пациентов, обнаруживались следующие мутации резистентности: L10F, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D и I84V (Croom, 2005).

На основании результатов этих исследований была разработана «невзвешенная» балльная шкала резистентности к типранавиру, в которую была включена 21 мутация резистентности к ИП в 16 кодонах (I10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L / T, N83D и I84V); по этой шкале каждая мутация оценивается в один балл (Baxter, 2006).

На смену этой балльной шкале пришла «взвешенная» балльная шкала резистентности, созданная на основании результатов исследований RESIST (Scherer, 2007). В эту шкалу были включены все мутации из «невзвешенной» шкалы и еще пять мутаций, повышающих чувствительность вируса к типранавиру. Каждой мутации было присвоено определенное количество баллов в зависимости от ее влияния на резистентность вируса. Для определения значимости резистентных свойств определяется общая сумма баллов, соответствующая имеющимся мутациям резистентности. Основные мутации резистентности I47V, I54A/M/V, Q58E, T74P, V82L/T и N83D вносят более существенный вклад в уровень резистентности вируса, поэтому им присвоено большее количество баллов, чем второстепенным мутациям, например, I10V, M36I, N43T и M46L. Мутации L24I, I50L/V, I54L и L76V повышают чувствительность вируса к препарату, поэтому им присвоено отрицательное число баллов (см. таблицу 6). Мутация L33F, а также мутации I13V и H69K, наиболее часто обнаруживаемые у не-В-подтипов вируса, не вошли в эту шкалу.

Дарунавир также обладает хорошей противовирусной активностью против широкого спектра штаммов, резистентных к ИП. В экспериментах *in vitro* резистентность к дарунавиму развивалась медленнее, чем к нелфинавиру, ампренавиру и лопинавиру.

После нескольких пересевов *in vitro* помимо мутаций R41T и K70E появлялись дополнительные мутации, что приводило к снижению репликативной способности (жизнеспособности) вируса. У мутантного штамма с более чем 10-кратным снижением чувствительности к дарунавиму было обнаружено также соответствующее снижение чувствительности к саквинавиру, но не к остальным ИП (чувствительность к атазанавиру на проверялась). Это значит, что наличие основных мутаций к дарунавиму не обязательно приводит к полной перекрестной резистентности к ИП первого поколения (De Meyer, 2003 и 2005).

Выявлено одиннадцать мутаций в 10 кодонах, которые приводят к снижению чувствительности к усиленному ритонавиром дарунавиму: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V/L, I54L/M, T74P, L76V, I84V и L89V. При наличии трех и более мутаций из этого перечня вероятность вирусологического ответа снижается.

Отдельные мутации по-разному снижают чувствительность вируса к дарунавиму. Мутация I50V снижает чувствительность в наибольшей степени, за ней по силе влияния располагаются мутации I54M, L76V и I84V; мутации V32I, L33F и I47V снижают чувствительность в меньшей степени. Наиболее слабое влияние оказывают мутации V11I, I54L, G73S и L89V. Такое распределение мутаций по силе влияния на резистентность необходимо подтвердить дальнейшими исследованиями (валидировать).

Новые мутации, появляющиеся на фоне неэффективности дарунавира — V32I, L33F, I47V, I54L и L89V. IC₅₀ дарунавира возросла в 8,14 раза (медиана). Приблизительно 50% этих изолятов чувствительны к типранавиру. IC₅₀ типранавира изменилась всего в 0,82 раза (медиана). И наоборот, более 50% изолятов вируса со сниженной чувствительностью к типранавиру оставались чувствительными к дарунавиму (De Meyer, 2006a; De Meyer, 2006b; Prezista US Product Information, 2006; Johnson 2008).

Ингибиторы слияния

Ген, кодирующий gp41, состоит из 351 кодона и содержит как высоко варьируемые, так и консервативные участки. Точечные полиморфизмы встречаются во всех участках гена, кодирующего gp41. Участок гептадных повторов 2 (HR2) характеризуется наибольшей вариабельностью.

Первичная резистентность к энфувиртиду, единственному ингибитору слияния, одобренному для применения, встречается крайне редко (Wiese, 2005).

Утрата эффективности в основном связана с появлением мутаций в участке гена, кодирующем участок связывания энфувиртида (участок гептадных повторов 1 (HR1) гена, кодирующего gp41). Особенно часто мутации возникают в кодонах с 36 по 45 участка гена, кодирующего HR1, в том числе G36D/E/S, 38A/M/E, Q40H/K/P/R/T, N42T/D/S, N43D/K и L45M/L.

Коэффициент резистентности (изменение IC_{50} в определенное количество раз) который может составлять от ≤ 10 до нескольких сотен, зависит от положения заменяемой аминокислоты (точнее, от номера кодона в участке гептадных повторов 1) и от того, на какую аминокислоту произошла замена. Снижение чувствительности выше при двойных мутациях, чем при одиночных. При двойных мутациях G36S+L44M, N42T+N43K, N42T+N43S или Q40H+L45M коэффициент резистентности составляет >250 . Дополнительные мутации в участке гена, кодирующем HR2, также снижают чувствительность к энфувиртиду (Sista, 2004; Mink, 2005). У изолятов вируса с единичной мутацией G36D коэффициент резистентности составлял от 4 до 450. У изолятов с коэффициентом резистентности 450 выявлялась гетерозиготная замена в кодоне 126 участка гена, кодирующего HR2 (N/K). В гене, кодирующем gp41, также обнаруживались мутации в кодонах 72, 90 и 113 (Sista, 2004; Monchetti, 2004; Loutfy, 2004).

В одном небольшом исследовании у 6 из 17 пациентов с вирусологической неэффективностью лечения дополнительно появлялась мутация S138A в участке гена, кодирующем участок HR2 гликопротеина gp41, которая в большинстве случаев сочеталась с мутацией в кодоне 43 участка гена, кодирующего участок HR1 гликопротеина gp41, а также различными полиморфизмами участка гена, кодирующего участок HR2 (Ху, 2004).

Репликативная способность вируса при наличии мутаций в участке гена, кодирующего HR1, существенно снижается по сравнению с репликативной способностью вируса дикого типа. По репликативной способности вирус дикого типа и мутантные штаммы можно расположить в следующем порядке: вирус дикого типа $> N42T > V38A > N42T, N43K \approx N42T, N43S > V38A, N42D \approx V38A, N42T$. Наблюдается обратная корреляция между репликативной способностью вируса и его чувствительностью к энфувиртиду ($r = 0,99, p < 0,001$) (Lu, 2004).

Блокаторы рецепторов CCR5

Блокаторы рецепторов CCR5 применяются строго для лечения пациентов, у которых популяция вируса состоит только из R5-тропных вирусов. Применять блокаторы рецепторов CCR5 у пациентов с X4-тропными вирусами или с двойной/смешанной популяцией вируса не рекомендуется.

Приблизительно у 80% ранее не получавших АРТ пациентов и у 50–60% пациентов, ранее получавших АРТ обнаруживается только R5-тропный вирус. Ситуация, когда у пациента обнаруживается только X4-тропный вирус, маловероятна, но возможна (Demarest, 2004; Brumme, 2005; Moyle, 2005; Wilkinson, 2006; Hunt, 2006; Coakley, 2006; Melby, 2006).

Приблизительно у одной трети пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на маравирик, первый одобренный к применению блокатор рецепторов CCR5, наблюдался сдвиг в популяции в сторону преобладания X4-тропных штаммов вируса. В отдельных случаях сдвиг тропизма также происходил на фоне эффективной терапии. Стандартная тест-система для определения тропизма вируса Trofile™, которая применялась в исследованиях маравирока, обладает порогом чувствительности 5–10%. Минорные штаммы, доля которых в популяции ниже этого порога, не обнаруживаются. С помощью ретроспективных исследований было выявлено, что у некоторых пациентов, у которых маравирик был неэффективен, перед началом лечения были минорные X4-тропные штаммы вируса (Heera, 2008; Greaves, 2006; Mori, 2007; Lewis, 2007).

Исследования викривирока еще не завершены. В одном из исследований фазы IIb был проведен повторный анализ 118 образцов крови, взятых у пациентов перед началом исследования, с помощью усовершенствованной тест-системы Trofile™, порог чувствительности которой составляет всего 0,3%. При повторном анализе в 25 образцах крови, в которых ранее были обнаружены только R5-тропные вирусы, была выявлена популяция вируса с двойным тропизмом. Наличие минорных популяций X4-тропного вируса приводило к снижению вирусологического ответа

на викривирок (Reeves, 2008). Однако данные, полученные по минорным X4-тропным штаммам, пока несколько противоречивы.

Методологические сравнительные исследования проводились с использованием тест-системы Trofile™. Результаты, полученные при помощи этой тест-системы, были сопоставимы на не менее чем 80% с результатами других фенотипических тестов (Phenoscript™ ENV) и генотипических тестов, в которых использовались специфические биоинформационные методы для прогнозирования тропизма. В частности, для генотипического прогнозирования тропизма применяются аналитические методы, в том числе поддерживающие векторные машины и построение дерева решений или так называемое «правило чистого результата» (net charge rule) (Garrido, 2007; Skrabal, 2007; Obermeier, 2008).

Программы для прогнозирования тропизма по генетическим последовательностям можно найти на следующих сайтах:

- geno2pheno coreceptor, <http://coreceptor.bioinf.mpi-sb.mpg.de/cgi-bin/coreceptor.pl>
- Wetcat, <http://genomiac2.ucsd.edu:8080/wetcat/v3.html>
- web-PSSM (с использованием кодоно-специфичных матриц для количественной оценки), <http://indra.mullins.micro-biol.washington.edu/webpssm/>

Преимуществами определения тропизма методом генотипирования являются широкая доступность и быстрое получение результата. Кроме того, неопределимая вирусная нагрузка не является препятствием для проведения этого теста. В этом случае можно выполнить генотипирование провирусной ДНК. Начальные результаты показали хорошую корреляцию между результатами, полученными с помощью системы Trofile™ и результатами прогнозирования тропизма вируса на основании генотипирования провирусной ДНК (Obermeier, 2008). Генотипирование провирусной ДНК приносит большую пользу при необходимости замены схемы терапии по причине побочных эффектов.

При неэффективности лечения маравироком или викривироком обнаруживаются различные мутации участка гена, кодирующего петлю V3 gp120, гликопротеина наружной оболочки ВИЧ-1. Профили резистентности (сочетания мутаций резистентности) непостоянны и включают мутации за пределами участка, кодирующего петлю V3. Частота и клиническая значимость этих мутаций гена *env* изучается в клинических исследованиях и методика определения уровня резистентности пока не разработана. Некоторые из выявленных мутаций не приводят к повышению IC₅₀, но на кривых фенотипической резистентности (зависимости дозы от вирусологического ответа) наблюдается уменьшение величины максимального ингибирования (Mori, 2008). Уменьшение величины максимального ингибирования при определении фенотипической чувствительности указывает на то, что вирусные штаммы, резистентные к блокатору рецепторов CCR5 маравироку, используют для входа в клетку рецепторы с присоединенным к ним блокатором (Landovitz, 2006; Westby, 2007; Johnson, 2008). Возникновение перекрестной резистентности между маравироком и викривироком описано после нескольких пересевов вируса *in vitro*, однако клинически данных пока нет. Что это — перекрестная резистентность только между этими двумя препаратами или полная перекрестная резистентность ко всем препаратам данной группы, включая находящиеся на стадии разработки (ТАК-652) — еще предстоит выяснить.

Ингибиторы интегразы

Секвенирование геномов вирусов, выделенных от пациентов, ранее не получавших АРТ, показало, что ген интегразы отличается полиморфностью, однако большая часть кодонов, в которых могут появляться мутации резистентности, в том числе 148 и 155, относятся к консервативным (Hackett, 2008). Поэтому в настоящее время определение резистентности вируса к ингибиторам интегразы показано только в случаях вирусологической неэффективности лечения ингибиторами интегразы.

Основная (ключевая) мутация резистентности N155H была обнаружена у двух пациентов, начавших лечение ралтегравиром, тенофовиром и ламивудином; у одного из этих пациентов были также обнаружены другие мутации резистентности вируса к ингибиторам интегразы. У других пациентов обнаруживались мутации резистентности только к ламивудину. Через 48 недель новых мутаций к ралтегравиру обнаружено не было (Markowitz, 2007 и 2008). У пациентов, ранее получавших лечение ралтегравиром, было обнаружено три механизма развития резистентности. Основные мутации резистентности — N155H, Q148K/R/H и, реже, Y143R/C. В сочетании с му-

тацией N155H выявлялись мутации L74M, E92Q, T97A, V151I, G163R, G163K или S230R. Вместе с мутацией Q148K/R/H могли возникать мутации L74M, T97A, E138A, E138K, G140A, G140S и G163R, при этом преобладали мутации в кодоне 140.

С основной мутацией Y143H/R/C возникали мутации E92Q, T97A, V151I, G163R или S230R (Cooper, 2007; Fransen, 2008; Steigbigel, 2008; Hazuda, 2007). Накопление дополнительных мутаций после появления основных мутаций приводит к усилению резистентности и, в зависимости от сочетания мутаций, к повышению репликативной способности вируса. Это в особенности касается мутации Q148H (Goethals, 2008; Hatano, 2008).

Мутации N155H и Q148K/R/H не возникают в пределах одного генома; это также относится к мутации E92Q и мутациям в кодоне 148. Варианты вируса с мутацией N155H и дополнительными мутациями часто вытесняются вариантами вируса с более высокой репликативной способностью, с двойной мутацией Q148H + G140S (Fransen, 2008; Miller, 2008).

Мутации, возникающие при неэффективности элвитегравира, еще изучаются. К ним относятся E92Q, E138K, Q148R/H/K и N155H. Мутация E92Q часто обнаруживается в сочетании с компенсаторной мутацией L68V. Высокий уровень перекрестной резистентности между ралтегравиром и элвитегравиром обеспечивает сочетаний мутаций Q148H/R+G140S. Ответ на лечение ралтегравиром после неэффективности элвитегравира маловероятен. Это подтверждается отдельными клиническими случаями (Mc Coll, 2007; DeJesus, 2007; Goodman, 2008).

Резюме

Первично резистентные штаммы обнаруживаются не менее чем у 10% ранее не получавших АРТ пациентов во всех уголках мира, где проводится антиретровирусная терапия. Определение резистентных свойств вируса перед началом антиретровирусной терапии существенно увеличивает вероятность вирусологического ответа на терапию. Возникновение мутантных штаммов вируса одна из основных причин вирусологической неэффективности АРТ. С помощью тестов на резистентность можно существенно улучшить результативность антиретровирусной терапии. Результаты фармакоэкономических исследований показали, что генотипирование вируса экономически эффективно как у ранее получавших, так и еще не получавших АРТ пациентов (Sax, 2005; Corzillius, 2004; Weinstein, 2001). Определение резистентных свойств ВИЧ рекомендуется национальными и международными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. В этот анализ необходимо включить новые группы препаратов, в том числе ингибиторы интегразы и блокаторы рецепторов CCR5. Однако генотипирование, включающее анализ последовательностей гена интегразы или гена белка наружной оболочки пока только частично оплачивается программой медицинского страхования в ряде стран.

Сегодня определения резистентности и тропизма вируса методами генотипирования и фенотипирования характеризуются высокой воспроизводимостью результатов как в пределах одного метода, так и при применении разных методов. Интерпретация профилей генотипической резистентности (сочетаний мутаций) очень сложна. Для правильной интерпретации необходимо постоянно следить за обновлениями соответствующих руководств. Важнейшее условие эффективного использования результатов (виртуального) фенотипирования — определение клинических пороговых величин.

Безусловно, при неэффективности лечения необходимо проверить все возможные причины — степень соблюдения режима терапии, метаболизм препаратов и их концентрацию в крови, однако определение резистентных свойств вируса и тропизма вируса имеет огромное значение.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что даже при правильно интерпретированных результатах исследования резистентности вируса только опытный специалист по лечению ВИЧ-инфекции должен начинать, прекращать или менять антиретровирусную терапию, исходя из конкретной клинической ситуации и психосоциальных обстоятельств.

Таблицы мутаций резистентности

При составлении таблиц были использованы базы данных с разными правилами интерпретации результатов генотипирования, в том числе HIV-GRADe (<http://www.hiv-grade.de>), ANRS-AC 11 Resistance Group (<http://www.hivfrenchresistance.org/>) и Группы исследований мутаций резистентности к лекарственным препаратам (Drug Resistance Mutations Group) Американского отделения Международного общества по борьбе со СПИДом (International AIDS Society-USA, IAS-USA) (Johnson, 2008), а также литературные источники, упомянутые в тексте.

Информация в этих таблицах не является исчерпывающей и не может заменить консультацию врача со специалистами в области генотипирования ВИЧ по поводу интерпретации полученных результатов.

Таблица 10.4. Мутации гена обратной транскриптазы, обеспечивающие резистентность к НИО

Ингибиторы обратной транскриптазы	Мутации резистентности
Зидовудин (AZT)	T215 Y/F (особенно в сочетании с другими МРАТ) ≥ 3 мутаций из числа следующих: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E Q151M (особенно в сочетании с A62V/F77L/F116Y) T69SSX (вставка)* (Возможно восстановление чувствительности к препарату при наличии мутаций K65R, L74V, Y181C и M184V)
Ставудин (d4T)	V75M/S/A/T T215Y/F (обычно в сочетании с другими МРАТ) ≥ 3 МРАТ* Q151M (особенно в сочетании с A62V/F77L/F116Y) T69SSX (вставка)* (Возможно восстановление чувствительности к препарату при наличии мутаций L74V, Y181C и M184V)
Абакавир (ABC)	M184V + 3 мутации: M41L, D67N, L74I, Y115F, L210W, T215Y/F, 219Q/E ≥ 5 мутаций из числа следующих: M41L, D67N, L74I, L210W, T215Y/F, 219Q/E K65R L74V Q151M (особенно в сочетании с A62V, F77L, F116Y) T69SSX (вставка)*
Ламивудин (3TC)	M184V/I T69SSX (вставка)* K65R (резистентность возможна)
Эмтрицитабин (FTC)	M184V/I T69SSX (вставка)* K65R (резистентность возможна)
Диданозин (ddI)	L74V, особенно в сочетании с T69D/N или МРАТ Q151M (особенно в сочетании с A62V/F77L/F116Y) T69SSX (вставка)* K65R T215Y/F и ≥ 2 мутаций из числа следующих: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E
Тенофовир (TDF)	T69SSX (вставка)* ≥ 3 МРАТ в сочетании с M41L или L210W (только частичная резистентность) ≥ 3–5 из числа следующих: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L210W, T215Y/F, K219Q/E K65R K70E/G (Возможно восстановление чувствительности к препарату при наличии мутаций L74V или M184V)

МРАТ = мутации резистентности к аналогам тимидина

* T69SSX в сочетании с T215Y/F и другими МРАТ обеспечивает резистентность высокого уровня ко всем нуклеозидным ИОТ и тенофовиру.

Таблица 10.5. Мутации гена обратной транскриптазы, обеспечивающие резистентность к ННИОТ. Мутации, обеспечивающие резистентность высокого уровня, выделены **жирным шрифтом**

ННИОТ	Мутации резистентности
Эфавиренз	L100L K101E K103N(H/S/T) V106M V108I (в сочетании с другими мутациями резистентности к ННИОТ) Y181C(I) Y188L(C)/(H) G190S/A (C/E/Q/T/V) P225H (в сочетании с другими мутациями резистентности к ННИОТ)
Невирапин	A98G L100L K101E/P/Q K103N (H/S/T) V106A/M V108I Y181C/I Y188C/L/H G190A/S (C/E/Q/T/V)
Этравирин	≥2* –3 мутаций из числа следующих: V90I, A98G, L100I , K101E/H/P, V106I, E138A/G/K/Q, V179D/F/T, Y181C/I/V , G190A/S, F227C, M230L *в комбинацию должна входить одна мутация из тех, что выделены жирным шрифтом

Таблица 10.6. Мутации гена протеазы, обеспечивающие резистентность к ИП.

ИП	Значимые мутации резистентности и их сочетания (профили резистентности)	Прочие мутации резистентности
Индинавир	M46I/L V82A/F/S/T I84A/V При усилении ритонавиром для существенного снижения чувствительности требуется несколько мутаций	L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, V32I, M36I, I47A/V, I50V, I54V/L/M/T, A71V/T, G73C/S/A, L76V, V77I, N88S и L90M ≥ 2 МРИП*
Саквинавир	I84V/A, 48V/M ≥ 3 мутаций из числа следующих: L10F/I/M/R/V, K20I/M/ R/T, L24I, I62V, G73CST, 82A/F/S/T, L90M или ≥ 4 мутаций из числа следующих: L10I/R/V, I54V/L, A71V/T, V77I, V82A/ F/S/T, L90M Возможно восстановление чувствительности при наличии мутации L76V	≥ 2 МРИП*
Нелфинавир	D30N I84A/V N88S/D L90M	V82A/F/S/T и не менее двух мутаций из числа следующих: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I ≥ 2 МРИП*
Фосам-пренавир/г	I50V L76V в сочетании с другими мутациями к ИП V32I плюс I47V ≥ 6 мутаций из числа следующих: L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V/L/M, L63P, V82A/F/T/S, I84V или ≥ 3 мутаций из числа следующих: L10I/F/R/ V, L33F, M36I, M46I/L, I54L/ M/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F /S/T, I84V, L90M или ≥ 3 мутаций из числа следующих: L10F/I/V, L33F, M46I/L, I47V, I54L/M/V/A/T/S, A71V, G73S/A/C/T, V82A/F/C/G, L90M	≥ 2 МРИП*

Лопинавир/г	I47A+V32I ≥ 3 мутаций из числа следующих: M46I, I47A/V, L50V, I54A/M/V, L76V, V82FATS, I84V	5–7 мутаций из числа следующих: L10F/I/R/V, K20M/R, L24L, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71L/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M ≥ 2 МРИП*
Атазанавир и Атазанавир/г (300/100 мг один раз в сутки)	I50L – часто в сочетании с A71V – ≥ 4 мутаций из числа следующих: L10I/F, K20R/M/I, L24I, V32I, L33I/F/V, M46I, M48V, I54V/M/A, A71V, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, I84V, N88S, L90M (Возможно восстановление чувствительности при наличии мутации L76V)	N88S ≥ 2 МРИП*
Типранавир	≥ 7 мутаций (баллов) из числа следующих: K20M/R/V, L33F, E35G, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D и I84V; мутации V82L/T и I84V считаются по два балла Более 10 баллов при подсчете мутаций: I10V (+1), L24I (-2), M36I (+2), N43T (+2), M46L (+1), I47V (+6), I50L/V (-4) I54A/M/V (+3), I54L (-7) Q58E (+5), T74P (+6), L76V (-2), V82L/T (+5), N83D (+4), I84V (+2)	6 мутаций (баллов) из числа следующих: K20M/R/V, L33F, E35G, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D и I84V; мутации V82L/T и I84V считаются по два балла 3–10 баллов при подсчете мутаций: I10V (+1), L24I (-2), M36I (+2), N43T (+2), M46L (+1), I47V (+6), I50L/V (-4) I54A/M/V (+3), I54L (-7) Q58E (+5), T74P (+6), L76V (-2), V82L/T (+5), N83D (+4), I84V (+2)
Дарунавир/г	≥ 4 мутаций из числа следующих: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V (при наличии мутаций I50V, I54M, L76V и I84V уровень резистентности выше)	≥ 3 мутаций из числа следующих: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V (при наличии мутаций I50V, I54M, L76V и I84V уровень резистентности выше)

* МРИП (мутации резистентности к ингибиторам протеазы) включают мутации резистентности L33I/F/V, V82A/F/S/T, I84V и L90M. Они обеспечивают перекрестную резистентность к ИП высокого уровня.

Таблица 10.7. Мутации гена env (gp41), обеспечивающие резистентность к энфувириду

Ингибитор слияния	Resistance mutations
Энфувирид (Т-20)	G36A/D/E/S/V 38A/M/E/K/V Q40H/K/P/R/T N42T/D/S N43D/K/H/S N42T+N43S N42T+N43K G36S+L44M L44M L45M/L/Q

Как правило, двойные мутации резистентности обеспечивают более высокую резистентность вируса, чем одиночные.

Таблица 10.8. Мутации гена интегразы, обеспечивающие резистентность к ралтегравиру (и, возможно, перекрестную резистентность к элвитегравиру)

Ингибиторы интегразы	Мутации резистентности (основные сочетания мутаций резистентности и ключевые мутации резистентности)	Прочие мутации резистентности и их сочетания
Ралтегравир	Q148H/G/K/R/E N155H Y143H/R/C Появление дополнительных мутаций повышает уровень резистентности вируса	T66I и E92Q

ЧАСТЬ 3
СПИД

11. Оппортунистические инфекции (ОИ)

Кристиан Хоффман

В индустриальных странах Запада многие в прошлом распространенные оппортунистические инфекции (ОИ) сейчас встречаются редко. В особенности это касается инфекций, развивающихся на фоне тяжелого иммунодефицита, в частности вызванных цитомегаловирусом и *Mycobacterium avium-intracellulare*. С появлением ВААРТ заболеваемость этими инфекциями снизилась более чем в 10 раз (Brooks, 2009). Кроме того, АРТ не только снизила показатели заболеваемости ОИ, но и существенно изменила их течение. В первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции ожидаемая продолжительность жизни после выявления первого СПИД-индикаторного заболевания составляла не более 2–3 лет. Сегодня многие больные после установления диагноза СПИДа живут дольше 15 лет. Выполненный автором анализ данных 144 пациентов с церебральным токсоплазмозом показал, что в 1990–1993 гг. 5-летняя выживаемость составляла 8%, в 1994–1996 гг. уже 30%, а к 1997 году она выросла до 80% (Hoffmann 2007).

Сегодня большинство случаев СПИДа и тяжелых ОИ диагностируется у людей, которые не знают о том, что инфицированы ВИЧ. Обычно такие пациенты обращаются за медицинской помощью поздно, находясь в очень тяжелом состоянии. Поскольку СПИД остается угрожающим жизни состоянием, каждый врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфицированных, должен уметь диагностировать и лечить оппортунистические инфекции. Хотя в последние годы достигнуты большие успехи в лечении ОИ, многие проблемы остались. Во-первых, до сих пор нет эффективного лечения таких заболеваний, как прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) и криптоспоририоз. Во-вторых, все острее становится проблема возникновения резистентности возбудителей ОИ к лекарственным препаратам для других ОИ, таких, как пневмоцистная пневмония. В-третьих, АРТ не всегда приводит к быстрому улучшению, и может даже ухудшить состояние больного из-за атипичного течения инфекций на фоне восстановления иммунной системы (см. ниже отдельный раздел «Воспалительный синдром восстановления иммунной системы»). За пределами США пока нет официальных рекомендаций по профилактике ОИ, а рекомендации, опубликованные в США в 2008 году (www.aids.info), могут применяться далеко не везде, в связи с различиями в распространенности разных инфекционных возбудителей.

Более того, в небольших клиниках по лечению ВИЧ-инфекции или в регионах с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции могут возникать затруднения с диагностикой различных ОИ. Врачи, не знакомые с редкими инфекциями, не могут распознать их. Поэтому настоятельно рекомендуется отправлять образцы крови и другие материалы в специализированные референсные лаборатории. За советом при необходимости можно обратиться к специалисту по ВИЧ-инфекции или в крупный центр по лечению ВИЧ-инфекции.

Таблица 11.1. Основные пороговые величины количества лимфоцитов CD4, при превышении которых развитие СПИД ассоциированных заболеваний маловероятно. Приведенные значения не являются абсолютными — всегда возможны исключения

Нет пороговой величины	Саркома Капоши, туберкулез легких, инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster, бактериальная пневмония, неходжкинская лимфома
<250 мкл ⁻¹	Пневмоцистная пневмония, кандидозный эзофагит, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, герпес
<100 мкл ⁻¹	Церебральный токсоплазмоз, криптококкоз, милиарный туберкулез
<50 мкл ⁻¹	Цитомегаловирусный ретинит, инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Основное правило, которое касается почти всех ОИ, неизменно: чем тяжелее иммунодефицит, тем раньше следует начинать интенсивно обследовать больного, включая инвазивные методы. Не следует воздерживаться от обследования только потому, что некоторые процедуры могут быть неприятными для больного. Более того, если первичное обследование никакой патологии не выявило, его следует повторить. Лечение нужно начинать без промедления.

Второе правило: во многих случаях знание количества лимфоцитов CD4 позволяет практически исключить ряд ОИ из диагностического поиска. Поэтому определение текущего количества лимфоцитов CD4 у пациента крайне важно. В таблице 1 приведены пороговые значения количества лимфоцитов CD4, при которых можно ожидать появления тех или иных инфекций. Возникновение указанных в таблице ОИ при количестве лимфоцитов выше соответствующей пороговой величины возможно, но лишь как редкое исключение.

Третье правило: если пациент до сих пор не получает АРТ, ее следует начать как можно скорее. Восстановление иммунной системы — лучшая защита против рецидивов уже имеющихся ОИ и возникновения новых ОИ. У пациентов с ОИ, для которых не существует специфического лечения (например, ПМЛ или криптоспоририоз), можно надеяться только на улучшение на фоне начала эффективной АРТ. Однако пока нет единого мнения о том, когда лучше начинать АРТ на фоне активно текущей ОИ, например, пневмоцистной пневмонии. Некоторые специалисты полагают, что лучше отложить АРТ на несколько дней и даже недель, поскольку препараты для лечения ОИ, например, ТМП-СМК, высокотоксичны и вступают с антиретровирусными препаратами в лекарственные взаимодействия. Недавно были опубликованы результаты первого проспективного клинического исследования, в котором была сделана попытка найти ответ на этот вопрос (Zolopa, 2009). В исследовании АСТГ 5164 в общей сложности 282 пациента были рандомизированы либо в группу немедленного начала АРТ (в течение 14 дней до включения в исследование), либо в группу отсроченного начала АРТ (после завершения лечения ОИ). Из исследования были исключены пациенты с туберкулезом и пациенты, получавшие АРТ в течение 8 недель, предшествовавших включению в исследование. Наиболее частыми ОИ на момент включения в исследование были пневмоцистная пневмония (63%), криптококковый менингит (13%), и бактериальная пневмония (10%). АРТ была начата в первой группе через 12 дней (медиана), а во второй группе через 45 дней (медиана) после начала лечения ОИ. В группе немедленного начала АРТ отмечалось меньше случаев смерти и дальнейшего прогрессирования ВИЧ-инфекции ($p=0,035$). Через 48 недель 14% пациентов из группы немедленного начала АРТ умерло или у них появились новые тяжелые ОИ (по сравнению с 24% пациентов в группе отсроченного начала АРТ, $p=0,04$). В группе немедленного начала АРТ наблюдалась тенденция к более частой замене схемы АРТ вскоре после ее начала, однако существенных различий по частоте побочных эффектов 3-й или 4-й степени тяжести, степени соблюдения режима терапии, количеству госпитализаций или частоте ВСВИС. Однако справедливы ли эти выводы в отношении других ОИ или в отношении пациентов других этнических групп (поскольку в исследовании АСТГ 5164 большинство участников были чернокожими (37%) и латиноамериканцами (36%)), еще предстоит выяснить.

В этой главе приведена наиболее полезная практическая информация. В нее не были включены инфекции, которые встречаются крайне редко. В списке литературы указаны интересные обзоры и результаты исследований, почти исключительно — контролируемых, по возможности — рандомизированных.

Литература к разделу «Введение»

- Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997, 11:1731-8.
- Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, et al. HIV-associated opportunistic infections—going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Inf Dis* 2009;48:609–611
- Hoffmann C, Ernst E, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with hiv-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13:510-5.
- Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent ART. *Ann Int Med* 2002, 137:239-50.
- Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999, 282: 2220-6.
- Makadzange A, Ndhlovu C, Tkarinda C, et al. Early vs delayed ART in the treatment of cryptococcal meningitis in Africa. 36c, 16th CROI 2009, Montréal.
- McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS* 1999, 13:1687-95.
- Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998, 351: 228-230.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4:e5575.

Пневмоцистная пневмония

Пневмоцистная пневмония остается одной из самых частых ОИ. Пневмоцисты вызывают интерстициальную пневмонию, от которой в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции умирало большинство больных. В последние 20 лет пневмоцисты были подробно изучены, в особенности благодаря анализу ДНК (подробнее см. обзор: Thomas, 2004). Раньше пневмоцисты относили к простейшим, но в 1988 году выяснилось, что этот микроорганизм представляет собой необычный тип грибов (Edman, 1988). В 1990-х годах было установлено, что для разных видов животных — крыс, мышей, обезьян, человека — патогенен свой вид пневмоцист. Выяснилось также, что микроорганизм *Pneumocystis carinii*, впервые описанный еще в 1910 году, для человека совсем не патогенен, а вызывает заболевание только у крыс. Патогенный для человека вид пневмоцист получил название *Pneumocystis jiroveci*, именно он служит возбудителем пневмоцистной пневмонии. Поэтому из названия пневмонии было убрано слово «*carinii*», хотя английская аббревиатура осталась прежней (PCP) (Stringer, 2002).

Сейчас большинство случаев пневмоцистной пневмонии диагностируется у больных, не получающих антиретровирусных препаратов, поскольку большинство из них либо не знают о том, что ВИЧ-инфицированы, либо не желают этого знать. В Европе, в 1997–2004 гг., у 760 пациентов, поздно обратившихся за помощью, которым диагнозы ВИЧ-инфекции и СПИДа установлены одновременно, пневмоцистная пневмония была наиболее частой ОИ (Mussini, 2008).

Пневмоцистная пневмония — угрожающее жизни заболевание, лечить которое должен специалист по ВИЧ-инфекции. Таким пациентам часто требуется искусственная вентиляция легких. До сих пор смертность от пневмоцистной пневмонии остается высокой и достигает 10% (Morris, 2008; Walzer, 2008). Факторы, повышающие риск смерти от пневмоцистной пневмонии, включают пожилой возраст, низкий уровень гемоглобина, и низкое парциальное давление кислорода в крови при поступлении в стационар (при дыхании обычным воздухом больничного помещения) (Benfield, 2001; Walzer, 2008). Благодаря АРТ и медикаментозной профилактике рецидивы пневмоцистной пневмонии сегодня стали редкостью. Рубцовые изменения в легких могут осложниться рецидивирующим спонтанным пневмотораксом. Изредка пневмоцистная пневмония бывает связана с воспалительным синдромом восстановления иммунной системы (см. ниже).

Внелегочные проявления пневмоцистной инфекции встречаются крайне редко. Может поражаться печень и многие другие органы.

Клинические проявления

Классическую триаду симптомов пневмоцистной пневмонии должен знать каждый врач: сухой кашель, субфебрильная температура и одышка при физической нагрузке (нужно прицельно расспросить больного о жалобах и подсчитать частоту дыхательных движений). Подострое течение позволяет исключить бактериальную пневмонию, для которой характерны кашель с мокротой, высокая лихорадка и боль, а одышка менее вероятна. Кроме того, у пациентов с пневмоцистной пневмонией нередко обнаруживается кандидозный стоматит, на который тоже следует обратить внимание. За несколько недель до развития пневмоцистной пневмонии многие больные теряют несколько килограммов веса. Если пневмоцистная пневмония развивается на фоне недостаточной медикаментозной профилактики (редко), то эти и другие симптомы могут быть стертыми.

Нередко несколько недель и даже месяцев заболевание остается нераспознанным. Важно отметить, что декомпенсация — как и при остальных интерстициальных пневмониях — зачастую развивается неожиданно быстро. Нередко через несколько недель антибиотикотерапии, назначенной врачом общей практики (даже в случае применения антибиотиков широкого спектра действия), внезапно развивается дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ. Одышка в покое и выраженная одышка при физической нагрузке служат показаниями к немедленной госпитализации.

Диагностика

Если при врачебном осмотре возникает подозрение на пневмоцистную пневмонию (частота дыхательных движений, кандидозный стоматит, изменения аускультативной картины в легких), нужно безотлагательно выполнить рентгенографию грудной клетки и, по возможности, компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР). На рентгенограмме часто обнаруживаются достаточно типичные интерстициальные инфильтраты в виде бабочки (околокорневые). На ранней стадии инфильтраты располагаются в средних и нижних отделах легких. Нечеткие, диффузные изменения легче обнаружить на КТ грудной клетки с высоким разрешением, чем на рентгенограммах. Кроме того, КТ позволяет четко дифференцировать пневмоцистную пневмонию от других легочных инфекций (Hidalgo, 2003). Однако быстро начинать лечение следует даже при отсутствии точного диагноза, когда на КТ грудной клетки патологические изменения не видны даже опытному рентгенологу, особенно если у больного есть классическая триада симптомов, низкое количество лимфоцитов CD4 и он не получал медикаментозную профилактику пневмоцистной пневмонии. Почти всегда есть дыхательная недостаточность, которую можно выявить, определив газы артериальной крови. Нередко бывает повышена активность ЛДГ, этот показатель с некоторой долей допущения можно использовать для оценки динамики заболевания: высокая активность ЛДГ является неблагоприятным признаком и в какой-то мере отражает тяжесть пневмоцистной пневмонии. Напротив, уровень С-реактивного белка обычно в пределах нормы (если нет сопутствующих инфекций).

Исследование мокроты обычно неинформативно (см. обзор: Cruciani, 2002), поэтому обычно требуется бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). С его помощью можно выявить пневмоцисты даже после нескольких суток противомикробной терапии, поэтому не нужно откладывать лечение до проведения БАЛ. При отправке материала в лабораторию в сопроводительном листе следует указывать предположительный диагноз пневмоцистной пневмонии. Стандартный метод обнаружения пневмоцист в бронхоальвеолярном лаваже — реакция прямой иммунофлуоресценции (ПИФ). Метод ПЦР в реальном времени также, по-видимому, позволяет поставить точный диагноз и может применяться вместо ПИФ (Fillaux, 2008).

Безотлагательное проведение процедуры БАЛ позволяет также своевременно выявить сопутствующие инфекции (цитомегаловирусную, пневмококковую). Необходимо отметить, что БАЛ может усилить проявления дыхательной недостаточности. В ходе лечения нужно следить за показателями клинического анализа крови, активностью трансаминаз и показателями функции почек. Исходные показатели необходимо определить сразу при поступлении в стационар. В последнее время появились новые методы диагностики пневмоцистной пневмонии: выявление специфических антител (Bishop, 2003) и измерение уровня S-аденозилметионина — вещества, необходимого для жизнедеятельности пневмоцист, которое они не способны вырабатывать самостоятельно. Результаты недавнего исследования показали, что у больных пневмоцистной пневмонией уровни S-аденозилметионина существенно снижены (Skelly, 2008). Возможно, в будущем эти исследования избавят больных от дискомфорта, причиняемого бронхоскопией, но пока они являются экспериментальными и не рекомендованы для применения в повседневной клинической практике.

Лечение

Тактика

При подозрении на пневмоцистную пневмонию лечение нужно начинать немедленно. В легких случаях (ГАК: PO₂ >70–80 мм рт. ст.) лечение можно проводить амбулаторно; в очень легких случаях можно даже назначить препараты для приема внутрь. Такая тактика в основном допустима при наличии сестринской службы, осуществляющей патронаж ВИЧ-инфицированных больных на дому. Если наблюдение за больным на дому невозможно, или если нарастают дыхательные нарушения, или появляется одышка в покое, рекомендуется безотлагательная госпитализация. Потребность в ИВЛ даже сегодня остается плохим прогностическим признаком (Crothers, 2005; Walzer, 2008). Неинвазивная ИВЛ (в частности, самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением в дыхательных путях — СИПАП) может успешно при-

меняться на ранней стадии. При такой ИВЛ меньше риск пневмоторакса (Confalonieri, 2002). Когда следует начинать АРТ у больных пневмоцистной пневмонией? В ретроспективном исследовании было показано улучшение показателей выживаемости у пациентов, начавших прием АРТ в стационаре, куда они были госпитализированы по поводу пневмоцистной пневмонии (Morris 2003). К недостаткам такого подхода относятся риск кумулятивной токсичности препаратов и аллергических реакций, из-за которых может потребоваться отмена как антиретровирусных препаратов, так и препаратов для лечения пневмоцистной пневмонии (Watson, 2002). Позднее, в исследовании ACTG 5164, рандомизированном исследовании с участием 282 пациентов с острыми ОИ (пневмоцистная пневмония была у 63% пациентов), было показано, что немедленное начало АРТ уменьшает риск дальнейшего прогрессирования ВИЧ-инфекции и смертность больных. При этом не наблюдалось увеличения частоты побочных эффектов или частоты вирусологической неэффективности АРТ по сравнению с отсроченным началом АРТ (Zolopa, 2009).

Препараты

Длительность лечения в остром периоде составляет 21 сутки. Препаратом выбора служит ТМП-СМК (триметоприм-сульфаметоксазол, котримоксазол). В нетяжелых случаях можно назначить три таблетки по 160/800 мг 3 раза в сутки. Однако такая высокая доза плохо переносится из-за желудочно-кишечных нарушений. Во всех тяжелых случаях больного госпитализируют и вводят препарат внутривенно. Чтобы предупредить ухудшение состояния, причиной которого предположительно является проникновение пневмоцист в альвеолы, одновременно назначают преднизон в дозе 20–40 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней. Не следует опасаться назначать глюкокортикоиды в этой ситуации, даже при ухудшении показателей газов крови. Среди пациентов, получающих стероиды, потребность в интубации возникает значительно реже (Briel, 2006). Важно отметить, что по-прежнему ухудшение состояния на первой неделе лечения не является редкостью. Эффективность лечения нужно оценивать не раньше, чем через неделю, и только после исключения сопутствующих инфекций, в частности, цитомегаловирусной.

При лечении высокими дозами ТМП-СМК требуется определение показателей клинического анализа крови, уровней электролитов, показателей функции почек и активности трансаминаз не реже 3 раз в неделю. Помимо токсического действия на костный мозг, печень и почки, у больных может появляться сыпь. Сыпь обычно возникает к концу второй недели лечения и часто сопровождается лекарственной лихорадкой. Кожные покровы у пациентов следует осматривать ежедневно. При появлении экзантемы можно прервать лечение на 1–2 дня, а затем попытаться возобновить прием препарата в половинной дозе в сочетании с глюкокортикостероидами. При тяжелой аллергической реакции ТМП-СМК следует отменить навсегда и заменить другими препаратами.

Все другие препараты уступают в эффективности ТМП-СМК. При непереносимости или аллергии к сульфаниламидам в анамнезе в качестве препарата второго ряда рекомендуется пентамидин внутривенно. В течение первых нескольких дней проводится индукционная терапия (200–300 мг в 500 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl), с шестого дня дозу снижают вдвое. Этот препарат очень токсичен, поэтому мы не используем его вот уже много лет. Основную опасность представляют тяжелые нарушения уровней электролитов и глюкозы крови (возможны как гипер-, так и гипогликемия), панкреатит, нарушения ритма сердца; возможна также почечная недостаточность. Поэтому в начале лечения пентамидином необходимо ежедневно определять уровни глюкозы крови, электролитов и показатели функции почек.

В очень легких случаях можно начать лечение с ежедневных ингаляций пентамидина (300–600 мг/сут в течение 3 недель) (Arasteh, 1990; Montgomery, 1995). Однако был получен также негативный опыт применения такой терапии (Conte, 1990; Soo, 1990), и в современном американском руководстве по лечению оппортунистических инфекций настоятельно не рекомендуется применять ингаляции при индукционной терапии пневмоцистной пневмонии (Benson, 2004). Вместо пентамидина можно назначить суспензию атоваквона (данная лекарственная форма лучше, чем таблетки, которые применялись раньше) или комбинацию клиндамицина и примахина. Однако данные об использовании этих препаратов ограничены только

легкими и среднетяжелыми случаями пневмоцистной пневмонии (Hughes, 1993; Dohn, 1994; Toma 1998). Согласно данным недавно опубликованного метаанализа, комбинация клиндамицина и примахина как схема лечения пневмоцистной пневмонии второй линии, по-видимому, является лучшей альтернативой внутривенному введению пентамидина для пациентов, у которых лечение ТМП-СМК неэффективно (Benfield, 2008).

За последние несколько лет эти альтернативные препараты (пентамидин внутривенно, атоваквон, клиндамицин, примахин) применялись только в исключительных случаях. Сегодняшняя тактика лечения заключается в как можно более длительном применении ТМП-СМК в высоких дозах под девизом «каждый день приема ТМП-СМК — благо для пациента». Начальный курс лечения ТМП-СМК удается провести практически всем пациентам, к концу которого состояние большинства из них существенно улучшается. Если экзантема или токсические эффекты вынуждают прервать прием ТМП-СМК между 10-м и 14-м днем терапии, можно рассмотреть вопрос о назначении ингаляций пентамидина на третьей и последней неделе индукционной терапии пневмоцистной пневмонии. Поскольку пентамидин не токсичен, его можно назначать одновременно с АРТ. Однако результаты исследования этой стратегии еще не опубликованы.

Профилактика

У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ (<14%) повышен риск развития пневмоцистной пневмонии. При количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ пневмоцистная пневмония развивается редко. Поэтому пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ должны получать медикаментозную профилактику, лучше ТМП-СМК. Ежедневный прием препарата немного эффективнее, чем прием препарата 3 раза в неделю (El Sadr, 1999). Постепенное наращивание дозы препарата в течение первых 14 дней требует дополнительных усилий, однако позволяет предотвратить аллергические реакции (Papa, 2000).

В случае развития легкой или умеренной аллергической реакции на ТМП-СМК после нескольких недель перерыва в приеме препарата возможно успешное проведение десенсибилизации (Leoung, 2001), попытка выполнения которой даже настоятельно рекомендуется. Хотя дапсон и пентамидин в ингаляциях по эффективности не уступают ТМП-СМК (Bozzette, 1995; Bucher, 1997), ТМП-СМК все же предпочтительнее, поскольку он обеспечивает дополнительную защиту от бактериальных инфекций, таких как энтерит, синусит и пневмония (DiRienzo, 2002). Еще более важно, что ТМП-СМК обеспечивает надежную профилактику церебрального токсоплазмоза. Для десенсибилизации можно использовать детскую суспензию ТМП-СМК, постепенно повышая дозу в течение 6 дней с 12,5% от дозы 80/400 мг до 25%, 37,5%, 50%, 75% и 100% в последующие дни. В исследовании десенсибилизации, включавшем около 200 пациентов, случаев тяжелой аллергии не было, сократилась частота головных болей и лихорадки. Возобновить прием ТМП-СМК смогли почти три четверти больных. Однако десенсибилизация с последующим возобновлением приема ТМП/СМК возможна не раньше, чем через 8 недель после отмены (Leoung, 2001).

Альтернативой приему ТМП-СМК могут быть ингаляции пентамидина 1 раз в месяц. В целом ингаляции переносятся хорошо, возможен кашель, в редких случаях — бронхоспазм; описаны также единичные случаи пневмоторакса. Для проведения ингаляций необходимо пользоваться подходящим ингалятором. Перед ингаляцией пациенту дают бета-адреностимулятор для расширения бронхов. Раньше лечение пентамидином нередко начинали с насыщающей дозы (300 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней), сегодня такая тактика применяется все реже. У больных с тяжелыми легочными заболеваниями пентамидин в ингаляциях, вероятно, менее эффективен.

Применение других препаратов сопряжено с определенными проблемами. Дапсон плохо переносится из-за желудочно-кишечных нарушений и токсичен для костного мозга. Он часто приводит к повышению активности ЛДГ, поэтому при лечении дапсоном активность ЛДГ нельзя использовать для оценки тяжести пневмоцистной пневмонии (Ioannidis, 1996). В двух многоцентровых исследованиях было установлено, что атоваквон сравним по эффективности с ТМП-СМК, дапсоном и пентамидином (El-Sadr, 1998; Chan, 1999) и поэтому считается хорошим препаратом резерва для профилактики пневмоцистной пневмонии. В форме суспензии для приема внутрь препарат переносится лучше, чем в таблетках (Rosenberg, 2001). Существен-

ный недостаток длительной профилактики атоваквоном — очень высокая стоимость (около 1000 евро в месяц в некоторых европейских странах).

При достаточном восстановлении иммунной системы (количество лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ в течение 3 месяцев) профилактику пневмоцистной пневмонии без всякого риска можно отменить (Schneider, 1999; Weverling, 1999; Lopez 2001; Ledergerber, 2001). У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ пневмоцистная пневмония после отмены профилактики развивается редко (Degen, 2002; Mussini, 2003).

Проблема резистентности возбудителя к препаратам, нерешенные вопросы

Отмена медикаментозной профилактики не только уменьшает количество побочных эффектов и стоимость лечения, но и позволяет снизить риск появления устойчивых к ТМП-СМК бактерий, которые у ВИЧ-инфицированных выявляются все чаще (Martin, 1999). Повсеместное использование ТМП-СМК повлияло и на чувствительность пневмоцист. Оценка их лекарственной устойчивости ранее была затруднена, поскольку этот возбудитель за 100 лет после его открытия так и не удалось выделить в культуре. Однако сегодня устойчивость возбудителя можно оценить с помощью расшифровки нуклеотидных последовательностей, кодирующих дигидроптероатсинтеазу. Этот фермент играет важную роль в метаболизме фолатов у многих микроорганизмов и служит мишенью для сульфаниламидов, в частности, сульфаметоксазола и дапсона. Первые мутации гена дигидроптероатсинтеазы у пневмоцист были описаны в 1997 г. В недавнем исследовании мутации этого гена были обнаружены в 43% случаев, в то время как в гене, кодирующем дигидрофолатредуктазу (мишень триметоприма и пириметамина), не было обнаружено ни одной мутации резистентности. Создается впечатление, что, в отличие от сульфаметоксазола, под воздействием триметоприма не происходит селективного отбора устойчивых к нему штаммов пневмоцист, что подтверждает давно возникшее подозрение о том, что триметоприм не обладает активностью против пневмоцист (Ma, 1999). Однако недавно были обнаружены и мутации гена, кодирующего дигидрофолатредуктазу (Nahimana, 2004). Кроме того, в исследованиях с участием больших групп пациентов было показано, что частота случаев выявления мутаций резистентности к сульфаниламидам у пневмоцист в последние годы существенно возросла. Вероятность наличия мутаций резистентности у пневмоцист статистически значимо коррелирует с длительностью предшествующей профилактики и ее неэффективностью (Helweg-Larsen, 1999; Kazanjian, 2000; Nahimana, 2003+2004).

Лечение и профилактика пневмоцистной пневмонии (суточные дозы, если не указано иное)

Индукционная терапия		Продолжительность: всегда не менее трех недель
Пневмоцистная пневмония, среднетяжелое и тяжелое течение	ТМП-СМК	ТМП-СМК, 5–6 ампул по 480 мг (80/400 мг) 3 раза в сутки плюс преднизолон, 2–2–0 табл. по 20 мг (5–10 дней)
Пневмоцистная пневмония, легкое течение	ТМП-СМК	ТМП-СМК, 3 табл. по 960 мг (160/800 мг) 3 раза в сутки
Препараты резерва	Пентамидин	Пентамидин, 200–300 мг в/в в течение 5 дней (4 мг/кг), затем уменьшить дозу вдвое При очень легком течении: ежедневные ингаляции по 300 мг
	Атоваквон	Атоваквон в форме суспензии, 5–10 мл 2 раза в сутки (750–1500 мг 2 раза в сутки)
	Клиндамицин + примахин	Клиндамицин, 1 ампула (600 мг) в/в каждые 6–8 часов плюс примахин, 1 табл. 30 мг 1 раз в сутки
Профилактика		При кол-ве лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹ ; после эпизода пневмоцистной пневмонии
Препараты выбора	ТМП-СМК	ТМП-СМК, 1 табл. (480 мг или 80/400 мг) 1 раз в сутки или ТМП-СМК, 1 табл. (960 мг или 160/800 мг) 3 раза в неделю
Препараты резерва	Пентамидин	Пентамидин, 300 мг ингаляционно 1–2 раза в месяц
	Дапсон	Дапсон, 2 табл. по 50 мг 1 раз в сутки
	Дапсон + пириметамин	Дапсон, 1 табл. по 50 мг 1 раз в сутки плюс пириметамин, 2 табл. по 25 мг 1 раз в неделю плюс лейковорин (фолинат кальция), 2 табл. по 15 мг 1 раз в неделю
	Атоваквон	Атоваквон в форме суспензии, 5 мл 2 раза в сутки (750 мг 2 раза в сутки)

Пока не ясно, должно ли выявление мутаций гена дигидроптероатсинтетазы влиять на тактику лечения пневмоцистной пневмонии или служить основанием для замены препарата (Stein, 2004). В датском исследовании, включавшем 144 больных пневмоцистной пневмонией, наличие мутаций гена дигидроптероатсинтетазы коррелировало с более высокой смертностью (Helweg-Larsen, 1999). В других исследованиях корреляция между наличием мутаций гена дигидроптероатсинтетазы и смертностью не была статистически достоверной (Crothers, 2005; Valerio, 2007). Следует подчеркнуть, что исследование чувствительности пневмоцист до сих пор носит экспериментальный характер, его результаты плохо воспроизводимы (Beard, 2004).

Расшифровка генома пневмоцисты позволит найти ответ на очень важный вопрос: весьма вероятно, что причиной новых эпизодов пневмоцистной пневмонии может быть заражение новым штаммом, а не реактивация латентной инфекции, как считалось ранее (Stringer, 2002; Nahimana, 2003; Wakefield, 2003). Резервуаром возбудителей могут быть ВИЧ-инфицированные с бессимптомным течением инфекции (Wakefield, 2003), не инфицированные ВИЧ пациенты, получающие глюкокортикостероиды (Maskell, 2003), а также, конечно, больные клинически выраженной пневмоцистной пневмонией. Однако другие специалисты ставят под сомнение возможность передачи пневмоцистной инфекции от человека к человеку (Wohl, 2002). Изоляция больных пневмоцистной пневмонией в настоящее время не обязательна (Thomas, 2004).

Литература к разделу «Пневмоцистная пневмония»

- Arasteh K, Heise W, L'age M. Treatment of mild to moderately severe pneumocystis carinii pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. *Med Klin* 1990, 85 Suppl 2:260-3.
- Benfield T, Atzori C, Miller RF, Helweg-Larsen J. Second-Line Salvage Treatment of AIDS-Associated Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Case Series and Systematic Review. *J AIDS* 2008.
- Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, et al. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia. *Chest* 2001, 119:844-851.
- Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-15):1-112.
- Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. *N Engl J Med* 1995, 332:693-9.
- Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 19;3:CD006150. Review.
- Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retroviro* 1997, 15:104-14.
- Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aero-solized pentamidine for prevention of PCP in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 1999, 180:369-76.
- Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with Pneumocystis carinii pneumonia. *Intensive Care Med* 2002, 28:1233-8.
- Conte JE Jr., Chernoff D, Feigal DW Jr., Joseph P, McDonald C, Golden JA. Intravenous or inhaled pentamidine for treating PCP in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990, 113:203-9.
- Crothers K, Beard CB, Turner J, et al. Severity and outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia containing Pneumocystis jirovecii dihydropteroate synthase gene mutations. *AIDS* 2005, 19:801-5.
- Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002, 20:982-9.
- D'Egidio GE, Kravcik S, Cooper CL, Cameron DW, Fergusson DA, Angel JB. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/microl when viral replication is suppressed. *AIDS* 2007;21:1711-5.
- Degen O, van Lunzen J, Horstkotte MA, Sobottka I, Stellbrink HJ. Pneumocystis carinii pneumonia after the discontinuation of secondary prophylaxis. *AIDS* 2002, 16:1433-4.
- DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:89-94.
- Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994;121:174-80.
- Edman JC, Kovacs JA, Masur H, et al. Ribosomal RNA sequence shows Pneumocystis carinii to be a member of the fungi. *Nature* 1988, 334:519-522.
- El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of PCP in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 1999, 29:775-783.
- El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of PCP in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *NEJM* 1998,339:1889-95.
- Fillaux J, Malvy S, Alvarez M, et al. Accuracy of a routine real-time PCR assay for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia. *J Microbiol Methods* 2008, 75:258-61.
- Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, Lundgren JD, Lundgren B. Effects of mutations in Pneumocystis carinii dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated PCP. *Lancet* 1999, 354:1347-51.
- Hidalgo A, Falco V, Maulon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii pneumonia and non-Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* 2003, 13:1179-84.
- Hughes W, Leoung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993, 328:1521-7.

- Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 1996, 156:177-88.
- Kazanjian P, Armstrong W, Hossler PA, et al. *Pneumocystis carinii* mutations are associated with duration of sulfa or sulfone prophylaxis exposure in AIDS patients. *J Infect Dis* 2000, 182:551-7.
- Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole dose escalation versus direct rechallenge for PCP prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *JID* 2001, 184:992-7.
- Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against PCP after HAART in patients with HIV infection. *NEJM* 2001, 344:159-67.
- Ma L, Borio L, Masur H, Kovacs JA. *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase but not dihydrofolate reductase gene mutations correlate with prior trimethoprim-sulfamethoxazole or dapsone use. *JID* 1999, 180:1969-78.
- Martin JN, Rose DA, Hadley WK, et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. *J Infect Dis* 1999, 180:1809-18.
- Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003, 58:594-7.
- Montgomery AB, Feigl DW Jr., Sattler F, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* in AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1068-74.
- Morris A, Sciruba FC, Norris KA. *Pneumocystis*: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 2008;5:43-51.
- Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2003, 17:73-80.
- Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. *CID* 2003, 36:645-51.
- Mussini C, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 2008, 22:2461-9.
- Nahimana A, Rabodonirina M, Bille J, et al. Mutations of *Pneumocystis jirovecii* dihydrofolate reductase associated with failure of prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4301-5.
- Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J AIDS* 2000, 24:337-43.
- Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *AIDS* 2001, 15:211-4.
- Schmoldt S, Schuegger R, Wendler T, et al. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. *J Clin Microbiol* 2008; 46:966-71.
- Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with HAART. *Lancet* 1999, 353: 201-3.
- Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:467-71.
- Soo Hoo GW, Mohsenifar Z, Meyer RD. Inhaled or intravenous pentamidine therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;113:195-202.
- Stein CR, Poole C, Kazanjian P, Meshnick SR. Sulfa use, dihydropteroate synthase mutations, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2004, 10:1760-5.
- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002, 8:891-6.
- Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *NEJM* 2004, 350: 2487-98.
- Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe PCP in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). *Clin Infect Dis* 1998, 27:524-30.
- Valerio A, Tronconi E, Mazza F, et al. Genotyping of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Italian AIDS patients. Clinical outcome is influenced by dihydropteroate synthase and not by internal transcribed spacer genotype. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:521-8.
- Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE, Denis CM, Miller RF. Limited asymptomatic carriage of *pneumocystis jirovecii* in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2003, 187: 901-8.
- Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, et al. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006. *Clin Infect Dis* 2008;46:625-33.
- Watson J. *Pneumocystis carinii*: where are we now? *J HIV Ther* 2002, 7:8-12.
- Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of HAART in HIV-1 infection. *Lancet* 1999, 353:1293-8.
- Wohl AR, Simon P, Hu YW, Duchin JS. The role of person-to-person transmission in an epidemiologic study of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2002, 16:1821-5.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4:e5575.

Церебральный токсоплазмоз

Хотя заболеваемость церебральным токсоплазмозом в Европе с появлением АРТ существенно снизилась (Abgrall, 2001), он по-прежнему остается самой важной оппортунистической инфекцией, поражающей ЦНС у ВИЧ-инфицированных. Сегодня церебральный токсоплазмоз обычно выявляется у больных, которые не знают о своей ВИЧ-инфекции или не находят ее под постоянным медицинским наблюдением. Почти всегда он развивается в результате реактивации латентной инфекции *Toxoplasma gondii*, внутриклеточного паразита, патогенного для птиц, млекопитающих и человека. В разных странах распространенность токсоплазмоза существенно различается (Porter, 1992). В США она относительно низкая, а в некоторых областях Центральной Европы достигает 90%. Токсоплазма обладает тропностью к ЦНС. Поражения других органов (сердца, мышц, печени, кишечника, легких) встречаются крайне редко и обычно обнаруживаются только на вскрытии.

Церебральный токсоплазмоз — угрожающее жизни заболевание, которое с трудом поддается лечению. В тяжелых случаях остаются стойкие неврологические нарушения с тяжелой инвалидизацией (гемипарезы). Нередко из-за остаточных дефектов порог судорожной готовности пожизненно остается сниженным. Необходимо отметить, что из-за персистенции токсоплазмы в головном мозге рецидивы возможны даже через несколько лет.

В странах Запада наблюдаются некоторые отличия между клиническими случаями церебрального токсоплазмоза в последние годы и в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции (Hoffmann, 2007). Сегодня пациенты с токсоплазмозом обычно не получают антиретровирусную терапию или какую-либо медикаментозную профилактику ОИ. Чаще всего диагноз ВИЧ-инфекции устанавливается одновременно с диагнозом токсоплазменного энцефалита (ТЭ), и ТЭ сегодня чаще выступает в роли СПИД-индикаторного заболевания, чем до наступления эпохи ВААРТ.

Клинические проявления

Клиническая картина зависит от локализации очагов. Заболевание может развиваться остро или подостро, с нарастанием симптоматики в течение нескольких дней. Основные симптомы — очаговые неврологические нарушения, включая парезы, нарушения речи и выпадение чувствительности (Porter, 1992). Нередко заболевание начинается с лихорадочного органического психосиндрома со спутанностью сознания. Нередко первым и поначалу единственным проявлением инфекции бывает эпилептический припадок. Характерный симптом, который должен навести на мысль о церебральном токсоплазмозе — головная боль на фоне лихорадки или субфебрильной температуры. Менингеальные симптомы встречаются реже. Атипичные проявления церебрального токсоплазмоза описаны у больных с синдромом восстановления иммунной системы на фоне АРТ (Ghosn, 2003).

Очень редкое, но важное проявление токсоплазмоза — хориоретинит. Он протекает с нарушениями зрения, может развиваться вместе с поражением головного мозга или изолированно; его необходимо дифференцировать с цитомегаловирусным ретинитом (Rodgers, 1996). Токсоплазменный хориоретинит следует лечить так же, как церебральный токсоплазмоз.

Диагностика

Церебральный токсоплазмоз изредка развивается при количестве лимфоцитов CD4 более 100 мкл^{-1} ; при количестве лимфоцитов CD4 более 200 мкл^{-1} он встречается крайне редко (Bossi, 1998). Но его следует подозревать у всех пациентов с количеством лимфоцитов CD4 менее 100 мкл^{-1} . При появлении очаговой неврологической симптоматики, а также эпилептических припадков у пациентов с тяжелым иммунодефицитом, необходимо в течение недели выполнить КТ или МРТ головы. В этой клинической ситуации МРТ предпочтительнее, чем КТ, поскольку лучше выявляет очаги. Примерно с равной частотой выявляется либо единичный очаг, либо несколько очагов (2–5), либо множество очагов. Примерно в 9 из 10 случаев вокруг очагов обнаруживается кольцевидное контрастное усиление, которому нередко сопутствует отек. Иногда обнаруживаются кровоизлияния.

Церебральный токсоплазмоз — наиболее вероятный диагноз при любых очаговых изменениях в головном мозге, выявленных методами лучевой диагностики. В дифференциальной диагностике наибольшее значение имеет «атипичный» церебральный токсоплазмоз. Чем больше очагов, тем вероятнее диагноз токсоплазмоза. Однако с помощью методов лучевой диагностики не всегда возможно отличить очаг токсоплазмоза от бактериального абсцесса или лимфомы ЦНС. Дифференциальный диагноз должен включать и редкие заболевания, в том числе прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, инфаркт мозга, туберкулому и криптококкному головного мозга. Также следует подумать и о заболеваниях, не связанных со СПИДом, таких как опухоли головного мозга и сосудистые заболевания.

Биопсию головного мозга для уточнения диагноза выполнять необязательно. При подозрении на токсоплазмоз (по клиническим проявлениям и рентгенологической картине) сначала нужно назначить пробное лечение, при ответе на которое диагноз можно считать подтвержденным. Однако, если на фоне лечения через неделю не будет заметно клинического улучшения, и тем более, если состояние пациента ухудшится, то необходимо выполнить стереотактическую биопсию головного мозга, которая в данной клинической ситуации не только абсолютно показана, но и должна быть выполнена безотлагательно. В СМЖ обычно обнаруживается умеренный цитоз и немного повышенный уровень белка, однако, если на МРТ или КТ выявляются характерные изменения (несколько очагов с контрастным усилением), исследование СМЖ обязательно. Исследование СМЖ на токсоплазму с помощью ПЦР, по нашему опыту, себя не оправдывает, поскольку часто дает ложноотрицательные результаты.

Обязательно нужно проводить серологические исследования на токсоплазмоз в динамике. IgG антитела обнаруживаются у 97% больных церебральным токсоплазмозом, поэтому при отрицательном результате следует повторить исследование в другой лаборатории, и, если отрицательный результат подтвердится, диагноз токсоплазмоза становится маловероятным. Ряд специалистов используют высокие и нарастающие титры IgG как диагностические критерии (Derouin, 1996), однако обоснованность такого подхода не доказана. IgM выявляются редко, поэтому исследование на эти антитела обычно бесполезно. Исследование крови с помощью ПЦР также не дает адекватных результатов (см. обзор: Bretagne, 2003).

Лечение

Лечить церебральный токсоплазмоз сложно. Наиболее часто применяемые комбинации препаратов, как правило, эффективны (убедительных данных о формировании устойчивости к ним нет), однако, по крайней мере, у половины больных лечение приходится менять из-за побочных эффектов, в особенности аллергических реакций. Эффективность сульфадиазина и клиндамицина примерно одинакова при одновременном назначении с пириметамином (Dannemann, 1992). Однако в одном крупном европейском исследовании сульфадиазин оказался немного эффективнее, однако статистическое превосходство доказать не удалось (Katlama, 1996). Можно назначать ТМП-СМК. По результатам Кокрановского анализа, накопленные данные не позволяют установить превосходство какой-то одной схемы лечения (Dedicoat, 2006).

Рекомендуется начинать пероральную antimicrobную терапию с комбинации сульфадиазина и пириметамина. При аллергии к сульфаниламидам в анамнезе вместо сульфадиазина следует сразу назначить клиндамицин внутрь или внутривенно. Больным с нарушениями сознания клиндамицин назначают внутривенно (хотя бы потому, что они не способны принимать его внутрь). Однако из-за высокой частоты аллергии к сульфадиазину многие специалисты считают, что этот препарат вообще применять не следует. На это можно возразить, что клиндамицин тоже способен вызывать аллергические реакции и серьезные побочные эффекты, например, псевдомембранозный колит (который следует заподозрить в случае упорной диареи). Начиная с самой первой публикации (Lerport, 1988) лечение пириметамином рекомендуется в первые дни начинать с насыщающей дозы, однако сравнительных данных, которые бы послужили обоснованием для такой рекомендации, нет. Дозы пириметамина, рекомендуемые в разных руководствах, тоже не совпадают. Например, в США рекомендуется назначать в первый день 200 мг (а затем перейти на дозу 50–75 мг/сут в зависимости от веса тела); а во многих европейских странах в первые три дня пириметамин назначается в дозе 100 мг/сут, а затем

50 мг/сут. Необходимо отметить, что, в отличие от клиндамицина, пириметамин также активен при сохранном гематоэнцефалическом барьере, и, таким образом, в некоторых случаях он является единственным активным препаратом.

Из-за миелотоксичности сульфаниламидов и пириметамина, блокирующего фолатредуктазу, которая превращает фолиевую кислоту в фолиат, с самого начала лечения необходимо назначить фолиат кальция (к сожалению, препарат стоит дорого). Фолиевая кислота стоит дешево, но не эффективна, так как в присутствии пириметамина не может превратиться в фолиат (Luft, 2000).

Хорошие результаты также были получены при внутривенном введении ТМП-СМК в тех же дозах, что и для лечения пневмоцистной пневмонии (Canessa, 1992). По крайней мере в двух рандомизированных исследованиях с участием пациентов с токсоплазменным хориоретинитом или энцефалитом было доказано, что эффективность ТМП-СМК сравнима с эффективностью сульфадиазина с пириметамином (Тогге, 1998; Soheilien, 2005). При аллергии или непереносимости сульфаниламидов и клиндамицина можно использовать атоваквон с пириметамином (Chirgwin, 2002). В качестве схемы резерва можно применять также комбинацию азитромицина с пириметамином (Bosch-Driessen, 2002), однако данных о ее эффективности очень мало.

Длительность лечения составляет не менее 4 недель, лучше 6 недель, а при использовании менее активных резервных схем терапии — и дольше. Эффективность лечения в первые 14 дней оценивается клинически. Часто состояние пациента улучшается уже в первые дни лечения. Если состояние пациента не улучшилось или даже ухудшилось через 2 недели после начала лечения, то, скорее всего, у него нет токсоплазмоза. В этом случае необходимо пересмотреть диагноз и организовать проведение срочной биопсии мозга. В такой ситуации замена схемы лечения токсоплазмоза нецелесообразна и приведет только к потере драгоценного времени.

Как можно скорее необходимо начать антиретровирусную терапию. Не следует включать в схему АРТ препараты, часто вызывающие аллергические реакции, такие, как ННИОТ. При отсутствии возможности HLA-типирования от применения абакавира также следует воздержаться. Контрольную МРТ выполняют пациентам в стабильном клиническом состоянии и не раньше, чем через 2 недели от начала лечения. Регрессия очагов зачастую становится заметной лишь через 4 недели. При повышении внутричерепного давления или выраженном отеке мозга назначают глюкокортикостероиды (дексаметазон 8 мг каждые 6–8 ч). В связи с риском развития аспергиллеза глюкокортикостероиды назначают на короткий срок. Какие бы препараты ни использовались, в первое время необходимо определять показатели клинического анализа крови, уровень глюкозы, активность трансаминаз и показатели функции почек не реже трех раз в неделю. На поддерживающую терапию низкими дозами препаратов можно перейти только после уменьшения размеров очагов на 75% или более.

Профилактика

Профилактика заражения. Лица, у которых нет IgG-антител к токсоплазме, чтобы не заразиться токсоплазмой, не должны употреблять в пищу сырое и полусырое мясо (говядину, баранину, свинину, дичь и т. д.). Несмотря на широко распространенное мнение о том, что ВИЧ-инфицированные рискуют заразиться токсоплазмой при обычном контакте с кошками (они являются окончательными хозяевами *Toxoplasma gondii*), доказательств этому пока не получено. Единственное серьезное исследование по этому вопросу не выявило повышения риска токсоплазмоза у владельцев кошек (Wallace, 1993). Тем не менее, необходимо строго соблюдать правила гигиены (чистку кошачьего лотка нужно проводить только в перчатках; подробнее см. Kaplan, 2002).

Первичная профилактика. Всем ВИЧ-инфицированным, у которых есть IgG к токсоплазме, а количество лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹, показана первичная медикаментозная профилактика. Препаратом выбора служит ТМП-СМК. При аллергии к нему можно провести десенсибилизацию (см. раздел про пневмоцистную пневмонию). Вместо ТМП-СМК можно использовать дапсон в комбинации с пириметамином или без него (в последнем случае дапсон назначают в высокой дозе). Пациентам, у которых в течение трех месяцев или более количество

лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл⁻¹, первичную профилактику можно отменить без риска для здоровья.

Поддерживающая терапия/вторичная профилактика. Пациенты с церебральным токсоплазмозом, у которых количество лимфоцитов CD4 остается низким, нуждаются в пожизненной поддерживающей терапии, поскольку без нее почти всегда возникают рецидивы. Обычно назначают препарат, применявшийся для лечения, в половинной дозе (Podzamczek, 2000). Однако клиндамицин, по-видимому, в меньшей степени подходит для профилактики, поскольку он не проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер (Luft, 2000). ТМП-СМК для вторичной профилактики, по-видимому, не так эффективен, однако применяется из-за удобства применения. Однако дозы ТМП-СМК должны быть выше, чем при пневмоцистной пневмонии (Ribera, 1999; Duval, 2004). При восстановлении иммунитета (если количество лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл⁻¹ более 6 месяцев) вторичную профилактику, вероятно, можно отменить (Benson, 2004; Miro, 2006). По возможности перед отменой вторичной профилактики следует выполнить контрольную МРТ. Если есть контрастное усиление, существует риск рецидива инфекции даже спустя годы. У одного пациента рецидив заболевания развился через 5 лет, несмотря на то, что количество лимфоцитов CD4 составляло около 200 мкл⁻¹.

Лечение и профилактика церебрального токсоплазмоза (суточные дозы, если не указано иное)

Лечение		Длительность: не менее 4 недель
Схема первого ряда	Сульфадиазин+ пириметамин	Сульфадиазин 2 3 табл. по 500 мг 4 раза в сутки плюс пириметамин 2 табл. по 25 мг 2 раза в сутки (в течение 3 дней, затем в половинной дозе) плюс лейковорин (фолинат кальция) 3 табл. по 15 мг 1 раз в неделю
Схема первого ряда	Клиндамицин + пириметамин	Клиндамицин 1 ампула 600 мг в/в 4 раза в сутки или 1 табл. 600 мг 4 раза в сутки плюс пириметамин 2 табл. по 25 мг 2 раза в сутки (в течение 3 дней, затем в половинной дозе) плюс лейковорин (фолинат кальция) 3 табл. по 15 мг в неделю
Резервная схема	Атоваквон + пириметамин	Атоваквон, суспензия 10 мл 2 раза в сутки (1500 мг 2 раза в сутки) плюс пириметамин 2 табл. по 25 мг 2 раза в сутки (в течение 3 дней, затем в половинной дозе) плюс лейковорин (фолинат кальция) 3 табл. по 15 мг в неделю
Поддерживающая терапия (вторичная профилактика)		
	См. лечение	Половина от лечебной дозы каждого препарата Отменить, когда количество лимфоцитов CD4 будет >200 мкл ⁻¹ >6 мес (если на МРТ нет изменений или нет контрастного усиления)
	ТМП-СМК	ТМП-СМК 1 табл. 160/800 мг 1 раз в сутки
Первичная профилактика		
Стандартная схема	ТМП-СМК	ТМП-СМК 1 табл. 80/400 мг 1 раз в сутки
Резервная схема	Дапсон	Дапсон 2 табл. по 50 мг 1 раз в сутки
Резервная схема	Дапсон + пириметамин	Дапсон 1 табл. 50 мг 1 раз в сутки плюс пириметамин 2 табл. по 25 мг 1 раз в неделю плюс лейковорин (фолинат кальция) 2 табл. по 15 мг 1 раз в неделю

Этот и другие случаи (Stout, 2002; Ghosn, 2003) показывают, что количество лимфоцитов CD4 на фоне АРТ не всегда отражает качество специфического иммунного ответа на токсоплазму. Поэтому в последние годы было приложено немало усилий для получения более точной оценки иммунного ответа с помощью иммуноферментного анализа ELISPOT. Исследования показали, что на фоне АРТ специфический иммунный ответ на токсоплазму остается слабым примерно у 10–20% больных, несмотря на достаточно высокое количество лимфоцитов CD4 (Fournier, 2001; Miro, 2003). Возможно, в будущем метод ELISPOT будет использоваться для определения риска рецидива и показаний к вторичной профилактике токсоплазмоза у больных с относительно высоким количеством лимфоцитов CD4.

Литература к разделу «Церебральный токсоплазмоз»

- Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1747-55.
- Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. *MMWR* 2004, 53(RR-15):1-112.
- Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002, 134:34-40.
- Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al. Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983 and 1994. *Rev Med Interne* 1998, 19:313-7.
- Bretagne S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:505-11.
- Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against PCP and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retrovirol* 1997,15:104-14.
- Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A. Cotrimoxazole therapy of toxoplasma gondii encephalitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992, 11:125-30.
- Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1243-50.
- Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992, 116:33-43.
- Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD005420.
- Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1996, 10:1521-7.
- Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004, 18:1342-4.
- Fournier S, Rabian C, Alberti C, et al. Immune recovery under highly active antiretroviral therapy is associated with restoration of lymphocyte proliferation and interferon- γ production in the presence of toxoplasma gondii antigens. *J Inf Dis* 2001, 183:1586-1591.
- Furco A, Carmagnat M, Chevret S, et al. Restoration of *Toxoplasma gondii*-specific immune responses in patients with AIDS starting HAART. *AIDS* 2008, 22:2087-96.
- Ghosh J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003, 37:112-114.
- Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N Engl J Med* 1993, 328:1514-20.
- Hoffmann C, Ernst M, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with HIV-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:510-5.
- Jones JL, Hanson DL, Chu SY, et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. *AIDS* 1996, 10:1393-9.
- Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996, 22:268-75.
- Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/ sulfadiazine combination in 35 patients with the AIDS. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med* 1988, 84:94-100.
- Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV. Pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2000, 2:358-362.
- Miro JM, Lejeune M, Claramonte X. Timing of reconstitution of toxoplasma gondii-specific T-cell responses in AIDS patients with acute toxoplasmic encephalitis after starting HAART: A prospective multi-center longitudinal study. Abstract 796, 10th CROI 2003, Boston, US.
- Miro JM, Lopez JC, Podzamczar D, et al. Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2006;43:79-89.
- Podzamczar D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:89-95.
- Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in AIDS. *NEJM* 1992, 327:1643-8.
- Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *CID* 1999, 29:1461-6.
- Rodgers CA, Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. *Int J STD AIDS* 1996, 7:307-9.
- Ruf B, Schurmann D, Bergmann F, et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and PCP in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993, 12:325-9.
- Shoehlian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005, 112:1876-82.
- Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35:37-39.
- Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:1346-9.
- Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. *Am J Med* 1993, 95:573-83.
- Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA* 1993,269:76-7.
- Weigel HM, de Vries E, Regez RM, et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. *Scand J Infect Dis* 1997, 29:499-502.

Цитомегаловирусный ретинит

Цитомегаловирусная инфекция распространена повсеместно. В Германии серопревалентность (доля лиц, серопозитивных к цитомегаловирусу (ЦМВ)) среди населения составляет 50–70%, а среди гомосексуальных мужчин — более 90%. При тяжелом иммунодефиците (числе лимфоцитов CD4 менее 50 мкл⁻¹) реактивация цитомегаловирусной инфекции может привести к ретиниту. В прошлом цитомегаловирусный ретинит у больных СПИДом встречался часто и приводил к слепоте почти в 30% случаев. Сегодня ретинит развивается в основном у больных, которые не получали АРТ, и нередко бывает первым диагностированным проявлением ВИЧ-инфекции (Jacobson, 2000). Воспалительный цитомегаловирусный ретинит, обычно в сочетании с тяжелым эндофтальмитом (витреитом), может развиваться также как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (см. ниже). Без своевременной диагностики и лечения ЦМВ-ретинит приводит к потере зрения. Почти всегда нарушения зрения обусловлены необратимыми органическими изменениями в глазу, которые сохраняются даже при правильном лечении. Поэтому ЦМВ-ретинит остается опасным заболеванием, хотя на фоне АРТ прогноз существенно улучшается (Goldberg, 2003; Salzberger, 2005; Thorne, 2006).

Другие проявления диссеминированной ЦМВ-инфекции встречаются редко (они составляют около 15% случаев). Возможно поражение любого органа, чаще встречаются пневмония, язвенный эзофагит, колит и энцефалит; описаны также случаи синусита (Jutte, 2001). Клиническая картина зависит от локализации инфекции. Нередко диагноз поставить трудно, иногда это можно сделать только с помощью гистологического исследования биоптата (Goodgame, 1993). Данных о лечении этих инфекций недостаточно, поэтому обычно назначают такую же системную терапию, как при ЦМВ-ретините (Whitley, 1998).

Клинические проявления

При любом остром и подостром нарушении зрения, например, при появлении нечеткости или «затуманивания» зрения или «плавающих мушек», особенно только на одном глазу, нужно провести немедленное (по возможности, в тот же день) офтальмологическое обследование. Симптоматика ЦМВ-ретинита — это неотложная ситуация. Если в поле зрения появилось черное пятно, оно останется навсегда. Причиной внезапной потери зрения в половине случаев является поражение заднего полюса (ретинит первой зоны). Кроме того, потеря зрения часто бывает обусловлена отслойкой сетчатки на фоне ретинита или катарактой (Thorne, 2006).

Лечение ЦМВ-ретинита только предотвращает дальнейшее ухудшение зрения, но не способно устранить уже возникшие дефекты. Боль в глазу, жжение, слезотечение и раздражение конъюнктивы для ЦМВ-ретинита не характерны. Однако часто возникают общие симптомы системной инфекции, например, лихорадка и потеря веса.

Диагностика

Диагноз устанавливается при осмотре глазного дна, при выявлении беловатых экссудатов, обычно на периферии сетчатки, которые порой может увидеть и правильно истолковать только опытный врач. ЦМВ-ретинит сегодня встречается редко, поэтому у врачей часто возникают трудности с установлением диагноза. Неправильный офтальмологический диагноз приводит к потере драгоценного времени, за которое больной может утратить зрение полностью и безвозвратно. Поэтому если офтальмолог затрудняется с трактовкой найденных изменений, лучше всего начать лечение валганцикловиrom внутрь и направить пациента в более крупную клинику, в которой есть офтальмолог, специализирующийся на лечении ВИЧ-инфицированных. Кроме того, очень важно предоставлять офтальмологам информацию о состоянии иммунной системы пациента. При выраженном иммунодефиците и количестве лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹ на первое место в дифференциальной диагностике выходит токсоплазменный хориоретинит. Если же количество лимфоцитов CD4 выше 100 мкл⁻¹, ЦМВ-ретинит маловероятен, и нужно исключить другие вирусные инфекции (вызванные вирусом простого герпеса, вирусом *varicella-zoster*), а также нейросифилис. Цитомегаловирусные изменения

сетчатки нужно также дифференцировать с ватообразными очагами, которые нередко обнаруживаются у ВИЧ-инфицированных с высокой вирусной нагрузкой. Множественные мелкие очаги без кровоизлияний и экссудатов почти никогда не встречаются при ЦМВ-ретините и почти всегда оказываются ватообразными изменениями сетчатки. Двусторонний ЦМВ-ретинит также почти не встречается. Эндофталмит (витреит) развивается редко, за исключением больных с синдромом восстановления иммунной системы.

Серологические исследования при ЦМВ-инфекции обычно бесполезны (антитела класса IgG обнаруживаются почти всегда, антитела класса IgM не показательны). В диагностике больше помогают ПЦР на ЦМВ и определение в крови антигена pp65 (ЦМВ-специфического фосфопротеина). При отрицательных результатах этих исследований ЦМВ-ретинит или его рецидив маловероятны. Чем выше вирусная нагрузка ЦМВ в крови, тем выше риск клинически выраженной ЦМВ-инфекции. У больных с положительной ПЦР на ЦМВ риск заболевания повышен в 3–5 раз (Casado, 1999; Nokta, 2002). Положительный результат ПЦР на ЦМВ также является независимым прогностическим фактором неблагоприятного прогноза (Deayton, 2004; Jabs, 2005; Wohl, 2005). Как и в отношении токсоплазмоза, в последние годы прилагаются усилия для получения более точной оценки антиген-специфического иммунного ответа на цитомегаловирус (Jacobsen, 2004), однако в клинической практике такие исследования пока не применяются.

Лечение

Лечение ЦМВ-ретинита нужно всегда начинать быстро, контролируя его эффективность с помощью регулярных осмотров глазного дна поначалу не реже 1 раза в неделю. Рекомендуется делать фотографии глазного дна. Продолжительность первого этапа лечения (индукционной терапии) составляет 2–3 недели — до рубцевания очагов. Инфекционист, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции, и офтальмолог должны тесно сотрудничать, особенно на первом этапе лечения; им следует совместно обсуждать состояние больного, по возможности, несколько раз в неделю. После рубцевания очагов дозу препарата снижают и переходят на поддерживающее лечение.

Появление АРТ существенно улучшило прогноз при ЦМВ-инфекции. Поэтому всем больных с ЦМВ-ретинитом нужно начинать АРТ как можно скорее. На фоне АРТ может восстановиться ЦМВ-специфический иммунный ответ (Komandouri, 1998), благодаря чему ЦМВ-виремия может исчезнуть через несколько недель даже без специфической терапии (Deayton, 1999; O'Sullivan, 1999). Однако, если ЦМВ-ретинит уже развился, нужно безотлагательно начинать специфическое лечение ЦМВ-инфекции, поскольку восстановление иммунной системы может занять несколько месяцев.

Системная терапия

Валганцикловир представляет собой пролекарство ганцикловира с хорошей биодоступностью (всасываемостью) при приеме внутрь. В рандомизированном исследовании (Martin, 2002), включавшем 160 больных с ретинитом, были получены впечатляющие результаты: валганцикловир при приеме внутрь по эффективности не уступал ганцикловиру, вводимому внутривенно. Профиль токсичности у обоих препаратов примерно одинаков, поэтому при лечении валганцикловиром внутрь требуется столь же частое определение показателей клинической крови, как и при инфузиях ганцикловира. Кроме того, необходимо назначать эти препараты только при наличии четких показаний. Назначение валганцикловира только при обнаружении антител класса IgM (при отсутствии установленного ЦМВ-поражения какого-либо органа) не только влечет большие затраты (поскольку валганцикловир — дорогостоящий препарат), но и сопровождается ненужным риском побочных эффектов.

Другие препараты для системной терапии во многом утратили свое значение и применяются сейчас только при рецидивах ЦМВ-ретинита. При непереносимости валганцикловира или при намного реже (Martin, 2007) встречающейся устойчивости к нему (Drew, 1999) можно использовать фоскарнет. Недостатки фоскарнета — необходимость ежедневных инфузий препарата,

токсическое действие на почки и образование очень болезненных язв на половом члене. При лечении фоскарнетом необходимо обеспечивать адекватную гидратацию с помощью интенсивного введения инфузионных растворов.

Иногда применяется цидофовир, хотя сравнительных исследований его эффективности не проводилось. Преимущества, связанные с длительным периодом полувыведения (препарат можно вводить 1 раз в неделю), перевешиваются значительной нефротоксичностью препарата (Plosker, 1999). Несмотря на строгое соблюдение режима инфузионной терапии уровень креатинина повышался почти у каждого второго больного (см. главу 31 «Описания лекарственных препаратов»).

Анализ данных трех крупных исследований, проведенных в 1990–1997 годах, показал, что дополнительное назначение больным с цитомегаловирусным ретинитом Г-КСФ (филграстим) улучшает выживаемость. В частности, сократилась частота бактериальных инфекций. Однако объяснений этому эффекту не было найдено даже при тщательном анализе. Сегодня лечение филграстимом не рекомендуется для широкого применения (Davidson, 2002).

Местное лечение

Оценку эффективности и безопасности прошли несколько методов местного лечения ЦМВ-ретинита (обзор: Smith, 1998). В руках опытного офтальмолога эти методы безопасны и редко дают осложнения (инфекции, кровотечения), однако у них есть определенные недостатки. Ежедневные инъекции ганцикловира или фоскарнета в стекловидное тело, а также установка медленно высвобождающих лекарственное вещество внутриглазных имплантатов с заменой каждые 6–9 мес (Витрасерт®) не предотвращают ни развитие ретинита во втором глазу, ни появление внеглазных очагов инфекции (Martin, 1999). То же самое относится и к фомивирсену (Витравен®) — антисмысловому олигонуклеотиду для инъекций в стекловидное тело, который очень эффективен также против полирезистентных штаммов ЦМВ (Perry, 1999). С появлением АРТ и валганцикловира значимость местной терапии уменьшилась, и некоторые препараты для местного лечения в продажу больше не поступают.

Лечение и профилактика ЦМВ ретинита (суточные дозы, если не указано иное)

Лечение (первый этап, индукционная терапия)		Длительность: не менее 3 недель
Препарат выбора	Валганцикловир	Валганцикловир (Вальцит), 2 табл. по 450 мг 2 раза в сутки
Препарат резерва	Ганцикловир	Ганцикловир, 5 мг/кг в/в 2 раза в сутки
Препарат резерва	Фоскарнет	Фоскарнет, 90 мг/кг в/в 2 раза в сутки
Препарат резерва	Ганцикловир + фоскарнет	Половинные дозы от указанных выше
Поддерживающая терапия		Отменить при количестве лимфоцитов CD4 >100–150 мкл ⁻¹ в течение >6 мес
Препарат выбора	Валганцикловир	Валганцикловир (Вальцит), 1 табл. 450 мг 2 раза в сутки
Препарат резерва	Фоскарнет	Фоскарнет, 120 мг/кг в/в 1 раз в сутки 5 дней в неделю
Препарат резерва	Цидофовир	Цидофовир, 5 мг/кг в/в 1 раз в сутки каждые 14 дней (плюс пробенцид и инфузионная терапия по протоколу, см. главу 31 «Описания лекарственных препаратов»)
Первичная профилактика		Не рекомендуется

Профилактика

Первичная профилактика. В проведенных проспективных исследованиях не было получено убедительных данных по эффективности какого-либо режима первичной профилактики. Эффективной вакцины нет. Поэтому лучшим методом профилактики для пациентов с количеством лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹ остается осмотр глазного дна раз в 3 месяца (по мере восстановления иммунной системы осмотры можно проводить реже). У больных с тяжелым иммуно-

дефицитом очень важно провести осмотр глазного дна перед началом АРТ, чтобы выявить небольшие очаги ЦМВ-ретинита, которые на фоне восстановления иммунной системы могут стать эпицентрами тяжелой воспалительной реакции.

Вторичная профилактика. Длительность первого этапа лечения (индукционной терапии) продолжается не менее трех недель. При рубцевании очагов переходят на поддерживающую терапию меньшими дозами препаратов, предпочтительнее валганцикловиром внутрь (Lalezari, 2002). Однако этот препарат не только очень дорогостоящий, но и столь же токсичный для костного мозга, как вводимый внутривенно ганцикловир. В связи с этим поддерживающую терапию ЦМВ-инфекции рекомендуется при первой возможности отменять (MacDonald, 1998; Tural, 1998; Jouan, 2001), но только при условии проведения регулярных офтальмологических осмотров. Согласно принятым в США рекомендациям, отменять поддерживающую терапию следует не раньше, чем через 6 месяцев, при условии, что количество лимфоцитов CD4 превышает 100–150 мкл⁻¹. Однако мы успешно отменяли ганцикловир и при меньшем количестве лимфоцитов CD4, если с помощью ПЦР ВИЧ и ЦМВ в крови не определялись (иными словами, если вирусная нагрузка обоих вирусов была ниже порога определения). В одном исследовании было показано, что у пациентов, которые получали АРТ и поддерживающую терапию в течение 18 месяцев, можно без риска для здоровья пациента отменить поддерживающую терапию ганцикловиром уже при количестве лимфоцитов CD4 >75 мкл⁻¹ (Jouan, 2001). После отмены поддерживающей терапии в первые месяцы осмотр глазного дна следует проводить каждые 4 недели.

Пожизненные ежедневные инфузии ганцикловира или фоскарнета через постоянные катетеры с помощью инфузатов, которые выполнялись медсестрами патронажной службы, сейчас, к счастью, ушли в прошлое. При появлении рецидивов на фоне приема валганцикловира внутрь рекомендуется повторный курс индукционной терапии фоскарнетом или, возможно, цидофовиром, с последующим переходом на поддерживающую терапию этими препаратами.

Литература к разделу «Цитомегаловирусный ретинит»

- Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. *AIDS* 1999, 13:1497-1502.
- Davidson M, Min Yi, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *AIDS* 2002, 16: 757-65.
- Deayton J, Mccroft A, Wilson P, et al. Loss of cytomegalovirus viraemia following HAART in the absence of specific anti-CMV therapy. *AIDS* 1999, 13:1203-6.
- Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, et al. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving HAART. *Lancet* 2004, 363:2116-21.
- Goldberg DE, Wang H, Azen SP, Freeman WR. Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol* 2003, 87:853-5.
- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993, 119:924-35.
- Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. *J Infect Dis* 2005, 192:640-9.
- Jabs DA, Martin BK, Ricks MO, Forman MS. Detection of ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis: correlation of genotypic methods with viral phenotype and clinical outcome. *J Infect Dis* 2006, 193:1728-37.
- Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al. Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+/interferon-gamma- cytokine flow cytometry assay correlate with clinical evidence of protective immunity in patients with AIDS with CMV retinitis. *J Infect Dis* 2004, 189:1362-73.
- Jacobson MA, Stanley H, Holtzer C, et al. Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. *Clin Inf Dis* 2000, 30:231-3.
- Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2001, 15: 23-31.
- Jutte A, Fätkenheuer G, Hell K, Salzberger B. CMV sinusitis as the initial manifestation of AIDS. *HIV Med* 2000, 1:123-4.
- Komanduri KV, Viswanathan MH, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and HAART in individuals infected with HIV-1. *Nature Med* 1998, 8:953-6.
- Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 30:392-400.
- Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, et al. Lack of reactivation of CMV retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4+ T cells in response to HAART. *J Infect Dis* 1998, 177:1182-7.
- Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1999, 340: 1063-70.
- Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002, 346:1119-26.
- Martin BK, Ricks MO, Forman MS, Jabs DA. Change over time in incidence of ganciclovir resistance in patients with cytomegalovirus retinitis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1001-8.

- No authors listed. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the ACTG. *Am J Ophthalmol* 1997,124:141-57.
- Nokta MA, Holland F, De Gruttola V, et al. Cytomegalovirus polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced HIV infection: relationship to CMV disease. *J Infect Dis* 2002, 185:1717-22.
- O'Sullivan CE, Drew WL, McMullen DJ, et al. Decrease of cytomegalovirus replication in HIV infected-patients after treatment with HAART. *J Infect Dis* 1999, 180:847-9.
- Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs* 1999, 57:375-80.
- Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Drugs* 1999, 58:325-45.
- Salzberger B, Hartmann P, Hanses F, et al. Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. *Infection* 2005, 33:345-9.
- Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. *Ann Pharmacother* 1998, 32:248-55.
- Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2006, 113:1441-5.
- Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, et al. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2006, 113:1432-40.
- Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 1998, 177:1080-3.
- Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. *Arch Intern Med* 1998, 158:957-69.
- Wohl DA, Zeng D, Stewart P, et al. cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *JAIDS* 2005, 38:538-544.

Кандидоз

Кандидоз — инфекция, вызываемая дрожжевыми грибами рода *Candida*. Из 150 известных на сегодня видов *Candida* примерно 20 видов вызывают заболевания у человека. Большинство случаев кандидоза вызывает *C. albicans*; другие виды, в частности, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, обнаруживаются редко, однако вызванные ими инфекции могут хуже поддаваться лечению азолами. Хотя наибольшие опасения вызывает устойчивость к азолам со стороны *C. albicans*, к настоящему времени проблемы она не представляет (Sanglard, 2002).

Кандидозная инфекция всегда свидетельствует об иммунодефиците и может служить показанием к началу АРТ даже при хорошем иммунном статусе. Кандидозный эзофагит и даже кандидозный стоматит (молочница) часто предшествуют появлению других ОИ. Особенно тревожным симптомом является лихорадка, которая нетипична для кандидозной инфекции. У пациентов с хорошим иммунным статусом кандидозный стоматит может быть вызван многими другими причинами, в том числе алкоголизмом или приемом глюкокортикостероидов. Помимо кандидозного поражения ротоглотки и пищевода, у женщин часто встречается вагинит (кандидозный вагинит также может развиваться у здоровых женщин). Кандидемия у ВИЧ-инфицированных развивается редко, даже при тяжелом иммунодефиците.

Клинические проявления

Обычно поражается ротоглотка. Появляются нарушения вкуса и, у некоторых пациентов, ощущение жжения на языке. Диагноз позволяет установить обнаружение белых, легко снимающихся налетов на слизистой щек, миндалинах, мягком небе и языке. Изолированное поражение языка встречается редко. Иногда развивается атрофический кандидоз, который проявляется только гиперемией слизистой.

Кандидозный эзофагит обычно сочетается с поражением ротоглотки, однако в трети случаев бывает изолированным. Нередко больные предъявляют жалобы на дисфагию (прием жидкости не вызывает трудностей, но пища застревает в пищеводе), а также на боль за грудиной. Некоторые пациенты жалуются на тошноту, рвота возникает редко.

Диагностика

Диагноз кандидозной инфекции ротоглотки можно установить на основании внешнего вида очагов. Микроскопию соскоба со слизистой выполнять не обязательно. Посевы возбудителя и даже определение его чувствительности к лекарственным препаратам (осторожно — результаты лабораторных исследований могут быть неопределенными!) рекомендуются только при неэффективности итраконазола или флуконазола. Кандидозное поражение полости рта нужно дифференцировать с волосатой лейкоплакией полости рта, для которой характерны белые «лохматые» бляшки по краям языка, которые не удаляются шпателем. Возбудителем волосистой лейкоплакии полости рта служат не грибы, а вирус Эпштейна-Барр. Эти бляшки безвредны и не требуют лечения, но служат важным признаком ВИЧ-инфекции.

Предварительный диагноз кандидозного эзофагита тоже можно поставить по клинической картине. Сочетание таких симптомов, как дисфагия, боль за грудиной и кандидозное поражение полости рта, делает диагноз эзофагита весьма вероятным. Эмпирическое лечение флуконазолом снижает затраты на диагностику и лечение (Wilcox, 1996). Эзофагогастроскопия показана только при сохранении жалоб на фоне эмпирического лечения. Для дифференциальной диагностики устойчивого к флуконазолу кандидозного эзофагита с герпетическим и ЦМВ-эзофагитом выполняют биопсию очагов поражения. Серологические реакции на антитела и антигены этих возбудителей обычно не требуются.

Лечение

У пациентов с относительно хорошим иммунным статусом, у которых кандидозная инфекция появилась впервые, можно сделать попытку лечения противогрибковыми препаратами местного действия: нистатином, амфотерином или миконазолом. Однако обычно требуется системная терапия, поскольку она более эффективна и обеспечивает более длительные периоды ремиссии (Pons, 1997).

Препаратом выбора служит флуконазол; обычно достаточно принимать препарат внутрь в течение недели (Sangeozan, 1994). Согласно недавно опубликованным результатам одного исследования, возможно лечение более высокими дозами флуконазола в течение более короткого времени. В этом крупном рандомизированном исследовании было установлено, что однократный прием 750 мг флуконазола был безопасен, хорошо переносился и по эффективности не уступал стандартному курсу флуконазола в течение 14 дней (Hamza, 2008).

Если симптомы сохраняются более недели, рекомендуется взять соскоб со слизистой оболочки и повторить недельный курс флуконазола в более высокой дозе — 800 мг/сут. Итраконазол следует назначать только при неэффективности повторного курса флуконазола или выявлении штаммов *Candida*, не относящихся к виду *C. albicans*. Итраконазол эффективен примерно в двух третях случаев (Saag, 1997). Хотя эффективность суспензии итраконазола сопоставима с эффективностью флуконазола (Graubill, 1998), мы не рекомендуем использовать ее для начальной терапии, поскольку уровень итраконазола в плазме непредсказуем, и существует риск множества лекарственных взаимодействий.

В последние годы появилось несколько новых перспективных противогрибковых препаратов. Тем не менее, эти препараты следует назначать только при доказанной устойчивости возбудителя к флуконазолу. Преимущество применения этих препаратов при лечении кандидозной инфекции, не обладающей устойчивостью к лекарственным препаратам, пока не доказано (Piepaar, 2006). Вориконазол, по-видимому, столь же эффективен как флуконазол, но хуже переносится (Ruhnke, 1997; Ally, 2001). Возможно, это относится и к позаконазолу (Vasquez, 2006). Эти новые препараты группы азолов, как и амфотерицин В, можно использовать только для лечения микозов, устойчивых сразу к нескольким азолам. Каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин, противогрибковые препараты из новой группы эхинокандинов, также характеризуются высокой эффективностью (Keating, 2001; Villanueva, 2001; Arathoon, 2002; de Wet, 2004; Reboli, 2007). Эти препараты можно вводить только внутривенно; в рандомизированных исследованиях было установлено, что их эффективность и переносимость у пациентов с кандидозным эзофагитом сопоставима с эффективностью и переносимостью вводимого внутривенно флуконазола (Villanueva, 2001; de Wet, 2004; Reboli, 2007).

При развитии кандидозной инфекции, особенно вызванной полирезистентными штаммами *Candida*, следует начинать АРТ, поскольку при достаточном восстановлении иммунной системы кандидозные очаги поражения обычно исчезают (Ruhnke, 2000).

Лечение и профилактика кандидозной инфекции (суточные дозы)

Лечение		Длительность: 5–10 дней
Легкие случаи	Местно	Например, амфотерицин В по 1 таблетке 4 раза в сутки или нистатин в форме суспензии 1 мл 4 раза в сутки
Препарат выбора	Флуконазол	Флуконазол, 1 капсула 100 мг 1 раз в сутки при кандидозном стоматите Флуконазол, 1 капсула 200 мг 1 раз в сутки при кандидозном эзофагите (В каждом случае в первый день лечения доза удваивается)
Препарат резерва	Итраконазол	Итраконазол, 1–2 капсулы по 100 мг 2 раза в сутки или итраконазол в форме суспензии, 10–20 мл 2 раза в сутки (1 мл = 10 мг)
Профилактика		Не рекомендуется

Профилактика

По имеющимся на сегодня данным, медикаментозная профилактика кандидозной инфекции не улучшает показатели выживаемости ВИЧ-инфицированных (McKinsey, 1999; Rex, 2000; Goldmann, 2005). В рандомизированном исследовании, вероятно, наиболее крупном, которое когда-либо проводилось по данной теме, на фоне длительной профилактики наблюдалось уменьшение эпизодов кандидозного стоматита, а также инвазивных кандидозных инфекций (Goldman, 2005). Гипотеза о том, что длительная профилактика будет способствовать возникновению резистентных штаммов *Candida*, не относящихся к *albicans* (Vasquez, 2001), в этом ис-

следовании не подтвердилась. В группе, получавшей длительную медикаментозную противогрибковую профилактику, частота обнаружения азол-резистентных штаммов не повышалась. Само собой разумеется, что при каждом осмотре пациента с иммунодефицитом следует осматривать полость рта.

Литература к разделу «Кандидоз»

- Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1447-54.
- Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:451-7.
- de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004, 39:842-9.
- Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoeses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1473-80.
- Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998, 104:33-9.
- Hamza OJ, Matee MI, Brüggemann RJ, et al. Single-dose fluconazole versus standard 2-week therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1270-6.
- Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001, 61:1121-9; discussion 1130-1.
- McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1049-56.
- Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD003940. Review.
- Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. *Clin Infect Dis* 1997, 24:1204-7.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000, 30:662-78.
- Ruhnke M, Adler A, Muller FM. Clearance of a fluconazole-resistant *Candida albicans* strain after switching antifungal therapy and initiation of triple therapy for HIV infection. *Clin Microbiol Infect* 2000, 6:220-3.
- Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with HIV infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:575-7.
- Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:1413-7.
- Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med* 1994, 97:339-46.
- Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002, 2:73-85.
- Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1069-75.
- Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006, 42:1179-86.
- Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1529-35.
- Walsh TJ, Gonzalez CE, Piscitelli S, et al. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000, 38:2369-73.
- Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for HIV-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996, 110:1803-9.

Туберкулез

Кристоф Ланге, Кристиан Герцман, Джованни Баттиста Мильори, Андреа Гори

Около 8% всех инфекций, вызванных *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), развиваются у ВИЧ-инфицированных, поэтому туберкулез является наиболее важной оппортунистической инфекцией во всем мире (WHO, 2008a; UNAIDS, 2008). Распространение эпидемии туберкулеза тесно связано с распространенностью ВИЧ-инфекции среди населения (Corbett, 2003). В последние годы заметно увеличилось число больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных в Восточной Европе и Азии (WHO, 2008a). До 50% ВИЧ-инфицированных детей ЮАР инфицированы микобактериями туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti* или *M. microti*) (UNAIDS, 2008). Заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных более чем в 8 раз выше, чем среди не инфицированных ВИЧ (Corbett, 2006). Кроме того, ВИЧ-инфекция в Восточной Европе и Азии, возможно, будет способствовать распространению полирезистентного туберкулеза (Dubrovina, 2008), поскольку полирезистентный туберкулез в Восточной Европе встречается примерно в 10 раз чаще, чем в Африке (Дуе, 2002), что вызывает серьезные опасения.

Несмотря на продолжающийся неуклонный рост заболеваемости ВИЧ-1-инфекцией в Западной Европе и Северной Америке, в странах, где предоставляется антиретровирусная терапия, заболеваемость туберкулезом идет на убыль (Kirk, 2000; Girardi, 2000; Nahid, 2006).

Однако лечить больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных очень трудно из-за широкого спектра лекарственных взаимодействий, усиливающих друг друга побочных эффектов АРТ и противотуберкулезной терапии, а также недостаточного соблюдения режима лечения в связи с необходимостью приема большого количества таблеток.

ВИЧ-инфекция и туберкулез

ВИЧ-инфекция и туберкулез оказывают синергическое действие на иммунную систему человеческого организма. Действительно, ВИЧ-инфекция значительно снижает клеточно-опосредованный иммунитет, путем уменьшения количества лимфоцитов CD4. Нарушение иммунного ответа повышает восприимчивость организма к туберкулезной инфекции, что приводит к повышению количества случаев развития первичной туберкулезной инфекции и реактивации латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. В свою очередь, туберкулез может способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции, ускоряя репликацию ВИЧ и усиливая иммуносупрессивное действие ВИЧ. Есть основания полагать, что туберкулез усиливает иммунодефицит у пациентов с ВИЧ-инфекцией (Тоосси, 2003). Заболеваемость первичным туберкулезом и частота реактивации латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных выше, чем у не инфицированных ВИЧ (Navlir, 1999; Badri, 2001). С помощью генотипического анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) было установлено, что у ВИЧ-инфицированных риск реактивации предыдущего эпизода инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, в два раза выше. Риск реактивации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных выше при некоторых патофизиологических изменениях, например, при снижении количества лимфоцитов CD4. Кроме того, риск повышается, если продолжительность противотуберкулезной терапии предыдущего обострения составила менее 9 месяцев. Однако самая важная причина повышения риска реактивации туберкулеза — недостаточная степень соблюдения ВИЧ-инфицированными режима приема противотуберкулезных препаратов (Bandera, 2001).

Повторные обострения туберкулеза после первичной инфекции возникают у 5–30% ВИЧ-1-инфицированных. Риск развития активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов с латентной туберкулезной инфекцией составляет приблизительно 8% в год. Для сравнения — у лиц, не инфицированных ВИЧ, риск заболеть туберкулезом на протяжении всей жизни составляет 5–10%. Даже при проведении адекватной противотуберкулезной терапии частота осложнений и смертность от туберкулеза у ВИЧ-инфицированных выше, чем у не инфицированных ВИЧ (Manas, 2004; Whalen, 2000). Хотя большинство оппортунистических инфекций (ОИ), включая все остальные микобактериальные инфекции, развиваются на поздних стадиях

ВИЧ-инфекции, туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции при любом количестве лимфоцитов CD4 в крови (Аскал, 1995). Более чем в 50% случаев туберкулез легких возникает у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ (Badri, 2001). Оказалось, что риск туберкулеза значительно повышен уже в первый год после сероконверсии (появления антител к ВИЧ) (Sonnenberg, 2005). Однако заболеваемость диссеминированным туберкулезом намного выше у больных с выраженным иммунодефицитом (Wood, 2000). Туберкулез является ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных: от него умирает треть всех больных СПИДом по всему миру (WHO, 2008a; UNAIDS, 2008).

Клинические проявления

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции клинические проявления туберкулезной инфекции не отличаются от клинических проявлений туберкулеза у не инфицированных ВИЧ людей. Типичны лихорадка, слабость, ночные поты и похудание.

Туберкулез легких

Как и у не инфицированных ВИЧ пациентов, туберкулез легких у ВИЧ-инфицированных с количеством лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ обычно проявляется образованием инфильтратов в верхних долях легких (возможно образование каверн), в которых всегда обнаруживаются туберкулезные гранулемы. Часто появляются кашель и кровохарканье. На рентгенограмме грудной клетки часто обнаруживаются участки затенения в легких (инфильтраты), а также увеличенные лимфатические узлы средостения. По мере прогрессирования иммунодефицита чаще встречаются некавернозные атипичные проявления и туберкулезный плеврит. Бронхолегочные симптомы, такие как кашель и кровохарканье, нередко отсутствуют, если туберкулез развивается на поздней стадии ВИЧ-инфекции.

Поскольку для формирования гранулем необходимы Т-лимфоциты, при гистологическом исследовании тканей у больных СПИДом они, как правило, не обнаруживаются (Nambu, 1988). По мере нарастания иммунодефицита повышается риск гематогенного и лимфогенного распространения микобактерий с развитием милиарного или диссеминированного туберкулеза, либо очагового внелегочного туберкулеза (Elliot, 1993; Kingkaew, 2009).

Внелегочный туберкулез

У лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и МБТ внелегочный туберкулез развивается преимущественно при снижении количества лимфоцитов CD4 до величины <200 мкл⁻¹. Наиболее часто происходит поражение шейных лимфоузлов. Лимфоузлы увеличены в размерах, плотные, обычно безболезненные при пальпации. Нередко образуются абсцессы, свищи с отделяемым; из общих симптомов характерны лихорадка и недомогание.

Туберкулезный менингит часто начинается с неспецифических продромальных симптомов — появляются головная боль, тошнота и рвота. Через некоторое время повышается температура тела и появляются симптомы раздражения мозговых оболочек. Обычно поражается мягкая мозговая оболочка на основании головного мозга, часто возникают парезы III и VI черепно-мозговых нервов. Могут развиваться моно-, геми- и парапарезы, а также потеря сознания и судороги. Всем пациентам с симптомами менингита необходимо незамедлительно выполнять люмбальную пункцию.

Другие формы внелегочного туберкулеза включают перикардит, остеоартрит, туберкулез кожи и мочеполовой системы. При туберкулезном поражении надпочечников развивается болезнь Аддисона (первичная надпочечниковая недостаточность). Туберкулез может поражать практически любой орган или систему органов.

Милиарный или диссеминированный туберкулез

При милиарном туберкулезе в органах появляются множественные мелкие узелки. Клинические проявления зависят от локализации поражения. При поражении легких на рентгенограмме видны множественные мелкоочаговые тени, при этом по рентгенологической картине невозможно отличить милиарный туберкулез от криптококкоза легких. Милиарный туберкулез

может распространяться на брюшную полость, поэтому у лихорадящих больных с болью в животе и асцитом в дифференциальный диагноз следует включать туберкулез брюшины. Поражение печени и селезенки можно увидеть при ультразвуковом исследовании.

Диагностика

Тактика обследования ВИЧ-инфицированных пациентов при подозрении на туберкулез не отличается от тактики обследования пациентов, не инфицированных ВИЧ (Lange, 2004). В дифференциальный диагноз следует включать прежде всего заболевания, вызванные нетуберкулезными микобактериями (например, *M. avium-intracellulare*), а также криптококкоз, гистоплазмоз, саркоидоз, лимфопролиферативные заболевания и солидные злокачественные опухоли.

Диагноз устанавливается по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим данным.

Рентгенологическая картина при туберкулезе легких нередко бывает неспецифичной и очень разнообразной. Изменения на рентгенограммах при туберкулезе легких могут быть очень похожими на другие легочные заболевания, а иногда они вообще не обнаруживаются. К типичным рентгенологическим признакам относятся одиночные или множественные инфильтраты в верхних долях легких, в которых могут обнаруживаться каверны, а также увеличение лимфатических узлов средостения. Кальцификаты и рубцовая ткань могут указывать на перенесенный туберкулез легких, а также на возможность реактивации латентной инфекции. При милиарном туберкулезе на рентгенограмме обнаруживаются диссеминированные мелкоочаговые тени. У больных легочным туберкулезом с низким количеством лимфоцитов CD4 нередко обнаруживается плевральный выпот в отсутствие инфильтратов в легочной ткани. В сомнительных случаях желательно выполнять КТ грудной клетки. При выявлении внелегочного туберкулеза следует провести рентгенографию или КТ грудной клетки для выявления туберкулезных очагов в легких, а также УЗИ брюшной полости для выявления абсцессов в печени и селезенке, инфильтратов в стенке кишечника и асцита.

При подозрении на туберкулез легких, для микроскопии и посева необходимо получить три образца мокроты, собранные в разные дни три дня подряд. Если мокрота у больного не откашливается, для стимуляции ее отхождения проводят ингаляцию 3% гипертоническим раствором хлорида натрия. На микобактерии можно исследовать также желудочный аспират, взятый рано утром. В желудочный аспират необходимо сразу добавить фосфатный буфер, еще до его отправки в лабораторию на исследование. Если у больного не удается получить достаточное количество мокроты для исследования, то вероятность обнаружить возбудителя туберкулеза в мазке или получить его культуру значительно снижается. Если ни в мазках, ни в посевах мокроты не удастся выявить кислотоустойчивые бактерии, но при этом клинические проявления свидетельствуют о высокой вероятности туберкулезного процесса, обычно выполняют бронхоскопию. Хотя у ВИЧ-инфицированных исследование отделяемого бронхов или жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, не является ни более чувствительным, ни более специфичным, чем исследование мазка мокроты (Conde, 2000), бронхоскопия бывает очень полезной в дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний (Narayanswami, 2003), особенно потому, что у ВИЧ-инфицированных нередко имеются сразу несколько заболеваний легких. Кроме того, при гистологическом исследовании трансbronхиального биоптата при наличии туберкулеза может быть обнаружена типичная туберкулезная гранулема. На следующий день после бронхоскопии следует снова собрать мокроту для анализа, поскольку после этой процедуры вероятность выявить микобактерии высока даже в том случае, когда при исследовании жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, микобактерии не были обнаружены.

Необходимо всегда выполнять посевы мокроты и других образцов биологических жидкостей. Эталонным методом («золотым стандартом») диагностики туберкулеза служит выделение культуры микобактерий туберкулеза; для получения культуры микобактерий биологические образцы инкубируют либо в жидких средах (предпочтительнее), либо на твердых средах. При применении жидких сред положительный результат (культуру микобактерий) можно получить быстрее (через 2–4 недели), чем при применении твердых сред (3–5 недель). Результат посева считается отрицательным, только если возбудитель не обнаруживается через 6–8 недель инку-

бации. Нетуберкулезные микобактерии обычно растут гораздо быстрее, чем микобактерии туберкулеза, их нередко можно идентифицировать уже через 2 недели инкубации. Все выделенные штаммы микобактерий туберкулеза необходимо исследовать на лекарственную устойчивость в отношении противотуберкулезной схемы терапии первой линии или в отношении противотуберкулезной схемы терапии второй линии в случае туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Кроме того, проводят прямую микроскопию мазков мокроты и других биологических жидкостей (отделяемого бронхов и бронхоальвеолярного лаважа), окрашенных на кислотоустойчивые бактерии (КУБ). Метод прямой микроскопии обладает низкими чувствительностью и специфичностью. Для того чтобы при микроскопии были выявлены микобактерии, их содержание в мазке должно составлять 5000–10 000. Приблизительно у половины больных с положительным результатом посева мокроты на микобактерии туберкулеза при микроскопии трех последовательных образцов мокроты кислотоустойчивые бактерии не обнаруживаются. Кислотоустойчивые бактерии в мазках мокроты обнаруживаются у 5% больных, у которых отсутствуют изменения на обычной рентгенограмме легких (Аскал, 1995). Кроме того, при микроскопии окрашенных на КУБ мазков невозможно отличить возбудителя туберкулеза от нетуберкулезных микобактерий. У ВИЧ-инфицированных с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ и типичными для туберкулеза легких изменениями на рентгенограмме грудной клетки частота обнаружения КУБ в мазках мокроты не отличается от частоты обнаружения КУБ у неинфицированных ВИЧ пациентов. У больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции вероятность обнаружить возбудителя туберкулеза в мазке мокроты снижается.

Для диагностики внелегочного туберкулеза выполняют посева биологических жидкостей (гепаринизированной венозной крови, аспирата костного мозга, СМЖ, мочи, плевральной, перикардиальной и перитонеальной жидкостей) на микобактерии туберкулеза. Проводится также гистологическое исследование биоптатов лимфоузлов, плевры, брюшины, синовиальных оболочек, перикарда и других тканей, поскольку в них могут быть найдены КУБ и типичные туберкулезные гранулемы.

Микроскопия окрашенных на КУБ мазков проводится быстро, но не обладает ни достаточной чувствительностью, ни специфичностью, в то время как культуральное исследование очень чувствительно и специфично, но получение результата занимает более 2 недель. В последние годы для получения более быстрых результатов была разработана методика биомолекулярного анализа. Сейчас в биологических жидкостях можно обнаружить нуклеиновые кислоты микобактерий (ДНК или РНК) с помощью стандартной ПЦР. ПЦР на МБТ выполняется быстрее, чем посев, и этот метод более чувствителен и специфичен, чем микроскопия окрашенного на КУБ мазка. В случае обнаружения КУБ при микроскопии ПЦР позволяет отличить микобактерии туберкулеза от нетуберкулезных микобактерий. В этом случае чувствительность ПЦР на МБТ составляет более 95%. К сожалению, чувствительность ПЦР на МБТ при исследовании образцов, в которых при микроскопии микобактерии не обнаружены, составляет всего 40–77% (Vignes, 1997). Поскольку при исследовании образцов, в которых при микроскопии не были обнаружены КУБ, ПЦР может дать ложноотрицательный результат; необходимо в первую очередь полагаться на клиническую ситуацию.

При внелегочном туберкулезе, например, при туберкулезном менингите, когда микроскопия окрашенных на кислотоустойчивые бактерии мазков обычно дает отрицательные результаты, но при этом клиническое состояние требует быстрого подтверждения диагноза, ПЦР на микобактерии туберкулеза должна проводиться сразу, в рамках первичного обследования пациента. Для проведения ПЦР биоптат не фиксируют в формалине, а помещают в среду HОPE (буферный раствор органических кислот с защитным эффектом) (Oler, 2001).

В случае подозрения на туберкулез рекомендуется провести туберкулиновую кожную пробу, также известную как проба Манту. С помощью туберкулиновой пробы можно выявить иммунологическую память, обусловленную прежними или текущими контактами с антигенами МБТ. Необходимо помнить о том, что положительный результат туберкулиновой пробы будет также получен у пациентов, привитых вакциной БЦЖ, а также у лиц, контактировавших с

нетуберкулезными микобактериями. С другой стороны, у ВИЧ-1-инфицированных с выраженным иммунодефицитом и количеством лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹ туберкулиновая проба обычно бывает ложноотрицательной (Fisk, 2003). Туберкулин следует вводить только внутрикожно, по методу, описанному Менделем и Манту (до недавних пор в некоторых европейских странах выполняли скарификационную пробу). По рекомендациям ВОЗ и Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (International Union against Tuberculosis and Lung Diseases, IUATLD) пробу делают с двумя туберкулиновыми единицами (0,1 мл) очищенного туберкулина (PPD) RT23/Tween 80. В США и ряде других стран вводят 5 туберкулиновых единиц (0,1 мл) очищенного туберкулина PPD-S, что считается равным по активности. Через 48–72 часа после внутрикожного введения туберкулина измеряют диаметр папулы (не покраснения) по короткой оси предплечья (Sokal, 1975). По определению Американского общества инфекционистов (Infectious Diseases Society of America, IDSA), у ВИЧ-инфицированных туберкулиновая проба считается положительной при диаметре папулы ≥ 5 мм. Рекомендации IDSA по интерпретации туберкулиновых проб основаны на результатах клинических испытаний, которые проводились в США с 5 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина PPD-S, поэтому их нельзя безоговорочно переносить на другие страны, в которых используются другие антигены для проведения пробы.

Недавно в клинической практике появились методы диагностики туберкулезной инфекции, основанные на высвобождении гамма-интерферона лимфоцитами (Interferon-gamma release assays, IGRA). Этот метод выявляет секрецию интерферона-гамма мононуклеарами периферической крови в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТ ESAT-6 и CFP-10. Этот метод более чувствителен и специфичен, чем проба Манту, в отношении диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных (Chapman, 2002; Pai, 2004; Ferrara, 2006; Rangaka, 2007b; Jones, 2007; Luetkemeyer, 2007; Leidl, 2009). В настоящее время выпускаются две тест-системы, основанные на этой методике: ELISA (Quantiferon-Gold [выполняется в пробирке]) и ELISPOT (T-SPOT.TB). Результаты двух исследований показали, что метод ELISPOT обладает большей чувствительностью при обследовании ВИЧ-инфицированных (Lawn, 2007; Mandalakas, 2008). Важно отметить, что результаты исследования методом ELISPOT намного меньше зависят от количества лимфоцитов CD4 в периферической крови (Rangaka, 2007a; Hammond, 2008; Stephan, 2008; Kim, 2009), в то время как при применении метода ELISA наблюдалась стойкая корреляция между уровнем секреции гамма-интерферона и количеством лимфоцитов CD4 (Leidl, 2009). Таким образом, у пациентов с выраженным иммунодефицитом не рекомендуется использовать метод ELISA для диагностики латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ).

Лечение

К препаратам первого ряда относятся рифампин (RMP), изониазид (INH), этамбутол (EMB), пипразинамид (PZA) и стрептомицин (SM). Стрептомицин выпускается только в формах для в/м или в/в введения, поэтому его, возможно, не следует считать препаратом «первого ряда». Изониазид и рифампин обладают наиболее высокой противотуберкулезной активностью. К препаратам второго ряда (резервным) относятся амикацин, капреомидин, циклосерин, левофлоксацин, линезолид, моксифлоксацин, протионамид и рифабутин (RB).

В неосложненных случаях при легочном туберкулезе назначают стандартный 6-месячный курс противотуберкулезной терапии, независимо от ВИЧ-статуса. Во избежание развития лекарственной устойчивости лечение активного туберкулеза всегда нужно начинать с комбинации из четырех препаратов (начальная или индукционная фаза терапии). Стандартная индукционная фаза терапии представляет собой 2-месячный курс рифампина, изониазида, этамбутола и пипразинамида, после которой следует фаза продолжения терапии, представляющая собой четырехмесячный курс рифампина и изониазида. Дозы препаратов указаны в таблице 1. Стандартную начальную схему из четырех препаратов назначают при условии, что при исследовании посева МБТ не было выявлено устойчивости к этим препаратам.

Для предотвращения распространения инфекции больного рекомендуется госпитализировать до окончания заразного периода на фоне противотуберкулезной терапии. Пока в мокроте или

жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже, обнаруживаются кислотоустойчивые бактерии, больной должен находиться в изоляции. Продолжительность заразного периода при легочном туберкулезе зависит от выраженности изменений в легких и наличия каверн. Необходимо регулярно собирать мокроту (во время начальной фазы лечения еженедельно) и исследовать на КУБ (методом прямой микроскопии) и жизнеспособные МБТ (с помощью посевов) до окончания лечения. Если в повторных мазках микобактерии не обнаруживаются, больной считается малозаразным. После трех отрицательных мазков мокроты, взятых в разные дни, больной может продолжать лечение амбулаторно. Однако при посеве мокроты жизнеспособные микобактерии обычно выделяются в течение нескольких недель после того, как результаты микроскопии мазков мокроты станут отрицательными. Если обнаружены полирезистентные микобактерии туберкулеза, больной должен находиться в изоляции до тех пор, пока и мазки, и посевы мокроты не станут отрицательными.

Неэффективной терапия бывает из-за лекарственной устойчивости, несоблюдения режима терапии или недостаточной продолжительности лечения (Sonnenberg, 2001; Kogenromp, 2003). Если посевы мокроты остаются положительными спустя 2 месяца лечения (по завершении индукционной фазы лечения), а также в случаях, когда лечение начинают не с четырехкомпонентной схемы (например, когда в начальную схему не входили рифампин и изониазид), лечение следует продлить до 9 месяцев и более (иными словами, фаза продолжения терапии продлевается до 7 месяцев или дольше). Кроме того, более длительная противотуберкулезная терапия необходима больным СПИДом, при кавернозном туберкулезе и туберкулезном менингите. У ВИЧ-положительных больных рецидивы туберкулеза, несмотря на успешную начальную терапию, развиваются чаще, чем у ВИЧ-отрицательных (Sonnenberg, 2001).

Побочные эффекты препаратов

Наиболее частые и значимые побочные эффекты противотуберкулезных препаратов перечислены в таблице 1.

Поскольку изониазид часто вызывает периферическую полинейропатию, его всегда следует назначать вместе с пиридоксином (витамином В6).

Перед назначением этамбутола и во время лечения необходимо проверять цветовое зрение, поскольку этот препарат токсичен для зрительного нерва. У больных с почечной недостаточностью необходима коррекция доз этамбутола и пипразинамида. У пациентов с заболеваниями печени (в том числе с лекарственным гепатитом) выбор препаратов первого ряда сужается, поскольку рифампин, изониазид и пипразинамид могут ухудшить состояние печени. Взамен этих препаратов можно использовать комбинацию этамбутола, стрептомицина, циклосерина, моксифлоксацина и/или линезолида. Поскольку такая схема используется для лечения полирезистентного туберкулеза, этих больных следует лечить в специализированных клиниках. При лечении стрептомицином нужно регулярно проводить аудиометрию.

С самого начала противотуберкулезной терапии следует регулярно определять активность печеночных ферментов, сывороточного креатинина и показатели клинического анализа крови (например, раз в две недели в первые 2 месяца, затем раз в четыре недели). При лечении пипразинамидом часто развивается гиперурикемия. Легкую полиартралгию можно лечить аллопуринолом и нестероидными противовоспалительными средствами. Артралгии могут вызывать также рифампин и рифабутин.

Всех больных с тяжелыми побочными эффектами следует госпитализировать для диагностики и лечения. Препарат, который вероятнее всего вызвал конкретный тяжелый побочный эффект, следует отменить. Если на фоне лечения этамбутолом возникают нарушения зрения, или на фоне лечения рифампином — почечная недостаточность, шок или тромбоцитопения, или на фоне лечения стрептомицином — вестибулярные нарушения, то соответствующий препарат отменяют и больше лечением им не возобновляют. После того, как все препараты, которые могли быть причиной побочного эффекта, были отменены и симптомы прекратились, прием препаратов можно возобновить один за другим, начиная с того, который с наименьшей вероятностью был причиной побочного эффекта. Прием всех препаратов следует начинать с низких доз, с последующим постепенным повышением дозы (см. таблицу 2). Если в течение 3 дней по-

Таблица 1. Дозы противотуберкулезных препаратов, побочные эффекты и лекарственные взаимодействия

Противотуберкулезные препараты	Рекомендованная суточная доза	Частые побочные эффекты	Лекарственные взаимодействия	Примечания
Рифампин (RMP) Также есть лекарственная форма для в/в введения	10 мг/кг >50 кг: 600 мг <50 кг: 450 мг	Повышение активности печеночных ферментов, лекарственный гепатит; аллергия, лихорадка, расстройства ЖКТ; окрашивание биологических жидкостей в оранжевый или коричневый цвет; тромбоцитопения.	Много лекарственных взаимодействий: индуцирует систему цитохрома P450 (взаимодействия с АРВ препаратами см. в таблице 3).	Регулярно определять биохимические показатели функции печени.
Изониазид (INH) Также есть лекарственная форма для в/в или в/м введения	5 мг/кг максимум 300 мг/сут, назначать вместе с витамином B6	Периферическая нейропатия; повышение активности печеночных ферментов, лекарственный гепатит; побочные эффекты со стороны ЦНС: психоз, судороги.	Не применять одновременно с d4T, ddI.	Не назначать на фоне заболеваний печени; воздерживаться от употребления алкоголя.
Этамбутол (EMB)	40–55 кг: 800 мг/сут 56–75 кг: 1,2 г/сут 76–90 кг: 1,6 г/сут	Воспаление зрительного нерва; гиперурикемия; периферическая нейропатия (редко).	Антациды могут снижать всасывание.	Перед началом лечения проверить остроту зрения и цветовосприятие, повторять обследование раз в месяц; препарат противопоказан больным с поражениями зрительного нерва в анамнезе.
Пиразинамид (PZA)	30 мг/кг/сут максимум 2,0 г/сут	Артралгия, гиперурикемия, лекарственный гепатит, неприятные ощущения со стороны ЖКТ		Гиперурикемия: назначить урикозурические средства, регулярно определять биохимические показатели функции печени
Стрептомицин Только в/в и в/м	0,75–1 г/сут <50 кг: 0,75 г/сут >50 кг: 1 г/сут максимальная кумулятивная доза 50 г	Повреждение слухового и вестибулярного нервов; токсическое повреждение почек; аллергии, тошнота, кожная сыпь, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая анемия.		Аудиометрия; не превышать максимальную кумулятивную дозу; следить за показателями функции почек; не применять у беременных.
Амикацин Только в/в и в/м	1 г/сут максимальная кумулятивная доза 50 г	Токсическое повреждение слухового и вестибулярного нерва		Аудиометрия; не превышать максимальную кумулятивную дозу; следить за показателями функции почек; не применять у беременных.
Капреомицин Только в/в и в/м	15–30 мг/кг/сут максимум 1 г/сут >50 кг: 1 г <50 кг: 0,75 г максимальная кумулятивная доза 50 г	Токсическое повреждение почек, синдром Бартера, токсическое повреждение слухового нерва.		Аудиометрия; не превышать максимальную кумулятивную дозу; следить за показателями функции почек; не применять у беременных.

Таблица 1. Дозы противотуберкулезных препаратов, побочные эффекты и лекарственные взаимодействия (*Продолжение*)

Противотуберкулезные препараты	Рекомендованная суточная доза	Частые побочные эффекты	Лекарственные взаимодействия	Примечания
Ципрофлоксацин Также есть лекарственная форма для в/в введения	500 два раза в сутки или 750 мг/сут	Неприятные ощущения со стороны ЖКТ, нарушения со стороны ЦНС, разрыв сухожилий (редко).		Не получил одобрения для применения у детей, у взрослых предпочтительнее моксифлоксацин.
Циклосерин	10-15 мг/кг/сут максимум 1000 мг/сут	Нарушения со стороны ЦНС, тревога, спутанность, головокружение, психоз, судороги, головная боль.	Усугубляет побочные эффекты со стороны ЦНС при применении изониазида и протионамида.	Противопоказан при эпилепсии; побочные эффекты со стороны ЦНС возникают обычно в первые 2 недели.
Левифлоксацин Также есть лекарственная форма для в/в введения	500 или 1000 мг/сут	Неприятные ощущения со стороны ЖКТ, нарушения со стороны ЦНС, разрыв сухожилий (редко).		Не получил одобрения для применения у детей, у взрослых предпочтителен моксифлоксацин.
Линезолид	600 мг два раза в сутки	Тромбоцитопения, анемия, нарушения со стороны ЦНС.		Основанием для клинического применения служат описания клинических случаев; дорогостоящий.
Моксифлоксацин Также есть лекарственная форма для в/в введения	400 мг/сут	Неприятные ощущения со стороны ЖКТ, головная боль, головокружение, галлюцинации.		По бактерицидной активности сходен с рифампином, лекарственная устойчивость пока встречается редко.
Протионамид	0,75 – 1 г/сут	Нарушения со стороны ЦНС; повреждение печени, неприятные ощущения со стороны ЖКТ		Медленно увеличивать дозу; регулярно определять биохимические показатели функции печени.
Рифабутин (RB)	300 мг/сут	Неприятные ощущения со стороны ЖКТ; окрашивание мочи и других биологических жидкостей в оранжевый или коричневый цвет; увеит; повышенная активность печеночных ферментов; артралгия.	Более слабый индуктор системы цитохрома P450, чем рифампин; (взаимодействия с АРВ препаратами см. в таблице 3).	Регулярно определять биохимические показатели функции печени; как правило, служит препаратом выбора вместо рифампина у пациентов, получающих АРВ препараты (см. таблицу 3).

ЦНС: центральная нервная система.

ЖКТ: желудочно-кишечный тракт

бочных эффектов нет, добавляют второй препарат. Прием препарата, который с наибольшей вероятностью вызвал тяжелый побочный эффект, возобновляют только в том случае, когда нет другой альтернативы.

В случае развития лекарственного (токсического) гепатита все препараты отменяют до тех пор, пока уровень сывороточного билирубина и активность печеночных трансаминаз не вернутся к норме. Во многих случаях прием препарата, вызвавшего лекарственный гепатит (обычно изониазид, рифампин или пиразинамид), можно возобновить по схеме постепенного наращивания дозы без признаков гепатотоксичности в дальнейшем.

Во всех случаях, когда применяются препараты второго ряда, обычно требуется удлинить продолжительность курса поддерживающей терапии.

Таблица 2. Возобновление приема противотуберкулезных препаратов после их отмены в связи с побочными эффектами

Препарат	Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3
Изониазид	50 мг	300 мг	5 мг/кг/сут (макс. доза 300 мг/сут)
Рифампин	75 мг	300 мг	10 мг/кг/сут (макс. доза 600 мг/сут)
Пиразинамид	250 мг	1000 мг	25 мг/кг/сут (макс. доза 2 г/сут)
Этамбутол	100 мг	500 мг	25 мг/кг/сут в течение 2 месяцев, затем 15 мг/кг/сут
Стрептомицин	125 мг	500 мг	15 мг/кг/сут (макс. доза 1 г/сут)

АРТ и противотуберкулезная терапия

У ВИЧ-инфицированных с неосложненным некавернозным легочным туберкулезом, независимо от того, получают они АРТ или нет, стандартная терапия в течение 6 мес бывает столь же эффективной, как у ВИЧ-отрицательных пациентов (Burman, 2001; Chaisson, 1996; Hung, 2003). Если лечебный эффект запаздывает (например, в посевах мокроты через 2 месяца после начала лечения продолжают обнаруживаться МБТ)? длительность общего курса противотуберкулезной терапии продлевают не менее чем до 9 месяцев.

При одновременном назначении АРТ и противотуберкулезной терапии следует помнить о некоторых особенностях, которые описаны ниже.

Парадоксальная реакция. После начала противотуберкулезной терапии у пациентов, уже получающих АРТ, наблюдаются парадоксальные реакции (увеличение лимфоузлов, появление лихорадки или нарастание инфильтратов в легких). Частота этих реакций у пациентов, уже получающих АРТ на момент противотуберкулезной терапии, в 5 раз выше, чем у пациентов, не получающих АРТ (Green, 2005). По-видимому, парадоксальная реакция у получающих АРТ ВИЧ-инфицированных пациентов обусловлена тем, что на фоне АРТ происходит усиление иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами (ТН1) и направленного против антигенов микобактерий (Bourgarit, 2006).

Демаскированный туберкулез и воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС). «Демаскированный» туберкулез представляет собой прогрессирование ранее недиагностированного субклинического туберкулеза, который не был выявлен до начала АРТ. Причиной этого служит восстановление патоген-специфического иммунного ответа в первые несколько месяцев АРТ. Восстановление иммунного ответа служит пусковым фактором для «снятия маски» с туберкулеза, который до этого времени протекал субклинически. Для профилактики тяжелых демаскированных форм туберкулеза необходимо проводить скрининговые обследования на наличие субклинически текущего туберкулеза. Необходимо подчеркивать важность этих скрининговых обследований, поскольку они позволяют избежать серьезных осложнений. Все пациенты, начинающие прием АРТ на фоне выраженного иммунодефицита, а осо-

бенно пациенты, которые начинают АРТ в условиях ограниченных ресурсов, должны пройти скрининговое обследование на туберкулез (включающее микроскопию и посевы биологических жидкостей) независимо от наличия клинических симптомов.

Похожий иммунопатогенетический механизм вызывает другую форму прогрессирования туберкулеза, которая развивается как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС). В этом случае у больных туберкулезом с поздними стадиями ВИЧ-инфекции развивается клиническое ухудшение туберкулеза после начала АРТ. Оказалось, что даже на фоне противотуберкулезной терапии вызываемое АРТ восстановление иммунной системы приводит к нарушению регуляции специфического иммунного ответа. В результате наблюдается нарастание клинических симптомов туберкулеза, главным образом из-за присоединения выраженного воспалительного компонента (Lawn, 2008). ВСВИС развивается у 25–60% пациентов с тяжелым иммунодефицитом в первые три месяца приема АРТ (Michaelidis, 2005; Lawn, 2005a) и связан с быстрым вирусологическим и иммунологическим ответом на АРТ. Уровень микобактериальных антигенов, а также интенсивность и качество ответной воспалительной реакции служат основными факторами, от которых, по-видимому, зависит появление клинических симптомов, а также срок обострения туберкулезной инфекции и ее тяжесть на фоне начала АРТ. Диагностические критерии ВСВИС были заново сформулированы в международном консенсусном заявлении 2008 года (Meintjes, 2008). Коротко — для диагностики ВСВИС нужны классические симптомы туберкулеза (лихорадка, лимфаденопатия, легочные инфильтраты, неврологические симптомы, серозиты). Примечательно, что более чем 10% случаев обострения туберкулеза как проявления ВСВИС в странах с высокой распространенностью туберкулеза, были вызваны микобактериями, устойчивыми к рифампину, у которых раньше эта устойчивость не выявлялась (Meintjes, 2009).

Тем не менее, несмотря на то, что ВСВИС может приводить к парадоксальному ухудшению клинического состояния, диагноз туберкулеза не должен быть препятствием для назначения АРТ пациентам с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Результаты различных исследований подтверждают, что одновременное назначение АРТ и противотуберкулезной терапии у пациентов с количеством лимфоцитов менее 200 мкл^{-1} значительно улучшает показатели выживаемости (Schiffer, 2007; Velasco, 2009). Более того, в недавно проведенном рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что, по крайней мере, в условиях ограниченных ресурсов, АРТ способна снижать смертность даже у пациентов с относительно сохранной иммунной системой (т. е. при количестве лимфоцитов $\text{CD4 } 200\text{--}500 \text{ мкл}^{-1}$) (Karim, 2009).

Соблюдение режима терапии. Крайне сложно добиться строгого соблюдения режима терапии по причине большого количества таблеток антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов, назначаемых одновременно, и усиливающих друг друга токсических эффектов препаратов. Для успеха противотуберкулезной терапии крайне важно строгое соблюдение режима приема препаратов в течение всего курса лечения. В случае недостаточного соблюдения режима приема препаратов часто развивается устойчивость к ним возбудителя туберкулеза и, как следствие, возникают рецидивы. В связи с этим ВОЗ рекомендует включать всех пациентов с туберкулезом в программы лечения под медицинским контролем (DOT).

Лекарственные взаимодействия. Между антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами существует много лекарственных взаимодействий (см. таблицы 3 и 4). И рифампин, и ингибиторы протеазы метаболизируются изоферментом 3А системы цитохрома P450. Поскольку при их одновременном применении сывороточные уровни становятся непредсказуемыми, одновременное применение рифампина с ингибиторами протеазы в целом не рекомендуется (исключения: ритонавир ± саквинавир и усиленный дополнительной дозой ритонавира лопинавир) (OARAC, 2008) (см. таблицу 3). Одновременно с противотуберкулезной схемой, включающей рифампин, для лечения ВИЧ-инфекции можно назначить либо комбинацию двух НИОТ с эфавирензом, либо субоптимальную комбинацию трех НИОТ. Вместо рифампина одновременно с АРТ можно назначить рифабутин, поскольку он в меньшей степени индуцирует изофермент 3А системы цитохрома P450. Однако при одновременном назначении с АРТ необходима коррекция дозы рифабутина (см. таблицу 4).

Таблица 3. Рекомендации по одновременному применению антиретровирусной терапии с рифампином*

Препарат	Коррекция дозы АРВ препарата	Коррекция дозы рифампина
Атазанавир	Не назначать одновременно	Не назначать одновременно
Дарунавир	Не назначать одновременно	Не назначать одновременно
Фосампренавир	Не назначать одновременно	Не назначать одновременно
Индинавир	Не назначать одновременно	Не назначать одновременно
Нелфинавир	Не назначать одновременно	Не назначать одновременно
LPV/г	LPV/г 400/100 мг 2 раза в сутки + дополнительно ритонавир 300 мг 2 раза в сутки	Не требуется
SQV/г	400 мг два раза в сутки/400 мг 2 раза в сутки	Не требуется (600 мг/сут)
Типранавир	Не назначать одновременно	Не назначать одновременно
Эфавиренз	600 мг (<60 кг) или 800 мг (>60 кг) 1 раз в сутки (Matteelli, 2007)	Не требуется (600 мг/сут)
Невирапин	200 мг два раза в сутки	Не требуется
Делавирдин	Не назначать одновременно	Не назначать одновременно
Маравирок	600 мг 2 раза в сутки	Не требуется (CDC, 2007)
Ралтегравир	800 мг 2 раза в сутки	Не требуется (рекомендации производителя)

* Рекомендации консультативного совета по клиническим исследованиям в области СПИДа (Office of AIDS Research Advisory Council, OARAC) Министерства здравоохранения и социальных служб (DHHS), 2008 (с изменениями)

Таблица 4. Рекомендации по одновременному применению антиретровирусной терапии с рифабутином*

Препарат	Коррекция дозы АРВ препарата	Коррекция дозы рифампина
Ампренавир	Не требуется	Уменьшить до 150 мг/сут или до 300 мг 3 раза в неделю
Фосампренавир	Не требуется	Уменьшить до 150 мг/сут или до 300 мг 3 раза в неделю
Атазанавир	Не требуется	Уменьшить до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю
Дарунавир	Не требуется	Уменьшить до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю
DRV/г	Не требуется	Уменьшить до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю
Индинавир	Увеличить дозу до 1000 мг 3 раза в сутки	Уменьшить до 150 мг/сут или до 300 мг 3 раза в неделю
IDV/г	Не требуется	Уменьшить до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю
Нелфинавир	Увеличить дозу до 1000 мг 3 раза в сутки	Уменьшить до 150 мг/сут или до 300 мг 3 раза в неделю
Ритонавир	Не требуется	Уменьшить до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю
Саквинавир	Не назначать одновременно	
LPV/г	Не требуется	Уменьшить до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю
SQV/г	Не требуется	Уменьшить до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю
Типранавир	Не требуется	Уменьшить до 150 мг через день или до 150 мг 3 раза в неделю
Эфавиренз	Не требуется	Увеличить до 450-600 мг/сут или до 600 мг 3 раза в неделю
Невирапин	Не требуется	Не требуется (300 мг/сут)
Делавирдин	Не назначать одновременно	

* Рекомендации консультативного совета по клиническим исследованиям в области СПИДа (Office of AIDS Research Advisory Council, OARAC) Министерства здравоохранения и социальных служб (DHHS), октябрь 2008 (с изменениями)

Пока получено очень мало данных о применении рифампина одновременно с некоторыми антиретровирусными препаратами, такими как тенофовир, ралтегравир, типранавир и маравирик. И опять, не следует назначать рифампин одновременно с ИП по причине индукции изофермента 3А системы цитохрома P450. Маравирик следует применять только под медицинским контролем. Рифампин также индуцирует изофермент 1A1 системы уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераз, что приводит к повышению глюкуронизации и снижению сывороточных уровней ралтегравира (Merck, 2009). Не отмечалось значимых лекарственных взаимодействий рифампина с тенофовиром и энфувиртидом (Boyd, 2003; Droste, 2005).

Приоритетность. Лечение активного туберкулеза всегда клинически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции. Развитие туберкулеза у больных с выраженным иммунодефицитом (количеством лимфоцитов CD4 менее 100 мкл^{-1}), которые ранее не получали АРТ, характеризуется высокой смертностью. Поэтому таким пациентам показано одновременное лечение обеих инфекций (Dean, 2002; Velasco, 2009). Даже в этой ситуации сначала рекомендуется начать лечение туберкулеза и отложить АРТ хотя бы на 2 недели. Если противотуберкулезные средства хорошо переносятся, можно начинать АРТ. Такие больные должны находиться под медицинским наблюдением, поскольку у них высок риск парадоксальной реакции и перекрывающихся побочных эффектов лекарственных препаратов.

У больных туберкулезом с количеством лимфоцитов CD4 $100\text{--}200 \text{ мкл}^{-1}$ противотуберкулезную терапию начинают немедленно, а АРТ откладывают на 2 и более месяца: к этому времени больной перейдет на поддерживающую терапию и количество противотуберкулезных средств снизится вдвое. У больных туберкулезом с количеством лимфоцитов CD4 более 200 мкл^{-1} обычно рекомендуется начинать АРТ после завершения курса лечения туберкулеза. У больных, у которых туберкулез развился на фоне АРТ, антиретровирусную терапию продолжают, но при необходимости корректируют с учетом совместимости антиретровирусных и противотуберкулезных средств (Dean, 2002).

У пациентов с выраженным иммунодефицитом сохраняется высокий риск развития туберкулеза, несмотря на АРТ, поскольку у таких пациентов на фоне АРТ не происходит полного восстановления иммунной системы (Lange, 2003; Lawn, 2005a+b; Bonnet, 2006; Sutherland, 2006).

Лечение латентного туберкулеза

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ) определяется как наличие специфического иммунного ответа на МТБ, выявляемое с помощью пробы с туберкулином или в тесте с высвобождением гамма-интерферона при отсутствии проявлений активного туберкулеза (Mask, 2009). Пока неясно, какая доля лиц с положительным специфическим иммунным ответом на МТБ в действительности заражена жизнеспособными микобактериями туберкулеза. Однако профилактический прием противотуберкулезных препаратов рекомендуется назначать всем ВИЧ-инфицированным, у которых был обнаружен положительный специфический иммунный ответ на МТБ, чтобы предотвратить развитие активного туберкулеза. В соответствии с рекомендациями по лечению ЛТБИ, ВИЧ-инфицированные должны получать противотуберкулезную химиопрофилактику при диаметре папулы в пробе Манту 5 мм (CDC, 2007). ELISPOT (T-SPOT.TB) превосходит по чувствительности туберкулиновую пробу и метод ELISA (Quantiferon-Gold) у ВИЧ-инфицированных с низким количеством лимфоцитов CD4 (Leidl, 2009).

Для лечения ЛТБИ обычно назначают 9-месячный курс изониазида (300 мг/сут) в сочетании с пиридоксином. В качестве альтернативы используется рифампин (600 мг/сут). Двухмесячный курс рифампина и изониазида назначать не рекомендуется по причине высокой частоты отмены препаратов из-за гепатотоксических эффектов (Woldehanna, 2004; CDC, 2007).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛТБИ выше риск развития активного туберкулеза, чем у ВИЧ-серонегативных пациентов. Эффективность противотуберкулезной химиопрофилактики изониазидом у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛТБИ была доказана в нескольких рандомизированных и контролируемых исследованиях (Bucher, 1999; Elzi, 2007). Однако у пациентов, не получающих АРТ, у которых проба Манту отрицательная, ни первичная, ни вторичная профилактика туберкулеза пользы не приносят (Bucher, 1999; Churchyard, 2003). Кроме

того, снижения общей смертности на фоне химиопрофилактики изониазидом у этих пациентов также не происходило (Woldehanna, 2004). Проведение химиопрофилактики изониазидом всем ВИЧ-инфицированным в стране с высокими показателями заболеваемости туберкулезом снизило заболеваемость всего лишь с 11,9 до 9,0 на 100 пациенто-лет (Grant, 2005). Хотя АРТ оказывает благоприятное влияние на прогноз для ВИЧ-инфицированных с активным туберкулезом, влияние АРТ на прогноз для ВИЧ-инфицированных с ЛТБИ пока неизвестно.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ, MDR) и туберкулез с обширной лекарственной устойчивостью (ОЛУ, XDR)

Туберкулез МЛУ (MDR) вызывают штаммы МТБ, устойчивые по меньшей мере к рифампину и изониазиду, двум наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам. Несмотря на уменьшение количества случаев туберкулеза во многих развитых странах, доля случаев МЛУ-ТБ во многих странах растет. Например, в Германии в 2002 году 2,2% из всех выделенных штаммов МТБ были МЛУ, а в 2004 году их доля составила уже 2,5% (Eker, 2008). Из них 90% были выделены от российских эмигрантов. В этом географическом регионе до 50% штаммов МТБ резистентны к изониазиду и до 20% штаммов обладают множественной лекарственной устойчивостью (WHO, 2008b). В этих случаях подбор адекватной схемы лечения ЛТБИ и активного туберкулеза становится трудной задачей.

Туберкулез ОЛУ (XDR), по определению ВОЗ (Международной рабочей группы по ОЛУ-ТБ [Global Task Force on XDR TB]), вызывается штаммами, резистентными по меньшей мере к рифампину, изониазиду, фторхинолонам (моксифлоксацину и левофлоксацину), а также по крайней мере к одному препарату для инъекционного введения (капреомицину, канамицину и амикацину).

Первоначальные сообщения о приблизительно 100% смертности от ОЛУ-ТБ не были подтверждены результатами метаанализа (Gandhi, 2006). Однако случаи ОЛУ-ТБ уже были зарегистрированы по меньшей мере в 49 странах (Sotgiu, 2009). До сих пор данных о тактике лечения и прогнозах для пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ОЛУ-ТБ крайне мало.

По возможности пациенты с МЛУ-ТБ и ОЛУ-ТБ должны проходить стационарное лечение в специализированных центрах противотуберкулезными препаратами второго ряда (резервными). Выписка из стационара возможна только после получения повторных отрицательных результатов посева мокроты на МТБ. Вообще говоря, такие пациенты должны получать по меньшей мере пять противотуберкулезных препаратов, активных *in vitro* против конкретного МЛУ или ОЛУ штамма МТБ, в течение 18–24 месяцев после конверсии посевов мокроты (иными словами, после того, как посевы мокроты станут отрицательными). Длительный прием линезолида для лечения МЛУ-ТБ и ОЛУ-ТБ сопровождался высокой частотой тяжелых побочных эффектов; линезолид следует применять для лечения туберкулеза только в случаях, когда отсутствует возможность применения других препаратов второго ряда (резервных) (Migliori, 2009).

Учитывая ограниченное количество препаратов, которые могут применяться для лечения резистентного туберкулеза, не следует недооценивать важность прослеживания контактов.

Литература

- Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995;345:607-10.
- Badri M, Ehrlich R, Wood R, et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:225-32.
- Bandera A, Gori A, Catozzi L, et al. Exogenous reinfection in tuberculosis: potential role of epidemiological features in a low-incidence tuberculosis area. *J Clin Microbiol* 2001, 39:2213-2218.
- Barnes PF. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: progress but no gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1497-8.
- Bonnet MM, Pinoges LLP, Varaine FFV, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burden. *AIDS* 2006; 20:1275-79.
- Bourgarit A, Crcelain G, Martinez V, et al. Explosion of a tuberculin-specific TH1 immuneresponse induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV-coinfected patients. *AIDS* 2006; 20:F1-F7.
- Boyd MA, Zhang X, Dorr A, et al. Lack of enzyme-inducing effect of rifampicin on the pharmacokinetics of enfuvirtide. *J Clin Pharmacol* 2003, 43:1382-91.
- Breen RA, Smith CJ, Cropley I, et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 2005;19:1201-6.

- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aids* 1999;13:501-7.
- Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7-12.
- CDC 2007. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm
- Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, et al. 6-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1034-8.
- Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002;16:2285-93.
- Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS* 2003;17:2063-70.
- Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an AIDS reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2238-40.
- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009-21.
- Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ et al. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: Opportunities, challenges and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet* 2006; 367: 926-37.
- Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83.
- Droste JA, Verweij-van Wissen CP, Kearney BP, et al. Pharmacokinetic study of tenofovir disoproxil fumarate combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:680-4.
- Dubrovina I, Miskinis K, Lyepshina S, et al., Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Jul;12(7):756-62.
- Dye C, Espinal MA, Watt CJ, et al. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185:1197-202.
- Eker B, Ortman J, Migliori GB, et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008, 14:1700-6.
- Elliott AM, Halwindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1993;96:1-11.
- Elzi L, Schlegel M, Weber R, et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis* 2007; 44:94-102.
- Ferrara G, Losi M, DÁmico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367: 1328-34
- Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, et al. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1102-4.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006, 368:1575-80.
- Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1985-91.
- Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005;293:2719-25.
- Hammond AS, McConkey SJ, Hill PC, et al. Mycobacterial T cell responses in HIV-infected patients with advanced immunosuppression. *J Infect Dis* 2008, 197:295-9.
- Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999;340:367-73.
- Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, et al. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:2615-22.
- Jones S, de Gijzel D, Wallach FR, et al. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:1190-5.
- Karim SA, Naidoo K, Grobler A, et al. Initiating ART during TB treatment significantly increases survival: results of a randomized controlled clinical trial in TB/HIV-co-infected patients in South Africa. Abstract 36a, 16th CROI, Montreal.
- Kim SH, Song KH, Choi SJ, et al. Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay for extrapulmonary tuberculosis in immunocompromised patients. *Am J Med* 2009, 122:189-95.
- Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiophon W, et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int J Infect Dis*. 2009 Feb 2.
- Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:865-72.
- Korenromp EL, Scano F, Williams BG, et al. Effects of HIV infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37:101-12.
- Lange C, Lederman MM, Medvik K, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2003; 17: 2015-23.
- Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. [HIV and lung]. *Pneumologie* 2004;58:416-27.
- Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effective does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 2005a; 19:1113-24.
- Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005b;5:361-73.
- Lawn SD, Bangani N, Vogt M, et al. Utility of interferon-gamma ELISPOT assay responses in highly tuberculosis-exposed patients with advanced HIV infection in South Africa. *BMC Infect Dis* 2007 Aug 28;7:99.
- Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MC, Wood R. Immune reconstitution and «unmasking» of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 177:680-5.
- Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV-infection. *Eur Respir J* 2009, July, epub ahead of print
- Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 175:737-42.

- Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33:956-73.
- Manas E, Pulido F, Pena JM, et al. Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:451-7.
- Mandalakas AM, Hesselting AC, Chegou NN, et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, 12:417-23.
- Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008, 8:516-23.
- Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *CID* 2009, 48:667-76.
- Michalidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005;10:417-22.
- Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009, 34:387-93.
- Nahid P, Daley CL. Prevention of tuberculosis in HIV-infected patients. *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19:189-93.
- Nambuya A, Sewankambo N, Mugerwa J, et al. Tuberculous lymphadenitis associated with hiv in Uganda. *J Clin Pathol* 1988;41:93-6.
- Narayanswami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect* 2003;18:80-6.
- OARAC 2008: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Last accessed 5.3.2009
- Olert J, Wiedorn KH, Goldmann T, et al. HOPE fixation: a novel fixing method and paraffin-embedding technique for human soft tissues. *Pathol Res Pract* 2001;197:823-6.
- Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
- Rangaka MX, Diwakar L, Seldon R, et al. Clinical, immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. *CID* 2007, 44:1639-46.
- Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al. Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007b; 175:514-20.
- Sabin CA, Smith CJ, Youle M, et al. Deaths in the era of HAART: contribution of late presentation, treatment exposure, resistance and abnormal laboratory markers. *AIDS* 2006, 20:67-71.
- Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J AIDS* 2007, 44:229-34.
- Sokal JE. Editorial: Measurement of delayed skin-test responses. *N Engl J Med* 1975;293:501-2.
- Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358:1687-93.
- Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005;191:150-8.
- Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A, et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J* 2009, 33:871-81.
- Stephan C, Wolf T, Goetsch U, et al. Comparing QuantiFERON-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. *AIDS* 2008, 22:2471-9.
- Sutherland R, Yang H, Scriba P, et al. Impaired IFN-gamma secreting capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T cells during chronic HIV-1 infection despite long term HAART. *AIDS* 2006, 20:821-29.
- Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis* 2003, 188:1146-55.
- UNAIDS 2008 Report on the global AIDS epidemic. UNAIDS/08.25E/JC1510E. www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008 (last accessed 31.07.2009)
- Velasco M, Castilla V, Sanz J, et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J AIDS* 2009, 50:148-52.
- Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS* 2000;14:1219-28.
- WHO Global tuberculosis control 2008a - surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008.393. www.who.int/tb/publications/global_report/en (last accessed 02.03.2009)
- WHO. Antituberculosis drug resistance in the world. Fourth Global Report 2008b. WHO/HTM/TB/2008.394. www.who.int/tb/publications/2008/en/index.html (last accessed 02.03.2009)
- Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000171.
- Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J AIDS* 2000;23:75-80.

Инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Говоря об атипичных микобактериях, обычно подразумевают *Mycobacterium avium-intracellulare* (другое название — *Mycobacterium avium complex*, МАК), поскольку по частоте вызываемых инфекций этот вид далеко опережает все другие атипичные микобактерии, вызывающие инфекции с похожим течением, включая *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. genavense*. Атипичные микобактерии распространены повсеместно, они обнаруживаются у различных животных, в почве, воде и продуктах, поэтому предотвратить заражение ими невозможно. Изолировать больных тоже нет необходимости. *Mycobacterium avium-intracellulare* можно обнаружить в мокроте и кале у лиц, у которых нет клинических проявлений инфекции (носителей); инфекция развивается только при тяжелом иммунодефиците с количеством лимфоцитов CD4 менее 50 мкл⁻¹ (Horsburgh, 1999). До появления АРТ инфекции, вызванные атипичными микобактериями, развивались почти у 40% больных СПИДом (Nightingale, 1992).

С появлением АРТ МАК-инфекции в развитых странах стали редкостью (Karakousis, 2004). Однако они продолжают играть важную роль среди ОИ, поскольку в эпоху АРТ атипичные микобактерии стали вызывать совершенно иные формы заболеваний. Раньше они в основном вызывали хроническую диссеминированную инфекцию, чаще у больных с кахексией. Сейчас у пациентов, получающих АРТ, в подавляющем большинстве случаев наблюдаются очаговые инфекции, которые связаны с синдромом восстановления иммунитета (см. ниже). Сегодня возможны такие проявления инфекции, которые никогда не встречались раньше (см. ниже).

Клинические проявления

Симптомы *диссеминированной* инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*, обычно неспецифичны. При лихорадке, потере веса и диарее у больных с количеством лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹ всегда нужно исключать инфекцию, вызванную атипичными микобактериями. Пациенты могут жаловаться на боли в животе. Как уже сказано, диссеминированная МАК-инфекция сегодня встречается редко.

Очаговые инфекции встречаются гораздо чаще, в частности гнойный лимфаденит. Локализация лимфаденита может быть любой, мы наблюдали абсцессы шейных, паховых и даже забрюшинных лимфоузлов, в некоторых случаях с образованием свищей. Лимфаденит нередко характеризуется затяжным течением, даже после хирургического лечения. Любой абсцесс у получающего АРТ больного (с тяжелым иммунодефицитом) с высокой вероятностью указывает на инфекцию, вызванную атипичными микобактериями. Помимо гнойного лимфаденита возможны также поражения кожи, остеомиелит (особенно позвонков) и гнойный артрит (описаны случаи гнойного артрита коленного сустава и суставов кисти, в том числе пальцев).

Диагностика

Диссеминированную инфекцию нередко бывает трудно распознать. Образцы крови для посева (гепаринизированные) необходимо всегда отправлять в центральную (референсную) лабораторию. Хотя *Mycobacterium avium-intracellulare* растет на средах быстрее, чем *Mycobacterium tuberculosis*, получение результатов посева и исключение туберкулеза может занять несколько недель. При анемии в диагностике часто помогает пункция костного мозга. Если *Mycobacterium avium-intracellulare* обнаруживаются в кале, мокроте или жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, то бывает трудно отличить требующую лечения инфекцию от простого носительства атипичных микобактерий на слизистых. В этих случаях, если общих симптомов нет, лечение начинать не следует. Такая же тактика относится и к *Mycobacterium kansasii* (Kerbioui, 2003).

В крови обычно обнаруживается повышение активности щелочной фосфатазы; этот симптом у больных с тяжелым иммунодефицитом с высокой вероятностью указывает на инфекцию, вызванную *Mycobacterium avium-intracellulare*. Эту инфекцию следует заподозрить также при появлении анемии или общих симптомов. Цитопения, особенно анемия, нередко указывает на поражение костного мозга. При ультразвуковом исследовании обнаруживается увеличение печени и селезенки. Лимфоузлы часто увеличены, однако в первую очередь обращает внимание

распространенность лимфаденопатии, а не размеры лимфоузлов (Gordin, 1997). Дифференциальный диагноз следует проводить с туберкулезом и лимфомой.

Если определяются очаги инфекции, то из них всегда следует брать материал для исследования, поскольку в отделяемом из абсцессов обычно удается обнаружить возбудителя.

Лечение

Лечение инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare* (подтвержденной результатами посевов), должно быть комплексным. Как и при туберкулезе, монотерапии обычно недостаточно. С 1996 г. многие специалисты рекомендуют назначать макролиды (кларитромицин или азитромицин) в сочетании с этамбутолом и рифабутином (Shafraan, 1996). Раньше лечение назначали пожизненно; сегодня считается, что оно должно продолжаться не менее 6 месяцев, после чего, если количество лимфоцитов CD4 на фоне АРТ становится выше 100 мкл^{-1} , его можно отменить. Были опубликованы результаты исследования, указывающие на возможность исключения рифабутина из комплексной терапии (Dunne, 2000) Однако в последующем многоцентровом рандомизированном исследовании ACTG 223 было установлено, что лечение трехкомпонентной схемой (кларитромицин + рифабутин + этамбутол) улучшает выживаемость больных по сравнению с лечением двухкомпонентными схемами (кларитромицин + этамбутол или кларитромицин + рифабутин) — смертность в группе, получавшей трехкомпонентную терапию, была вдвое ниже (Benson, 2003).

Однако из-за высокого риска лекарственных взаимодействий рифабутин нужно отменять через несколько недель, после улучшения клинического состояния. Доза кларитромицина не должна превышать 500 мг 2 раза в сутки. По крайней мере в двух рандомизированных исследованиях было обнаружено, что в группах пациентов, получавших более высокие дозы кларитромицина, смертность была существенно выше; причины этого не ясны (Chaisson, 1994; Cohn, 1999). Вместо кларитромицина можно назначать азитромицин, который стоит дешевле и меньше взаимодействует с ферментами системы цитохрома P450. В комбинации с этамбутолом эффективность азитромицина и кларитромицина примерно одинакова (Ward, 1998).

При диссеминированных инфекциях эффективность лечения контролируют при помощи регулярных посевов крови. Посевы должны стать отрицательными не позднее чем через 8 недель. При очаговых инфекциях ответ на терапию оценивают по клиническому улучшению состояния больного. Лечение инфекций, вызванных атипичными микобактериями, сопряжено с высоким риском побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Необходимо тщательно проанализировать все сопутствующие препараты, включая антиретровирусные; нередко требуется коррекция доз или отмена определенных препаратов из-за противопоказаний (см. главу 31 «Описания лекарственных препаратов»).

Препараты резерва, такие как амикацин, фторхинолоны и клофазимин, сегодня применяются редко. У всех штаммов атипичных микобактерий, кроме *Mycobacterium avium-intracellulare*, нужно определять чувствительность к препаратам *in vitro*.

Обычно мы прекращаем лечение очаговых инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, после заживления абсцесса; как правило, это занимает несколько месяцев. В некоторых случаях пользу приносит кратковременный курс глюкокортикостероидов. Однако четкие рекомендации по лечению очаговых инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, не разработаны.

Профилактика

Результаты проведенных в США крупных плацебо-контролируемых исследований показали, что применение макролидов, кларитромицина, азитромицина, а также рифабутина в рамках первичной профилактики инфекций, вызванных атипичными микобактериями, существенно снижает заболеваемость инфекциями, вызванными *Mycobacterium avium-intracellulare*, и смертность больных с тяжелым иммунодефицитом (Havlir, 1996; Nightingale, 1992; Pierce, 1996; Oldfield, 1998). Профилактика также существенно снижает затраты на лечение (Sendi, 1999). В Европе инфекции, вызванные *Mycobacterium avium-intracellulare*, встречаются реже, чем в Америке.

Учитывая также риск несоблюдения назначений и развития устойчивости, первичную профилактику инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, в Европе назначают редко (Lundgren, 1997).

Пациентам, которым в настоящее время невозможно подобрать эффективную схему АРТ, при низком числе лимфоцитов CD4 (менее 50 мкл⁻¹) можно назначить первичную профилактику макролидами. Прием азитромицина 1 раз в неделю удобнее ежедневного приема рифабутина, а по эффективности ему не уступает (Havlir, 1996).

При количестве лимфоцитов CD4 выше 100 мкл⁻¹ первичную профилактику и поддерживающую терапию можно прекратить без риска для здоровья пациента (Curriger, 2000; El Sadr, 2000; Shafran, 2002; Aberg, 2003). Не исключено, что для восстановления специфического иммунного ответа против *Mycobacterium avium-intracellulare* достаточно даже частичного подавления вирусной нагрузки ВИЧ (Havlir, 2000). В результате восстановления иммунитета возможно даже полное выздоровление (Aberg, 1998).

Лечение и профилактика инфекций, вызванных атипичными микобактериями (ежедневные дозы, если не указано иное)

Индукционная терапия		
Схема выбора	Кларитромицин + этамбутол + (возможно) рифабутин	Кларитромицин, 1 табл. 500 мг 2 раза в сутки плюс этамбутол, 3 табл. по 400 мг 1 раз в сутки плюс рифабутин, 2 табл. по 150 мг 1 раз в сутки
Резервная схема	Азитромицин + этамбутол + (возможно) рифабутин	Азитромицин, 1 табл. 600 мг 1 раз в сутки плюс этамбутол, 3 табл. по 400 мг 1 раз в сутки плюс рифабутин, 2 табл. по 150 мг 1 раз в сутки
Поддерживающая терапия		Как для основного лечения, но без рифабутина. Отменить, если количество лимфоцитов CD4 >100 мкл ⁻¹ в течение >6 мес
Первичная профилактика		Назначается при количестве лимфоцитов CD4 <50 мкл ⁻¹ . Отменить, если количество лимфоцитов CD4 >100 мкл ⁻¹ в течение >3 мес
Препарат выбора	Азитромицин	Азитромицин, 2 табл. по 600 мг 1 раз в неделю
Препарат резерва	Кларитромицин	Кларитромицин, 1 табл. 500 мг 2 раза в сутки

Литература к разделу «Инфекции, вызванные атипичными микобактериями»

- Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in hiv-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Dis* 2003; 187: 1046-52.
- Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with HAART. *J Infect Dis* 1998, 178:1446-9.
- Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1234-43.
- Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994, 121:905-11.
- Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1999, 29:125-33.
- Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. *Ann Intern Med* 2000, 133:493-503.
- Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1245-52.
- El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to ART. *N Engl J Med* 2000, 342:1085-92.
- Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, et al. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997, 176:126-32.
- Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996, 335:392-8.
- Havlir DV, Schrier RD, Torriani FJ, et al. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to *Mycobacterium avium* in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2000, 182:1658-63.

- Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS. *J Infect Dis* 1999, Suppl 3:S461-5.
- Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis* 2004, 4:557-65.
- Kerbrouriou L, Ustianowski A, Johnson MA, Gillespie SH, Miller RF, Lipman MC. HIV type 1-related pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection: a need to treat? *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1250-4.
- Lundgren JD, Phillips AN, Vella S, et al. Regional differences in use of antiretroviral agents and primary prophylaxis in 3122 European HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, 16:153-60.
- Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients. *J Infect Dis* 1992, 165:1082-5.
- Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1998, 26:611-9.
- Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced AIDS. *N Engl J Med* 1996, 335:384-91.
- Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing *Mycobacterium avium* complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. *J Antimicrob Chemother* 1999, 44:811-7.
- Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996, 335:377-83.
- Shafran SD, Mashinter LD, Phillips P, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002;137:734-7.
- Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1278-85.

Герпетическая инфекция

Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), у ВИЧ-инфицированных встречаются часто (Chang, 1995). Часто наблюдается хроническое течение герпетической инфекции, особенно у больных с тяжелым иммунодефицитом (количество лимфоцитов ниже 100 мкл^{-1}).

Существует два типа ВПГ:

ВПГ-1 передается при прямом контакте слизистых, например, при поцелуях, и вызывает типичные герпетические высыпания (зудящие пузырьки) на коже околоротовой области, на губах, языке, деснах и слизистой щек.

ВПГ-2 передается половым путем и вызывает поражение половых органов и перианальной области. Высыпания на половых органах, вызванные ВПГ-2, существенно повышают риск передачи ВИЧ (Freeman, 2006; Ouedraogo, 2006, см. также раздел о профилактике ВИЧ-инфекции).

При тяжелом иммунодефиците возможна диссеминация инфекции с поражением внутренних органов: пищевода (язвенный эзофагит), ЦНС (энцефалит), глаз (кератит, кератоконъюнктивит, увеит) и дыхательных путей (пневмония, бронхит). Эти формы герпетической инфекции, а также герпес с продолжительностью высыпаний более 4 недель относятся к СПИД-индикаторным заболеваниям.

Клинические проявления

Характерны пузырьковые высыпания, зуд и жжение. При герпесе полости рта больным трудно принимать пищу. При герпесе половых органов и перианальной области (проктит) мочеиспускание и дефекация становятся крайне болезненными. При тяжелом иммунодефиците возможны обширные высыпания. Часто выявляются увеличенные регионарные лимфоузлы. Проявления диссеминированной инфекции зависят от локализации высыпаний.

Диагностика

Диагноз герпеса полости рта, половых органов и перианальной области обычно можно установить по клинической картине. В сомнительных случаях берут материал из язв или везикул, помещают в транспортную среду и быстро отправляют в лабораторию для выделения культуры вируса. Для диагностики поражений внутренних органов обычно требуется биопсия с гистологическим исследованием. Особенно трудно диагностировать герпетический энцефалит, поскольку исследование СМЖ зачастую оказывается неинформативным. Серологические реакции помогают в диагностике только в случае отрицательного результата, который делает диагноз герпетической инфекции маловероятным.

Лечение

Любое лечение — местное, пероральное или парентеральное — эффективнее, когда оно начато в ранние сроки заболевания. Пациентам с хорошим иммунным статусом и единичными высыпаниями достаточно назначить местное лечение кремом или мазью с ацикловиром. Крем с пенцикловиром, вероятно, не уступает по эффективности препаратам ацикловира (Chen, 2000) и, судя по всему, обладает меньшим раздражающим действием, однако его стоимость существенно выше стоимости препаратов ацикловира для местного применения.

Нуклеозидный аналог ацикловира остается препаратом выбора для системной терапии. Ацикловир ингибирует ДНК-полимеразу вируса простого герпеса. Несмотря на использование ацикловира с 1977 года и появление большого числа непатентованных препаратов, устойчивость к ацикловиру встречается редко (Levin, 2004). Обычно ацикловир хорошо переносится и активен как против ВПГ-1, так и ВПГ-2. При тяжелом поражении кожи и слизистых или диссеминации инфекции следует немедленно начать введение препарата внутривенно. Поскольку в СМЖ уровень препарата ниже, чем в плазме, для лечения энцефалита применяются более высокие дозы. При лечении ацикловиром внутривенно необходимо следить за показателями функции почек.

Валацикловир и фамцикловир по эффективности не уступают ацикловиру (Ormrod, 2000; Copant, 2002), но их стоимость значительно выше. Основное преимущество этих препаратов — более высокая биодоступность при приеме внутрь, что позволяет делать более длительные интервалы между приемами. В случаях рецидивирующего герпеса половых органов более короткие курсы противогерпетических препаратов (например, двухдневный прием фамцикловира), возможно, не менее эффективны, чем стандартный пятидневный курс лечения (Bodsworth, 2008).

Бривудин остается хорошей альтернативой ацикловиру при инфекциях, вызванных ВПГ-1 и вирусом *varicella-zoster*. Однако, возможно, что этот ингибитор дигидропиримидиндегидрогеназы обладает митотоксичностью и снижает эффективность антиретровирусных препаратов (U. Walker, 2005, из личной беседы). Фоскарнет из-за высокой токсичности следует назначать только в крайних случаях. Однако он может быть полезен при лечении распространенных и устойчивых к стандартной терапии герпетических высыпаний.

Новые препараты, которые в отличие от ацикловира ингибируют не ДНК-полимеразу, а другой вирусный фермент ВПГ — геликазу, в исследованиях на животных были эффективнее ацикловира и обладали хорошей переносимостью, однако их клинические испытания еще не завершены (Kleymann, 2003).

При болезненных высыпаниях на коже и слизистых назначают местноанестезирующее средство, которое могут приготовить в аптеке. К сожалению, одобренный для применения готовый раствор тетракаина (ГервиролTM) больше не выпускается. Однако некоторые фармацевты умеют готовить похожий препарат.

Профилактика

Первичную профилактику герпеса проводить не рекомендуется. Однако результаты метаанализа данных 8 рандомизированных исследований, включавших в общей сложности 2000 пациентов, показали, что ацикловир способен снизить риск герпеса и инфекций, вызванных вирусом *varicella-zoster*, на 70% и более, а смертность — на 22% (Ioannidis, 1998). Однако эти данные были получены до появления АРТ, поэтому их можно считать устаревшими. Тем не менее, у больных с частыми рецидивами герпеса длительная профилактика низкими дозами ацикловира или валацикловира по-прежнему оправдана (DeJesus, 2003; Warren, 2004).

Лечение и профилактика герпетической инфекции (суточные дозы)

Лечение		Длительность: 7–14 дней
Препарат выбора	Ацикловир	Ацикловир, 1 табл. 400 мг 5 раз в сутки
Тяжелые формы		Ацикловир, 1/2–1 амп. 500 мг 3 раза в сутки (5–10 мг/кг 3 раза в сутки) в/в
Препарат резерва	Валацикловир	Валацикловир, 2 табл. по 500 мг 3 раза в сутки
Препарат резерва	Бривудин	Бривудин, 1 табл. 250 мг 3 раза в сутки
Препарат резерва	Бривудин	Бривудин, 1 табл. 125 мг 1 раз в сутки
Профилактика		Не рекомендуется

Взаимодействия между ВИЧ и вирусом простого герпеса

ВПГ-2 инфекция в три раза повышает риск заражения ВИЧ как у мужчин, так и у женщин (Fremant, 2006) — см. также раздел о профилактике ВИЧ-инфекции в главе 6 «АРТ в 2009 году». В крупных рандомизированных исследованиях было установлено, что противогерпетическая терапия также уменьшает репликацию ВИЧ. Во время лечения валганцикловиром и ацикловиrom уровень вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови снижается на 0,26–0,53 lg (в 1,8–3,4 раза) (Nagot, 2007; Vaeten, 2008) и на 0,34 lg (в 2,2 раза) (Delany, 2008) соответственно. Такое снижение, на первый взгляд, не очень существенно, тем не менее, оно статистически доказано. Возможно, в будущем ацикловир или его производные будут включаться в схемы антиретровирусной терапии. Кроме того, необходимо отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях прием ацикловира не влиял на частоту заражения ВИЧ (Celum, 2008; Watson-Jones, 2008).

Литература к разделу «Герпетическая инфекция»

- Baeten JM, Strick LB, Lucchetti A, et al. Herpes simplex virus (HSV)-suppressive therapy decreases plasma and genital HIV-1 levels in HSV-2/HIV-1 coinfecting women: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Infect Dis* 2008, 198:1804-8.
- Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, et al. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study. Short-Course Herpes Therapy Study Group. *Sex Health* 2008, 5:219-25.
- Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:2109-19.
- Chen XS, Han GZ, Guo ZP, et al. A comparison of topical application of penciclovir 1% cream with acyclovir 3% cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial. *Int J STD AIDS* 2000, 11:568-73.
- Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002, 13:12-21.
- DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2003; 188: 1009-16.
- Delany S, Mlaba N, Clayton T, et al. Impact of aciclovir on genital and plasma HIV-1 RNA in HSV-2/HIV-1 co-infected women: a randomized placebo-controlled trial in South Africa. *AIDS* 2009, 23:461-9.
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006, 20:73-83.
- Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *J Infect Dis* 1998, 178:349-59.
- Kleymann G. New antiviral drugs that target herpesvirus helicase primase enzymes. *Herpes* 2003, 10:46-52.
- Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S248-57.
- Nagot N, Ouedraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med* 2007;356:790-9.
- Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs* 2000, 59:839-63.
- Ouedraogo A, Nagot N, Vergne L, et al. Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *AIDS* 2006, 20:2305-13.
- Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, Suppl 1:S29-32.
- Vinh DC, Aoki FY. Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2006, 7:2271-86.
- Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valacyclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. *Clin Infect Dis* 2004, 39 Suppl 5:S258-66.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *N Engl J Med* 2008, 358:1560-71.

Опоясывающий лишай

Опоясывающий лишай развивается в результате реактивации латентной инфекции, вызванной вирусом *varicella-zoster*. После первичной инфекции (ветряной оспы) вирус пожизненно сохраняется в спинномозговых ганглиях. У ВИЧ-инфицированных рецидивы опоясывающего лишая возможны даже при относительно хорошем иммунном статусе, а также на фоне восстановления иммунной системы (Martinez, 1998). С усилением иммунодефицита высыпания становятся более обширными. Помимо кожных высыпаний в области одного-двух дерматомов возможны опасное поражение глаз (поражение глазной ветви тройничного нерва — глазная форма опоясывающего лишая с поражением роговицы) и уха (синдром Ханта). Самая опасная форма инфекции — некротический ретинит. Неврологические осложнения включают менингоэнцефалит, миелит, а также поражение других черепных нервов (Brown, 2001).

Клинические проявления

В продромальном периоде нередко головная боль, недомогание, светобоязнь; лихорадка отмечается редко. В пораженной области сначала появляется гиперчувствительность, потом зуд и через несколько часов или дней — боль и высыпания. Высыпания могут появиться только через несколько дней после появления боли. Высыпания всегда появляются на одной стороне туловища, ограничены пределами одного-двух дерматомов; характерны герпетиформные пузырьки на эритематозном основании. Пузырьки изъязвляются, нередко кровоточат, постепенно подсыхают. Пораженную область следует держать в чистоте и сухости во избежание бактериальной суперинфекции. Поражение нескольких дерматомов часто осложняется постгерпетической невралгией. Постгерпетическая невралгия диагностируется, если боль сохраняется более месяца после разрешения сыпи (Gnann, 2002).

Диагностика

При поражении кожи диагноз обычно можно установить по клинической картине и внешнему виду высыпаний. Однако в осложненных случаях, а также при поражении конечностей, диагностика бывает затруднена. При типичной клинической картине дополнительное обследование не требуется. В сомнительных случаях берут материал из язв или везикул, помещают в транспортную среду и быстро отправляют в лабораторию для выделения культуры вируса. Иммунофлюоресцентное окрашивание, по-видимому, более надежный метод диагностики. Энцефалит, вызванный вирусом *varicellater*, можно диагностировать только при исследовании СМЖ методом ПЦР. Опоясывающий лишай с поражением уха (синдром Ханта) следует заподозрить при одностороннем подостром снижении слуха (высыпаний на ушной раковине может не быть). Осмотрите наружный слуховой проход и барабанную перепонку или направьте больного на осмотр к ЛОРу. При нарушении зрения тактика такая же, как при ЦМВ-ретините — как можно скорее направить больного к офтальмологу.

Лечение

Опоясывающий лишай с поражением одного дерматома можно лечить амбулаторно ацикловиром внутрь. Важно начать лечение как можно раньше. Во всех случаях нужна системная терапия, при этом дозы препаратов должны быть выше, чем при лечении простого герпеса. Местное лечение каламиновым лосьоном ускоряет заживление и уменьшает боль. Все манипуляции с больным необходимо проводить в перчатках. Высыпания поначалу содержат большое количество вируса, что делает больного заразным, поэтому невакцинированные лица, которые не болели ветряной оспой, не должны контактировать с больным опоясывающим лишаем.

Для обезболивания назначают анальгетики (новаминсульфон, а лучше трамадол). При осложненном течении инфекции, при поражении нескольких дерматомов, а также при глазной форме опоясывающего лишая ацикловир назначают внутривенно. Опытные патронажные медицинские сестры могут проводить лечение на дому.

Как и при лечении простого герпеса, альтернативой ацикловиру могут служить валацикловир, фамцикловир и бривудин (см. раздел «Герпетическая инфекция»). У ВИЧ-отрицательных па-

циентов при лечении этими препаратами постгерпетическая невралгия развивается значительно реже, чем при лечении ацикловиром (Gnann, 2002). Однако крупных исследований по применению валацикловира, фамцикловира и бривудина у ВИЧ-инфицированных не проводилось, и они не одобрены для лечения пациентов с иммунодефицитом. Они также существенно дороже любых лекарственных форм ацикловира. При мутациях гена тимидинкиназы может возникнуть устойчивость к ацикловиру, однако это происходит редко (Gershon, 2001; Saint-Leger, 2001). При устойчивости к ацикловиру назначают фоскарнет.

Болевой синдром при постгерпетической невралгии с трудом поддается лечению. Карбамазепин и габапентин помогают лишь отчасти. Глюкокортикоиды применять не рекомендуется (Gnann, 2002).

Профилактика

Раньше ВИЧ-инфекция служила противопоказанием к вакцинации против вируса *varicella-zoster*, однако результаты плацебо-контролируемого исследования показали, что применение этой вакцины у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл⁻¹ безопасно и эффективно (Gershon, 2001). Поэтому ВИЧ-инфицированных, у которых нет антител к вирусу *varicella-zoster*, можно вакцинировать. В отдельных случаях ВИЧ-инфицированным, у которых нет антител к вирусу *varicella-zoster* и которые были в контакте с высоко заразным больным опоясывающим лишаем, в рамках постконтактной профилактики можно ввести иммуноглобулин против вируса *varicella-zoster* (2 мг/кг в/в). Длительная первичная профилактика не рекомендуется. Однако при частых рецидивах опоясывающего лишая некоторые дерматологи рекомендуют назначать длительную профилактику низкими дозами противовирусных средств.

Лечение и профилактика инфекций, вызванных вирусом *varicella-zoster* (суточные дозы)

Лечение		Длительность: не менее 7 дней
Препарат выбора	Ацикловир	Ацикловир, 1 табл. 800 мг 5 раз в сутки
Тяжелая форма		Ацикловир, 1 2 ампулы по 500 мг 3 раза в сутки (10 мг/кг 3 раза в сутки) в/в
Препарат резерва	Валацикловир	Валацикловир, 2 табл. по 500 мг 3 раза в сутки
Препарат резерва	Фамцикловир	Фамцикловир, 2 табл. по 250 мг 3 раза в сутки
Препарат резерва	Бривудин	Бривудин, 1 табл. 125 мг 1 раз в сутки
Профилактика		Не рекомендуется

Литература к разделу «Опоясывающий лишай»

- Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. Int J STD AIDS 2001, 12:79-83.
- Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. Herpes 2001, 8:32-6.
- Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002, 347:340-6.
- Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. Clin Infect Dis 1998, 27:1510-3.
- Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with AIDS. Clin Infect Dis 2001, 33:2061-7.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это тяжелое демиелинизирующее заболевание ЦНС. Возбудителем этого заболевания является вирус JC из группы ДНК-содержащих полиомавирусов, который распространен по всему миру. Свое название вирус получил по инициалам больного, от которого он был впервые выделен в 1971 г. (Major, 1992). Вопреки распространенному заблуждению, вирус JC никак не связан с синдромом Крейтцфельда-Якоба. Поскольку доля серопозитивных лиц к этому вирусу среди населения достигает 80%, предполагается возможность латентной персистирующей инфекции. Реактивация вируса и клинически выраженное заболевание развиваются только при нарушении клеточного иммунитета. Таким образом, это чаще всего происходит на фоне ВИЧ-инфекции, однако ПМЛ также развивается при заболеваниях крови или на фоне терапии моноклональными антителами, например, ритуксимабом, натализумабом или эфализумабом (Yousry, 2006; Carson, 2009).

Полагают, что вирус проникает в ЦНС с лейкоцитами и поражает в основном олигодендроциты — клетки, образующие миелиновую оболочку. Разрушение миелиновых оболочек макроскопически проявляется многоочаговой демиелинизацией. В наибольшей степени страдает белое вещество полушарий головного мозга, но возможно также поражение мозжечка и серого вещества. Нередко у больных наблюдается тяжелый иммунодефицит, однако для развития ПМЛ он не обязателен. В отличие от ЦМВ-инфекции и инфекции, вызванной атипичными микобактериями, ПМЛ не всегда служит признаком терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Хотя обычно ПМЛ развивается при количестве лимфоцитов менее 100 мкл^{-1} , она возможна и при количестве лимфоцитов более 200 мкл^{-1} . Снижение заболеваемости ПМЛ в эпоху АРТ не столь заметно, как снижение заболеваемости другими ОИ. После церебрального токсоплазмоза ПМЛ сегодня вторая по значимости ОИ, поражающая нервную систему (Antinori, 2001).

Да наступления эпохи АРТ прогноз у больных ПМЛ был плохим. После появления симптомов медианная величина продолжительности жизни обычно составляла 3–6 мес. Обычно смерть наступала от вторичных осложнений, типичных для лежащих больных. У больных с количеством лимфоцитов более 200 мкл^{-1} прогноз несколько лучше (Berger, 1998). На фоне АРТ болезнь прогрессирует гораздо медленнее, иногда даже возможна полная ремиссия (Albrecht, 1998). Однако благоприятное влияние АРТ на заболеваемость и течение ПМЛ не столь значительно по сравнению с другими ОИ: в испанском исследовании, включавшем 118 больных с ПМЛ, получающих АРТ, только 64% больных были живы спустя 2,2 года после постановки диагноза (Berenguer, 2003). Даже при эффективной АРТ полная ремиссия достигается не всегда. Большинство случаев полной ремиссии достигается при воспалительной ПМЛ, развивающейся на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (Du Pasquier, 2003; Hoffmann, 2003; Tan, 2009).

Клинические проявления

Несмотря на разнообразие симптомов ПМЛ, обусловленное различной локализацией очагов демиелинизации, можно выделить также ряд общих черт клинической картины. Помимо когнитивных нарушений (от легких нарушений концентрации внимания до деменции), для ПМЛ очень характерны очаговые неврологические симптомы. Чаще наблюдаются моно- и гемипарезы, а также нарушения речи и даже зрения. Мы наблюдали нескольких больных, у которых ПМЛ привела к слепоте. Поражение ЦНС поначалу может проявляться отдельными нарушениями координации движений, но состояние быстро ухудшается до тяжелой инвалидности. У некоторых больных развиваются эпилептические припадки. Выпадения чувствительности, лихорадка и головная боль встречаются редко и более характерны для церебрального токсоплазмоза.

Диагностика

При подозрении на ПМЛ необходимо в кратчайшие сроки подтвердить диагноз лучевыми методами диагностики. Однако КТ проводить нецелесообразно, поскольку на компьютерных томограммах головы плохо видны очаги пониженной плотности. МРТ намного более чувстви-

тельна в отношении выявления как числа, так и размеров образований, чем КТ. При МРТ обычно выявляются очаги повышенной интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях и последовательности FLAIR; эти очаги имеют сниженную интенсивность на T1-взвешенных изображениях, как правило, не усиливаются гадолинием и не вызывают масс-эффект. Восстановление иммунитета на фоне АРТ может привести к выраженному воспалительному компоненту с существенным усилением контрастирования (см. «Воспалительный синдром восстановления иммунной системы»). Поражения серого вещества не типичны, поскольку это лейкоэнцефалопатия. Также следует отметить, что очаги почти всегда располагаются асимметрично.

Во многих случаях МРТ позволяет отличить ПМЛ от церебрального токсоплазмоза и лимфомы. Однако классические — обширные, затрагивающие все полушарие — очаги поражения, которые обычно приводятся в учебниках, обнаруживаются не всегда. ПМЛ всегда начинается с маленького очага, поэтому наличие одного или нескольких маленьких очагов, расположенных вдали друг от друга, не позволяют исключить диагноз. ПМЛ может развиваться в любой части головного мозга, типичной локализации нет. Очаги нередко обнаруживаются в теменной и затылочной областях или перивентрикулярно, однако могут обнаруживаться и в мозжечке. Важно, чтобы МР-томограммы обязательно посмотрел специалист по лучевой диагностике (или врач-клиницист), имеющий опыт в диагностике ПМЛ. Но даже в этом случае ПМЛ бывает трудно отличить от инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа (Caserta, 2004), и ВИЧ-лейкоэнцефалопатии (Langford, 2002).

Таким образом, клиническая картина и данные МРТ не позволяют установить точный диагноз. Для уточнения диагноза необходимо выполнить исследование СМЖ. Как правило, если нет сопутствующих инфекций, то в СМЖ отсутствуют признаки неспецифического воспаления, хотя общий уровень белка часто немного повышен. Цитоз обнаруживается редко, и, если он достигает 100/3, диагноз ПМЛ маловероятен. У всех больных нужно исследовать СМЖ на вирус JC. Чувствительность новых методик на основе ПЦР составляет около 80%, а специфичность — более 90%. Образец СМЖ для исследования нужно направить в лабораторию, имеющую опыт выявления вируса JC.

При характерных клинической картине и данных МРТ в сочетании с положительным результатом ПЦР на вирус JC диагноз ПМЛ можно установить с достаточной степенью вероятности. В этих случаях выполнять биопсию головного мозга сегодня не рекомендуется. Тем не менее, отрицательный результат ПЦР не исключает ПМЛ. Уровень вирусной нагрузки JC в СМЖ может колебаться в значительной степени и не коррелировать с распространенностью поражений (Eggers, 1999; Garcia, 2002; Bossolasco, 2005). К сожалению, ПЦР на вирус JC в настоящее время стала менее информативной, поскольку на фоне АРТ концентрация вируса в СМЖ у многих пациентов очень низкая или даже неопределимая (Bossolasco, 2005). Некоторым больным может потребоваться проведение стереотаксической биопсии головного мозга.

Лечение

Специфического лечения ПМЛ не существует. Попытки применения фоскарнета, интерферона, иммуностимуляторов и глюкокортикостероидов приносили крайне скромный эффект, поэтому от этих препаратов отказались. После того, как были получены крайне неудовлетворительные результаты применения цитарабина (цитозина арабинозида) в рандомизированном исследовании, он тоже больше не рекомендуется для лечения ПМЛ (Hall, 1998). Сегодня надежды возлагаются на два новых препарата — цидофовир и камптотецин. Однако есть опасения, что эти препараты постигнет та же судьба. Камптотецин — алкалоидный цитостатик, который ингибирует топоизомеразу I — ядерный фермент, который необходим для синтеза ДНК и, следовательно, для репликации вируса JC (O'Reilly, 1997). Пока данных о применении этого препарата недостаточно (Vollmer-Haase, 1997; Royal, 2003).

Что же касается цидофовира, то в небольших, в основном неконтролируемых исследованиях, проведенных на сегодняшний день, этот препарат улучшал состояние только у некоторых пациентов (De Luca, 2001; Gasnault, 2001; Herrero-Romero, 2001; Marra, 2002; Wyen, 2004). По результатам анализа данных 370 пациентов, участвовавших в разных исследованиях, пользу от его

применения доказать не удалось (De Luca, 2008). Наш собственный опыт применения этого препарата в целом был неудачным, а при ретроспективном анализе 35 случаев оказалось, что прогноз у пациентов, получавших цидофовир, даже ухудшался. Однако такое ухудшение прогноза могло быть связано с тем, что цидофовир в основном применялся при прогрессирующем течении заболевания, когда пациенты и врачи просто «хватались за соломинку» (Wu, 2004). Кроме того, существует мнение, что применение цидофовира при ПМЛ ничем не оправдано.

В последние годы для лечения ПМЛ были предложены ингибиторы 5-НТ2а-рецепторов и/или блокаторы серотониновых рецепторов. Установлено, что вирус JC использует серотонинергический рецептор 5-НТ2а для проникновения в клетки глии человека (Elphick, 2004); поэтому блокада этих рецепторов может оказаться эффективной в лечении ПМЛ. Исследования отдельных случаев (case studies) для некоторых препаратов, в том числе рисперидона и мirtазапина, которые блокируют серотонинергические рецепторы, уже проводятся (Verma, 2007; Focosi, 2007+2008; Cettomai, 2009). Однако контролируемых исследований нет.

В настоящее время абсолютный приоритет в лечении ПМЛ имеет оптимизация АРТ. В 1998 г. было установлено, что АРТ значительно улучшает прогноз (Albrecht, 1998). Данные других исследователей подтвердили это наблюдение (Clifford, 1999; Dworkin, 1999; Gasnault, 1999+2008; Tantisigawat, 1999; Berenguer, 2003). Поскольку в экспериментах *in vitro* был продемонстрирован синергизм между ВИЧ и вирусом JC, необходимо добиваться максимального подавления вирусной нагрузки. Сегодня АРТ нередко остается единственным шансом для больных несмотря на то, что описаны случаи прогрессирования ПМЛ даже на фоне эффективной антиретровирусной терапии. Также получены некоторые доказательства того, что применение проникающих в ЦНС антиретровирусных препаратов (зидовудина, эмтрицитабина, абакавира, невирапина и лопинавира/г) улучшает выживаемость больных ПМЛ (Gasnault, 2008).

Лечение и профилактика ПМЛ

Лечение		
Метод выбора	АРТ	Главная цель — максимальное подавление вирусной нагрузки и восстановление иммунной системы. Назначать антиретровирусные препараты, проникающие в ЦНС (зидовудин, эмтрицитабин, абакавир, невирапин и лопинавир/г)
Экспериментальное		Только в рамках клинических исследований (рисперидон? мirtазапин?)
Профилактика		Отсутствует

Профилактика

Профилактики не существует. Предотвратить заражение вирусом также невозможно.

Литература к разделу «Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия»

- Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. HAART significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998, 12:1149-1154.
- Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001, 7:323-8.
- Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 1047-52.
- Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, et al. Predictive factors for prolonged survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1998, 44:341-9.
- Bossolasco S, Calori G, Moretti F, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis* 2005, 40:738-44.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. *Blood* 2009 Mar 5.
- Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep* 2004, 6: 316-321.
- Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009, 66:255-8.
- Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999, 52:623-5.
- De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008, 22:1759-67.
- Du Pasquier RA, Korálnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1:25-31.

- Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of HIV-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis* 1999, 180:621-5.
- Eggers C, Stellbrink HJ, Buhek T, Dorries K. Quantification of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated PML - a longitudinal study. *J Infect Dis* 1999, 180:1690-4.
- Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004;306:1380-3.
- Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009, 199:77-83.
- Falcó V, Olmo M, del Sav SZ, et al. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J AIDS* 2008, 49:26-31.
- Focosi D, Kast RE, Maggi F, Ceccherini-Nelli L, Petrini M. Risperidone-induced reduction in JC virusuria as a surrogate marker for efficacy against progressive multifocal leukoencephalopathy and hemorrhagic cystitis. *J Clin Virol* 2007; 39:63-4.
- Focosi D, Kast RE, Maggi F, et al. 5-HT_{2a} inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: old drugs for an old disease. *J Infect Dis* 2008, 197:328.
- García De Viedma D, Díaz Infantes M, Miralles P, et al. JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1568-75.
- Gasnault J, Lanoy E, Bentata M, et al. Intracerebral penetrating ART are more efficient on survival of HIV+ patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Abstract 385, 15th CROI 2008, Boston.
- Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related PML on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 1999, 5:421-9.
- Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1998, 338:1345-51.
- Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1142-4.
- Khanna N, Wolbers M, Mueller NJ, et al. JCV-specific immune responses in hiv-1 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol* 2009 Feb 11. [Epub ahead of print]
- Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16:1019-29.
- Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 1992, 5:49-73.
- Marzocchetti A, Sanguinetti M, Giambenedetto SD, et al. Characterization of JC virus in cerebrospinal fluid from HIV-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: insights into viral pathogenesis and disease prognosis. *J Neurovirol* 2007;13:338-46.
- O'Reilly S. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1997, 350:291.
- Royal W 3rd, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003; 9:411-9.
- Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009 Jan 7.
- Tantisriwat W, Tebas P, Clifford DB, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving HAART. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1152-4.
- Verma S, Cikurel K, Koralknik IJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007;196:709-11.
- Vollmer-Haase J, Young P, Ringelstein EB. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1997, 349:1366.
- Wyen C, Hoffmann C, Schmeier N, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on highly active antiretroviral therapy: survival and risk factors of death. *J AIDS* 2004, 37:1263-1268.
- Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006, 354:924-33.

Бактериальная пневмония

Бактериальная пневмония развивается даже при относительно хорошем иммунном статусе (количестве лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹). Заболеваемость бактериальной пневмонией не так тесно зависит от степени иммунодефицита, как заболеваемость другими ОИ, поэтому с появлением АРТ она снизилась не столь значительно. Диагностическим критерием СПИДа является только рецидивирующая (2 и более эпизодов за последние 12 месяцев) острая бактериальная пневмония, подтвержденная рентгенологически и микробиологически (возбудитель выделен в посевах). Как и у ВИЧ-отрицательных больных, следует отличать больничную пневмонию от внебольничной. При сборе анамнеза очень важно выяснять, куда выезжал больной за последнее время, особенно при внебольничной пневмонии.

Самые частые возбудители внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных — пневмококки и *Haemophilus influenzae*. Важно исключить также инфекцию *Mycoplasma* spp., особенно у молодых больных, а также инфекции, вызванные *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. В редких случаях возбудителем пневмонии бывает *Legionella* spp.

Потребители инъекционных наркотиков болеют внебольничной пневмонией гораздо чаще, чем другие группы населения. Дополнительными факторами риска служат сопутствующие заболевания, злоупотребление алкоголем и активное курение (Grau, 2005). В рандомизированном исследовании SMART в группе пациентов, которые получали антиретровирусную терапию эпизодически, значительно чаще развивались пневмонии, чем у пациентов, которые получали АРТ непрерывно (Gordin, 2008). Кроме того, в исследовании SMART также было подтверждено, что курение сигарет является одним из основных факторов риска развития пневмоний. У куривших пациентов риск развития пневмонии был выше на 80%, чем у пациентов, которые никогда не курили.

Больничную пневмонию часто вызывают больничные штаммы микроорганизмов (*Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). В этих случаях лечение зависит от местных особенностей лекарственной устойчивости возбудителей и опыта ведения таких больных (Gant, 2000; Vogel, 2000; Franzetti, 2006).

Клинические проявления и диагностика

Для пневмонии характерно острое начало с появлением высокой лихорадки и кашля с мокротой. При сопутствующем плеврите возможна боль при дыхании, истинная одышка бывает редко. Данные аускультации легких почти всегда позволяют отличить бактериальную пневмонию от пневмоцистной. Если выслушиваются патологические дыхательные шумы, пневмоцистная пневмония маловероятна. Диагноз подтверждают с помощью рентгенографии грудной клетки. Белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок) обычно повышены, активность ЛДГ, как правило, в норме. Очень важно еще до начала лечения взять несколько проб крови для посева при температуре тела более 38,5 С. Посев мокроты — простой способ, позволяющий выявить возбудителя пневмонии примерно в половине случаев, однако необходимость его применения у всех больных с пневмонией сомнительна (Cordero, 2002).

Лечение

Тактика лечения

Лечение бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных не отличается от лечения пневмонии у ВИЧ-отрицательных пациентов. Всегда начинают с эмпирической терапии, не дожидаясь результатов посева мокроты и крови. Пневмонию у ВИЧ-инфицированных пациентов во многих случаях можно лечить амбулаторно. Больных с иммунодефицитом, высокой лихорадкой (более 39,5 С), признаками органной недостаточности, нарушениями со стороны ЦНС (спутанностью сознания) и изменениями жизненно важных показателей (тахипноэ, тахикардия, артериальная гипотония), а также больных, плохо соблюдающих назначения, и пожилых (старше 65 лет) нужно сразу госпитализировать.

Большое значение имеет введение жидкости. Если больной находится на амбулаторном лечении, он должен выпивать не менее 2 литров жидкости в сутки. Польза от применения отхаркивающих средств, муколитиков (ацетилцистеина) и средств от кашля не доказана. При адекватном лечении улучшение наступает через 48–72 часа. Если у пациентов, особенно с тяжелым иммунодефицитом, сохраняется лихорадка, необходимо пересмотреть схему лечения самое позднее через 72 часа. Необходимо отметить, что рекомендованные схемы первого ряда для лечения пневмонии неэффективны против *Pseudomonas aeruginosa*.

Препараты

Для амбулаторного лечения можно использовать разные препараты. В зависимости от местных особенностей лекарственной устойчивости пневмококков и *Haemophilus influenzae* можно использовать даже пенициллин. Необходимо помнить, что у ВИЧ-инфицированных часто развивается лекарственная аллергия.

Эмпирическое лечение и профилактика внебольничной бактериальной пневмонии (суточные дозы) (стоимость препаратов может существенно различаться!)

Амбулаторное лечение		Длительность: 7–10 дней
Легкое течение	Амоксициллин +клавулановая кислота	1 табл. 875/125 мг 3 раза в сутки
Легкое течение	Кларитромицин	1 табл. 500 мг 2 раза в сутки
Легкое течение	Рокситромицин	1 табл. 300 мг 1 раз в сутки
Легкое течение	Цефуроксим	1 табл. 500 мг 2 раза в сутки
Легкое течение	Цефподоксим	1 табл. 200 мг 2 раза в сутки
Стационарное лечение		
Тяжелое течение	Пиперациллин (+ тазобактам) + макролид	Тазобак®, 1 флакон 4,5 г в/в 3 раза в сутки плюс рокситромицин, 1 табл. 300 мг 1 раз в сутки или кларитромицин 1 табл. 500 мг 2 раза в сутки
Тяжелое течение	Цефтриаксон + макролид	Цефтриаксон, 1 инфузия 2 г 1 раз в сутки в/в плюс рокситромицин, 1 табл. 300 мг 1 раз в сутки или кларитромицин 1 табл. 500 мг 2 раза в сутки
Тяжелое течение	Цефуроксим + макролид	Цефуроксим, 1 инфузия 1,5 г 3 раза в сутки в/в плюс рокситромицин, 1 табл. 300 мг 1 раз в сутки или кларитромицин 1 табл. 500 мг 2 раза в сутки
Профилактика	Пневмококковая вакцина (полисахаридная)	Пневмовак 23™ готовые шприцы, в/м

Аминопенициллины обладают активностью против *Haemophilus influenzae* и ряда грамотрицательных микроорганизмов. Однако в комбинации с клавулановой кислотой (ингибитором бета-лактамаз) они нередко вызывают более выраженные побочные эффекты со стороны ЖКТ.

Новые цефалоспорины обладают расширенным спектром действия, включая грамотрицательные бактерии, и в то же время активны против пневмококков и *Haemophilus influenzae*. Однако они относительно дорогостоящие.

Макролиды активны против атипичных бактерий, включая микоплазмы, хламидии и легионеллы, однако доля устойчивых к ним пневмококков растет (14% в Германии). Кроме того, встречаются устойчивые к макролидам штаммы *Haemophilus spp.*

В отношении фторхинолонов следует отметить, что ципрофлоксацин не активен или слабо активен против многих важных возбудителей пневмонии, поэтому назначать следует только новые фторхинолоны. Однако в 2009 году европейские врачи получили письменные уведомления о зарегистрированных случаях развития фульминантного гепатита, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза на фоне приема моксифлоксацина. Эти побочные эффекты следует учитывать при оценке соотношения риска и пользы от применения моксифлоксацина при выборе препарата для лечения пневмонии.

У госпитализированных больных лечение начинают с в/в введения антибиотиков. Рекомендуется назначать комбинированную терапию не менее чем двумя препаратами.

После выявления возбудителя в посевах терапию меняют, назначая уже целенаправленно наиболее эффективные антибиотики, но при этом очень важно, особенно при лечении больничной пневмонии, учитывать распространенность лекарственной устойчивости среди данного вида возбудителя и рекомендации больничного микробиолога.

Профилактика

Вакцина Пневмовакс® обеспечивает эффективную защиту от пневмококковой пневмонии. Этой вакциной нужно иммунизировать всех ВИЧ-инфицированных с количеством лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹. Однако новые данные свидетельствуют о том, что вакцина Пневмовакс® обеспечивает надежную защиту от пневмококковой пневмонии независимо от количества лимфоцитов CD4 (Pecaranda, 2007).

Литература к разделу «Бактериальная пневмония»

- Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, 21:362-7.
- Franzetti F, Grassini A, Piazza M, et al. Nosocomial bacterial pneumonia in HIV-infected patients: risk factors for adverse outcome and implications for rational empiric antibiotic therapy. *Infection* 2006;34:9-16.
- Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2000, 6:226-33.
- Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:630-6.
- Grau I, Pallares R, Tubau F, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1533-40.
- Penaranda M, Falco V, Payeras A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;45.
- Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS* 2002, 16:85-95.
- Vogel F, Worth H, Adam D, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.v. und der Deutschen Atemwegsliga. *Chemotherapie Journal* 2000, 1:3-23 Komplett im

Криптоспоридиоз

Криптоспоридиоз — паразитарное кишечное заболевание с фекально-оральным путем передачи. Основным возбудителем — простейшее *Cryptosporidium parvum* (выделяют два генотипа; генотип 1 сейчас также известен как *C. hominis*). Криптоспоридиоз может развиваться как при иммунодефиците, так и при нормальном иммунитете (обзор: Chen, 2002). Впервые криптоспоридии были описаны в 1976 году. На сегодняшний день эти внутриклеточные паразиты считаются одними из самых важных и самых частых возбудителей диареи во всем мире. Основные источники инфекции — животные, зараженная вода и пища. Инкубационный период составляет около 10 дней. У лиц с нормальным иммунитетом и ВИЧ-инфицированных с количеством лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ диарея проходит через несколько дней, а у больных СПИДом нередко становится хронической. При тяжелом иммунодефиците (количество лимфоцитов CD4 менее 50 мкл⁻¹) диарея может угрожать жизни пациента вследствие потери воды и электролитов (Colford, 1996). СПИД-индикаторным заболеванием является только хронический криптоспоридиоз.

Клинические проявления

Типичная для криптоспоридиоза водянистая диарея может быть настолько тяжелой, что больной может даже умереть от обезвоживания и потери электролитов. Нередко частота стула достигает 20 раз в сутки. Часто бывают тенезмы, тошнота и рвота. Лихорадки обычно нет. В некоторых случаях развивается инфекция желчных путей и повышается активность печеночных ферментов. Возможен панкреатит.

Диагностика

Отправляя в лабораторию образец кала на исследование, необходимо обязательно указать в сопроводительном листе предполагаемый диагноз, поскольку криптоспоридии нередко остаются незамеченными. Для лаборатории с опытом проведения таких анализов обычно бывает достаточно одного образца кала для выявления возбудителя. Исследования на антитела и другие диагностические тесты бесполезны. Дифференциальный диагноз включает все остальные кишечные инфекции, вызывающие диарею.

Лечение

Специфического лечения пока нет. При хорошем иммунитете диарея проходит самостоятельно, поэтому при иммунодефиците показана АРТ — нередко на ее фоне происходит излечение от криптоспоридиоза (Carr, 1998; Miao, 2000). Для улучшения всасывания антиретровирусных средств рекомендуется симптоматическое лечение лоперамидом и/или настойкой опия, при этом рекомендуется вести строгий учет рецептов, чтобы пациент не мог превысить максимально допустимую дозу. При их неэффективности можно назначить другие антидиарейные средства, возможно, даже октреотид (сандостатин). Крайне важно обеспечить возмещение потерь жидкости, при необходимости проводят инфузионную терапию.

В недавнем сделанном обзоре публикаций было подтверждено отсутствие доказательств эффективности каких-либо препаратов для лечения криптоспоридиоза (Abubakar, 2007). Сообщалось о хороших результатах применения противопаразитарного препарата нитазоксанида у отдельных пациентов (Cryptaz® или Alinia®). Эффективность нитазоксанида была доказана в небольшом рандомизированном исследовании. Возможно, это первый препарат, эффективный при криптоспоридиозе (Rossignol, 2001). В проведенном в Мексике пилотном исследовании ответ на лечение нитазоксанидом наблюдался примерно у двух третей пациентов (Rossignol, 1998). Однако в африканском исследовании у детей с криптоспоридиозом нитазоксанид был эффективен только у ВИЧ-отрицательных, но не у ВИЧ-положительных детей (Amadi, 2002). В США FDA, сочтя имеющиеся данные недостаточными, одобрило применение нитазоксанида только у детей младше 11 лет, у которых нет иммунодефицита. Нитазоксанид не одобрен для применения у больных СПИДом.

Возможно, в ближайшем будущем появится альтернативный препарат — рифаксимин (Нормикс® 400 мг). Это новый не всасывающийся ЖКТ антибиотик, который уже одобрен к применению в США и нескольких европейских странах как противодиарейное средство. Первые результаты его применения при криптоспориidioзе очень многообещающими (Kokkoutou, 2005).

Если восстановления иммунитета не происходит, а оплачивать нитазоксанид страховая компания отказывается, выбор препаратов крайне мал. Один из них — паромоцилин. Этот не всасывающийся в ЖКТ антибиотик из группы аминогликозидов выпускается в виде порошка и таблеток и широко применяется, поскольку небольшое неконтролируемое исследование подтвердило его эффективность (White, 2001). Однако в двойном слепом контролируемом исследовании паромоцилин не имел преимуществ по сравнению с плацебо (Hewitt, 2000). Возможно, препарат будет эффективен в комбинации с азитромицином (Smith, 1998).

Лечение и профилактика криптоспориidioза (суточные дозы)

Лечение		
Симптоматическое	Лоперамид + настойка опия	Лоперамид, 1 капсула 2 мг 2–6 раз в сутки или раствор лоперамида 10 мл (10 мл = 2 мг) 2–6 раз в сутки и/или настойка опия 1% = 5–15 капель 4 раза в сутки
Симптоматическое	Октреотид	Раствор для инъекций, 1 ампула 50 мкг п/к 2–3 раза в сутки (медленно повышать дозу)
Этиотропное (попытка)	Нитазоксанид	Нитазоксанид, 1 табл. 500 мг 2 раза в сутки
Этиотропное (попытка)	Рифаксимин	Рифаксимин, 2 табл. по 200 мг 2 раза в сутки
Профилактика		Не пить сырую воду

Профилактика

Общепринятых мер профилактики нет, однако при ретроспективном анализе был выявлен защитный эффект рифабутина и кларитромицина (Holmberg, 1998). В беседах с пациентами необходимо постоянно подчеркивать важность соблюдения гигиены и недопустимость употребления некипяченой воды, по крайней мере, в странах с ограниченным доступом к чистой питьевой воде. Следует избегать контакта с фекалиями человека и животных. Часто мы наблюдали случаи заражения в летние месяцы, нередко после купания в озерах или реках. Криптоспориидии устойчивы к большинству дезинфицирующих средств. В больницах и других медицинских учреждениях достаточно соблюдать обычные гигиенические требования, например, ношение перчаток. Больных не нужно изолировать, однако их нельзя размещать в палаты, в которых находятся пациенты с выраженным иммунодефицитом.

Литература к разделу «Криптоспоридиоз»

- Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immuno-compromised individuals: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:387-93.
- Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360:1375-1380.
- Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 351:256-61.
- Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346: 1723-31.
- Colford JM Jr, Tager IB, Hirozawa AM, et al. Cryptosporidiosis among patients infected with HIV. Factors related to symptomatic infection and survival. *Am J Epidemiol* 1996, 144:807-16.
- Gathe JC Jr, Mayberry C, Clemmons J, Nemecek J. Resolution of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. *J AIDS* 2008, 48:363-4.
- Griffiths JK. Treatment for AIDS-associated cryptosporidiosis. *J Infect Dis* 1998, 178:915-6.
- Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: No more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced HIV infection. *Clin Inf Dis* 2000, 31:1084-92.
- Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. *JAMA* 1998, 279:384-6.
- Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000, 25: 124-9.
- Rosignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001, 184:103-6.
- Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC Jr. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998, 178:900-3.
- White AC, Cron SG, Chappell CL. Paromomycin in cryptosporidiosis. *Clin Inf Dis* 2001, 32:1516-7.

Криптококкоз

Грибковая инфекция, вызываемая *Cryptococcus neoformans*, относится к СПИД-индикаторным заболеваниям. В Европе криптококкоз встречается редко, в США и, особенно, в Юго-Восточной Азии — гораздо чаще. Это одно из наиболее тяжелых СПИД-индикаторных заболеваний во всем мире. Криптококки содержатся в помете птиц, который служит важным резервуаром инфекции. Полагают, что заражение происходит при вдыхании возбудителя. У лиц с нормальным иммунитетом легочная инфекция может протекать бессимптомно, а у ВИЧ-инфицированных почти всегда переходит в диссеминированную форму. Помимо легких, после гематогенного распространения инфекции чаще всего происходит поражение ЦНС, поэтому неврологическое исследование нужно проводить каждому пациенту с подозрением на криптококкоз. В некоторых случаях развиваются изолированные поражения кожи и лимфаденит. Поражение мочеполовой системы, ЖКТ и других внутренних органов встречается редко.

Криптококкоз почти всегда развивается у больных с тяжелым иммунодефицитом. Из 114 случаев 87% развились при числе лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹ (медианное значение 30 мкл⁻¹) (Weitzel, 1999). Без лечения криптококкоз приводит к смерти. Лечение занимает много времени, сопряжено с трудностями и должно проводиться только в стационаре. До наступления эпохи ВААРТ рецидивы были частым явлением и наблюдались не менее чем у 15% пациентов. Кроме того, достаточно часто криптококкоз развивается на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. За последние годы прогноз при этом заболевании намного улучшился. По данным одного французского исследования, смертность от криптококкоза в 1996–2000 годах составляла 15,3 на 100 пациенто-лет, в то время как до наступления эпохи ВААРТ она составляла 63,8%. Однако показатели ранней смертности от криптококкоза остались прежними даже с появлением АРТ (Lortholary, 2006).

Клинические проявления

Чаще всего инфекция проявляется поражением ЦНС — энцефалитом (около 80% случаев). Основные жалобы — головная боль, лихорадка и спутанность сознания, которые быстро нарастают в течение нескольких дней. Возможны нарушения походки, нарушения слуха или зрения, а также парезы, особенно черепных нервов. При парезах черепных нервов почти всегда бывает повышено внутричерепное давление. Однако менингеальные симптомы обычно отсутствуют. При синдроме восстановления иммунитета клиническая картина обычно бывает атипичной, нередко развиваются обширные абсцессы (Manfredi, 1999).

Поражение легких проявляется атипичной пневмонией с сухим кашлем и болью в груди. Поражения кожи поначалу могут напоминать контактный моллюск, позднее сливаются в большие изъязвляющиеся образования.

Диагностика

Криптококкоз — угрожающее жизни заболевание; по данным крупных исследований, оно приводит к смерти больного в 6–25% (Saag, 2000), поэтому нельзя терять время при проведении диагностики. При подозрении на криптококкоз (например, при выявлении криптококкового антигена) нужно быстро провести обследование легких (КТ высокого разрешения) и, особенно, ЦНС (МРТ).

Рентгенография легких обычно малоинформативна, поэтому, если заподозрено поражение легких, необходимо сделать КТ с высоким разрешением. Изменения на рентгенограмме могут быть самыми разными: от диффузных мелких очагов наподобие туберкулеза до четко отграниченных инфильтратов, напоминающих бронхопневмонию. Возможны каверны и бронхоэктазы. Поэтому при обнаружении изменений в легких необходимо приложить все усилия, чтобы установить возбудителя (бронхоальвеолярный лаваж).

При наличии неврологической симптоматики нужно выполнить МРТ головы. В отличие от токсоплазмоза и лимфомы ЦНС изменения могут быть не такими выраженными; одиночные или множественные объемные образования (криптококкомы) выявляются очень редко. Однако внутричерепное давление часто бывает повышенным (необходимо провести осмотр глазного

дна на предмет отека диска зрительного нерва).

Наибольшее значение при криптококкозе имеет исследование СМЖ (люмбальную пункцию проводят только после осмотра глазного дна и (или) МРТ). Почти всегда криптококки обнаруживаются в мазке СМЖ, окрашенной тушью. Для исключения поражения ЦНС исследование СМЖ нужно проводить всем больным криптококкозом, даже если у них нет неврологических симптомов. Кроме того, всем больным нужно проводить исследование крови на криптококковый антиген; титр $> 1:8$ является хорошим диагностическим показателем. Посевы крови также часто бывают положительными. При поражении кожи диагноз обычно ставится с помощью биопсии.

Лечение

При поражении ЦНС необходимо незамедлительно назначить комбинацию противогрибковых средств для индукционной фазы терапии с последующим переходом на поддерживающую терапию флуконазолом (Saag, 2000). Как недавно показали результаты двух рандомизированных исследований, проведенных в Африке, монотерапия флуконазолом недостаточно эффективна. В ходе этих исследований смертность от криптококкового менингита была недопустимо высокой. В течение первых нескольких недель умерло 54–59% пациентов (Longley, 2008; Makadze, 2009).

Применение комбинации противогрибковых препаратов позволяет избежать развития лекарственной устойчивости и сократить лечение до 4–6 недель. Четких рекомендаций по выбору противогрибковых средств не существует. В Германии для лечения криптококкового менингита обычно назначают три препарата: амфотерицин В, флуцитозин и флуконазол. Применение комбинации из трех препаратов приводит к полной ремиссии менингита почти в 80% случаев (Weitzel, 1999), что немного выше, чем в США, где применяют только два препарата — амфотерицин В и флуцитозин (van der Horst, 1997).

Однако последние полученные данные поставили под сомнение преимущества трехкомпонентной схемы. В небольшом рандомизированном исследовании, включавшем 64 пациентов из Таиланда, при использовании амфотерицина В и флуцитозина результаты лечения (оцениваемые по исчезновению криптококка из СМЖ) были наилучшими (Brouwer, 2004); По эффективности эта схема превосходила даже трехкомпонентную схему, а также комбинацию амфотерицина В с флуконазолом. Возможно, амфотерицин В в повышенной дозе 1 мг/кг способствует более быстрой элиминации возбудителя, чем амфотерицин В в стандартной дозе (Vicanic, 2008).

Однако, по причине токсичности флуцитозина (который во многих странах доступен только в форме для в/в введения), в настоящее время отдается предпочтение амфотерицину В и флуконазолу. У больных, которые ранее не получали антиретровирусных препаратов, во время индукционной фазы лечения, как правило, начинают АРТ. У таких пациентов следует с крайней осторожностью назначать тенофовир, поскольку сообщалось о случае развития почечной недостаточности, потребовавшей проведения диализа, у пациента, получавшего тенофовир и амфотерицин В. В связи с тем, что начало АРТ сопровождается высоким риском развития ВСВИС, пока нет единого мнения о том, когда лучше начинать АРТ. В исследовании ACTG 5164 ранее начало АРТ принесло ощутимую пользу небольшой группе тяжелобольных пациентов в Африке (Zolopa, 2008); однако, среди пациентов, начинавших АРТ сразу после установления диагноза, смертность была выше (Makadze, 2009).

Липосомальный амфотерицин В не только менее токсичен, но и немного эффективнее, чем обычный амфотерицин В (Leenders, 1997; Hamill, 1999). Однако даже схемы с липосомальным амфотерицином В токсичны, поэтому ежедневно нужно определять показатели функции почек и печени, уровни электролитов и показатели клинического анализа крови. Флуконазол следует вводить внутривенно, особенно больным со спутанностью сознания.

При изолированном поражении легких (при отрицательном результате исследования СМЖ на криптококк) или других органов индукционная терапия проводится только амфотерицином В и флуконазолом (без флуцитозина) в течение двух недель (а не четырех). При выявлении криптококкового антигена без симптомов поражения ЦНС, легких или других органов, назначается

только флуконазол.

Эффективность лечения оценивают по клиническому состоянию больного и результатам повторных исследований СМЖ (люмбальных пункций). Через 2 недели лечения возбудитель исчезает из СМЖ примерно у 60% больных (Saag, 2000). После исчезновения возбудителя из СМЖ можно переходить на поддерживающую терапию, но не раньше, чем через 4 недели индукционной терапии. При повышении внутричерепного давления некоторым больным требуются лечебные люмбальные пункции (Graybill, 2000). Глюкокортикостероиды неэффективны (Saag, 2000).

Профилактика

Предотвратить заражение криптококками практически невозможно. Первичная медикаментозная профилактика криптококкоза не рекомендуется, поскольку было установлено, что продолжительность жизни она не увеличивает даже в эндемичных странах, например в Таиланде (McKinsey, 1999; Charialertsak, 2002). Для поддерживающей терапии и вторичной профилактики используют флуконазол. Он значительно эффективнее итраконазола: в очень крупном рандомизированном исследовании частота рецидивов у получавших флуконазол была всего 4%, а у получавших итраконазол — 23%; из-за такой очевидной разницы исследование было прекращено досрочно (Saag, 1999). При достаточном восстановлении иммунитета (количество лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ и вирусная нагрузка ниже порога определения в течение 3–6 мес) флуконазол можно отменить (Aberg, 2002; Kirk, 2002; Vibhagool, 2003; Mussini, 2004) при условии, что длительность поддерживающей терапии составила не менее 6 месяцев. Перед отменой поддерживающей терапии рекомендуется провести исследование на криптококковый антиген (Mussini, 2004). Если результат окажется положительным, профилактику следует продолжить из-за высокого риска рецидива, особенно у пациентов с высокими титрами антигена (Lortholary, 2006).

Лечение и профилактика криптококкоза

(суточные дозы, если не указано иное), подробнее см. часть 5 «Лекарственные препараты»

Индукционная терапия		Длительность: не менее 6 недель
Схема выбора	Амфотерицин В + флуконазол + флуцитозин *	Амфотерицин В, 0,5–0,75 мг/кг 1 раз в сутки или липосомальный амфотерицин В, 3 мг/кг 1 раз в сутки (изготавливается в аптеке) плюс флуконазол, 1 флакон 200 мг в/в 2 раза в сутки или флуконазол, 1 капсула 200 мг 2 раза в сутки плюс Флуцитозин, 1 флакон 250 мл (2,5 г) в/в 4 раза в сутки (= 100–150 мг/кг разделить на 4 приема)
Поддерживающая терапия		Можно отменить, если количество лимфоцитов CD4 >200 мкл ⁻¹ > 3–6 мес
Препарат выбора	Флуконазол	Флуконазол, 1–2 капсулы по 200 мг 1 раз в сутки
Препарат резерва	Итраконазол	Итраконазол, 2 капсулы по 100 мг 2 раза в сутки
Первичная профилактика		Не рекомендуется

* **Примечание:** Мы обычно не назначаем флуцитозин. Вместо этого мы начинаем АРТ во время индукционной фазы терапии криптококкоза, поскольку практически все больные криптококкозом раньше не получали АРТ.

Литература к разделу «Криптококкоз»

- Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with AIDS, following immunologic response to ART. *J Infect Dis* 2002, 185:1179-82.
- Bicanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2008, 47:123-30.
- Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1764-7.
- Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002, 34:277-84.
- Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
- Hamill RJ, Sobel J, El-Sadr W, et al. Randomized double blind trial of Ambisome and amphotericin B in acute cryptococcal meningitis in AIDS patients. 39th ICAAC 1999, San Francisco; Abstract 1161.
- Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002, 137:239-50.
- Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997, 11:1463-71.
- Longley N, Muzoora C, Taseera K, et al. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1556-61.
- Lortholary O, Poizat G, Zeller V, et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2006, 20:2183-91.
- Makadzange A, Ndhlovu C, Tkarinda C, et al. Early vs delayed ART in the treatment of cryptococcal meningitis in Africa. 36cLB, 16th CROI 2009, Montréal.
- Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. *Mycopathologia* 1999, 148:73-8.
- McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1999, 28:1049-56.
- Mussini C, Pezzotti P, Miro JM, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with HAART: an international observational study. *Clin Infect Dis* 2004, 38:565-71.
- Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999, 28:291-6.
- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000, 30:710-8.
- van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the AIDS. *N Engl J Med* 1997, 337:15-21.
- Vibhagool A, Sungkanuparph S, Mootsikapun P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients treated with HAART: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 2003, 36:1329-31.
- Weitzel A, Arasteh K, Mertenskötter T, et al. Kryptokokkosen bei HIV-positiven Patienten in Deutschland – eine Auswertung 24 deutscher Zentren. In: Brockmeyer NH et al. HIV-Infekt, Springer-Verlag; 1999.
- Zolopa A, Andersen J, Komarow L, et al. Immediate vs deferred ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infection: final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164. 15th CROI 2008, Boston.

Сальмонеллезный сепсис

Сальмонеллез, возбудителями которого служат различные виды сальмонелл, кроме *Salmonella typhi* и *paratyphi*, у лиц с нормальным иммунитетом обычно протекает в виде гастроэнтерита, а у больных с иммунодефицитом — в виде тяжелой септицемии (Jacobs, 1985). В Центральной Европе сальмонеллезная септицемия у ВИЧ-инфицированных встречается редко (менее чем у 1% больных СПИДом). В швейцарском когортном исследовании, включавшем 9000 больных СПИДом, за 9 лет рецидивирующий сальмонеллез наблюдался только у 22 больных (Burkhardt, 1999). В Южной Европе и Африке сальмонеллез встречается чаще. Основным источником инфекции — инфицированная пища, особенно блюда из птицы, при этом в зараженных продуктах сальмонеллы могут сохраняться длительное время. Рецидивы возникают часто. Помимо септицемии были описаны также атипичные формы: сальмонеллезный остеомиелит, эмпиема плевры, абсцессы легких, пиелонефрит и менингит (Albrecht, 1992; Nadelman, 1985). Рецидивирующая сальмонеллезная септицемия отнесена к СПИД-индикаторным заболеваниям. Заболеваемость рецидивирующей септицемией существенно снизилась после появления АРТ (Hung, 2007).

Клинические проявления и диагностика

Состояние больных обычно тяжелое. Характерны озноб и высокая лихорадка. Если лечение не начинается своевременно, возникает угроза септического шока. Диареи может не быть.

При посевах крови обычно выделяют штаммы сальмонелл, вызывающие энтерит, в том числе *Salmonella enteritidis* и *Salmonella typhimurium*. Возбудители брюшного тифа и паратифа (*Salmonella typhi* и *paratyphi*) обнаруживаются крайне редко.

Лечение

Препаратом выбора служит ципрофлоксацин (Jacobson, 1989). Несмотря на хорошую биодоступность препарата при приеме внутрь, предпочтительнее вводить препарат внутривенно. В исследовании, проведенном в Тайване, наблюдалось увеличение частоты резистентности к фторхинолонам среди штаммов сальмонелл, выделенных от ВИЧ-инфицированных (Hung, 2007). Также сообщалось о повышении частоты резистентных штаммов сальмонелл до 30% на других территориях. В этих случаях доказана эффективность цефалоспоринов (цефотаксима или цефтриаксона).

Обычно достаточно недельного курса ципрофлоксацина или цефтриаксона. Поддерживающую терапию нужно продолжать в течение 6–8 месяцев и не прекращать слишком рано (Hung, 2001). Тем не менее, в пожизненной вторичной профилактике, которая предлагалась раньше (Nelson, 1992), на сегодняшний день, по-видимому, необходимости нет.

Лечение и профилактика сальмонеллезной септицемии (суточные дозы)

Лечение		Длительность: 7–14 дней
Препарат выбора	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин, 1 флакон 200 мг в/в 2 раза в сутки
Препарат резерва	Цефтриаксон	Цефтриаксон, 1 флакон 2 г в/в 1 раз в сутки
Профилактика		Профилактика рецидивов
		Ципрофлоксацин, 1 табл. 500 мг 2 раза в сутки (6–8 мес)

Профилактика

Первичная медикаментозная профилактика не рекомендуется. Необходимо предупреждать ВИЧ-инфицированных о важности соблюдения тщательной гигиены питания.

Литература к разделу «Сальмонеллезный сепсис»

- Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Steiner P, Greten H. Salmonella typhimurium lung abscesses in an HIV-infected patient: successful treatment with oral ciprofloxacin. *AIDS* 1992, 6:1400-1.
- Burckhardt B, Sendi P, Pfluger D, et al. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999, 18:399-402.
- Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. *J Infect* 2008, 56:413-22.
- Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, Chen MY, Sheng WH. Risk of recurrent non-typhoid Salmonella bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of HAART. *AIDS* 2001, 15:645-7.
- Hung CC, Hung MN, Hsueh PR, et al. Risk of recurrent nontyphoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2007;45.
- Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. Salmonella infections in patients with the AIDS. *Ann Intern Med* 1985, 102:186-8.
- Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, et al. Ciprofloxacin for Salmonella bacteremia in the AIDS. *Ann Intern Med* 1989, 110:1027-1029.
- Kitkungvan D, Apisarnthanarak A, Plengpart P, Mundy LM. Fever of unknown origin in patients with HIV infection in Thailand: an observational study and review of the literature. *Int J STD AIDS* 2008, 19:232-5.
- Nadelman RB, Mathur-Wagh U, Yancovitz SR, Mildvan D. Salmonella bacteremia associated with the AIDS. *Arch Intern Med* 1985, 145:1968-71.
- Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1992, 6:1495-8.

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС)

В середине 1997 – начале 1998 гг. у ВИЧ-инфицированных, несколько недель принимавших ВААРТ, впервые были описаны случаи атипичного течения цитомегаловирусного ретинита (Jacobsen, 1997) и абсцедирующей инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare* (Race, 1998). Несмотря на то, что у этих инфекций были разные возбудители, разный патогенез и разная локализация, были отмечены и общие черты: выраженный воспалительный компонент и развитие инфекции на фоне значительного восстановления иммунной системы. В связи с этим возникло подозрение, что эти проявления можно объединить в синдром, в основе которого лежит восстановление активного иммунного ответа на существовавшую до начала АРТ латентную инфекцию (Обзоры: Shelbourne, 2006; French, 2009).

Со временем установился термин «воспалительный синдром восстановления иммунной системы» (ВСВИС), который стали использовать применительно к проявлениям множества болезней. Основная проблема исследований в этой области состоит в отсутствии четкого и общепринятого определения ВСВИС (Robertson, 2006; Meintjes, 2008). По этой причине во многих публикациях ВСВИС представляется как совокупность странных, иногда совершенно невероятных описаний клинических случаев, у которых только одна общая черта: неожиданно развившаяся инфекция с яркими и необычными клиническими проявлениями, течение которой в корне отличается от течения заболеваний, которые наблюдались до наступления эпохи ВААРТ.

Итак, три правила ВСВИС:

1. Все возможно.
2. Все не так, как было до наступления эпохи ВААРТ.
3. ВСВИС вовсе не означает, что АРТ неэффективна. Более того, у таких пациентов обычно хороший прогноз.

Как часто возникает ВСВИС? По причине отсутствия четкого определения, данные существенно различаются. По нашим данным, у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} его частота составляет около 5–10%. Важным прогностическим фактором развития ВСВИС служит высокая вирусная нагрузка до начала терапии или быстрое ее снижение на фоне АРТ (Hoffmann, 1999; Shelbourne, 2005). В некоторых публикациях указывается, что общая частота ВСВИС составляет 25% (French, 2000), однако нам это значение представляется несколько завышенным. Однако, если рассматривать только пациентов, которые до начала АРТ были инфицированы микобактериями или криптококком, возможно, среди них частота ВСВИС будет достигать 30% (Shelbourne, 2005).

Микобактериальные инфекции как проявление ВСВИС. Необычных случаев свищевого лимфаденита, абсцессов кожи и мышц, остеомиелита, нефрита и менингита, вызванных атипичными микобактериями (*Mycobacterium avium-intracellulare*), описано так много, что здесь невозможно их даже просто перечислить. Из 83 больных, начавших АРТ при количестве лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} , микобактериальные инфекции в первые недели терапии развились только у шести, при этом у четырех из них они были вызваны *Mycobacterium avium-intracellulare* (Hoffmann, 1999). Гнойный лимфаденит обычно развивается в первые недели АРТ. Возбудителем может быть не только *Mycobacterium avium-intracellulare*; были описаны случаи ВСВИС с инфекциями, вызванными *Mycobacterium xenopi* и *Mycobacterium kansasii* (Chen, 2004; Phillips, 2005).

Описано также немало случаев туберкулеза (John, 1998; Chien, 1998), протекавшего наподобие «парадоксальной реакции» на противотуберкулезное лечение, известной с 50-х гг. У всех таких пациентов на фоне адекватной противотуберкулезной терапии и восстановления иммунитета на фоне АРТ возникало резкое ухудшение состояния. Течение туберкулеза могло осложняться менингитом и выраженной лимфаденопатией с неспецифической гистологической картиной, которые быстро и хорошо поддавались лечению глюкокортикостероидами. В одном исследовании у 4 из 5 больных, у которых при повышении количества лимфоцитов CD4 на фоне АРТ появились клинические симптомы инфекции, вызванные атипичными микобактериями, *in vitro* было обнаружено существенное усиление специфического клеточного иммунного ответа

против *Mycobacterium avium-intracellulare*. Это полностью подтверждает то, что в основе ВСВИС лежит активация иммунного ответа, «срывающая маску» с бессимптомно протекающей инфекции (Foudraine, 1999).

ЦМВ-инфекция как проявление ВСВИС. Количество описанных случаев атипичного течения ЦМВ-инфекций на фоне АРТ не уступает количеству случаев микобактериальных инфекций. Воспалительный ЦМВ-ретинит с эндофтальмитом (витреитом), который может привести к потере зрения, папиллиту и отеку желтого пятна, сегодня описывается как отдельный синдром, поскольку он существенно отличается от типичного ЦМВ-ретинита, наблюдавшегося до появления АРТ (Jacobson, 1997; Whitcup, 2000). Неоваскуляризация представляет угрозу для зрения даже после подавления инфекции (Wright, 2003). В проспективном исследовании, включавшем 30 больных с ЦМВ-ретинитом, у которых за 2 месяца антиретровирусной терапии количество лимфоцитов CD4 выросло более чем на 60 мкл⁻¹, у 19 больных (63%) развился клинически выраженный эндофтальмит (витреит), в ряде случаев с существенным ухудшением зрения (Kavavellas, 1999). В небольшом проспективном когортном исследовании, эндофтальмит развился у 12 из 14 пациентов, (Whitcup, 1999). Как и при инфекциях, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, исследования *in vitro* показали, что у больных с эндофтальмитом произошло существенное усиление специфического клеточного иммунного ответа, направленного против ЦМВ (Mutimer, 2002; Stone, 2002). Воспалительные проявления ЦМВ-инфекции не ограничивались сетчаткой и затрагивали другие органы (Gilquin, 1997).

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия как проявление ВСВИС. Прогноз при воспалительном варианте ПМЛ, который развивается на фоне ВСВИС, лучше, чем прогноз ПМЛ до наступления эпохи ВААРТ (Cinque, 2001; Collazos, 1999; Kotecha, 1998; Miralles, 2001). Нередко первые клинические проявления бывают более яркими, а при МРТ выявляется нетипичное для ПМЛ контрастное усиление, которое может со временем исчезнуть. Прогноз при этом лучше, происходит даже полное излечение от ПМЛ (Hoffmann, 2003; Du Pasquier, 2003). У некоторого количества пациентов, перенесших воспалительную ПМЛ, впоследствии в течение многих лет нет никаких симптомов этой инфекции, а у некоторых из них нет даже остаточных явлений. Однако сообщалось о смертельных исходах воспалительной ПМЛ (Safdar, 2002). Накопленный опыт указывает на неэффективность глюкокортикостероидов, хотя в литературе описаны случаи их успешного применения (Nuttall, 2004; Tan, 2008).

Криптококкоз как проявление ВСВИС. Описано множество случаев воспалительного варианта криптококкоза (Manfredi, 1999; Woods, 1998; Cinti, 2001; Breton, 2002; Jenny-Avital, 2002; King, 2002; Voelaert, 2004; Lortholary, 2005; Shelbourne, 2005; Skiest, 2005). Наряду с микобактериальными (ТБ/МАК) и цитомегаловирусными инфекциями, криптококковая инфекция в рамках ВСВИС также способна существенно осложнить начало АРТ. За пациентами с тяжелым иммунодефицитом, которые начали АРТ после лечения криптококкоза, в течение нескольких недель или даже месяцев нужно внимательно наблюдать. По данным новых исследований, криптококкоз как проявление ВСВИС развивается у 10–30% пациентов, инфицированных ВИЧ и криптококками (Lortholary, 2005; Shelbourne, 2005). При ВСВИС на МРТ обычно выявляется хориоменингит с существенным контрастным усилением сосудистых сплетений головного мозга. В СМЖ выявляется криптококковый антиген, но посевы СМЖ отрицательны (Voelaert, 2004). Внутричерепное давление часто повышено (Shelbourne, 2005). Помимо менингита может также развиваться лимфаденит (Skiest, 2005).

Другие инфекции как проявление ВСВИС. Среди опубликованных клинических наблюдений есть случаи лейшманиоза (Jiménez-Exrposito, 1999), гистоплазмоза (De Lavaissiere, 2008), пневмоцистоза (Barry, 2002; Koval, 2002; Gody, 2008) и герпеса (Fox, 1999). На фоне АРТ, особенно в первые недели, возможны обострения опоясывающего лишая и гепатитов В и С (Behrens, 2000; Chung, 2002; Manegold, 2001; Martinez, 1998; Domingo, 2001). У пациентов, получающих АРТ, на фоне ВСВИС может существенно ухудшаться течение саркомы Капоши, ассоциированной с вирусом герпеса человека 8-го типа (Bower, 2005; Leidner, 2005; Feller, 2008). Описаны также случаи обострений кожных болезней, в том числе фолликулита (Handa, 2001; Lehloenyia, 2006;

Pereira, 2007; Iarikov, 2008). Описаны даже случаи парвовирусной инфекции и проказы (Nolan, 2003; Courpie, 2004).

Другие заболевания как проявление ВСВИС. Оказалось, что ВСВИС может проявляться также обострениями других заболеваний, которые не относятся к оппортунистическим инфекциям. К ним относятся аутоиммунные заболевания, например, диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), системная красная волчанка, синдромы Свита (нейтрофильный острый фебрильный дерматоз) и Рейтера, синдром Гийена-Барре, острая порфирия и саркоидоз — и это еще далеко не полный перечень (Bevilacqua, 1999; Behrens, 1998; Fox, 1999; Gilquin, 1998; Makela, 2002; Mirmirani, 1999; Neumann, 2003; Piliero, 2003). Сообщалось о двух случаях возникновения болезни Пейрони (фиброза белочной оболочки полового члена) (Rogers, 2004). Подобные сообщения наводят на мысль, что не все эти проявления в действительности обусловлены восстановлением иммунной системы; это могло быть простое совпадение. В первых публикациях содержалось много теоретических рассуждений и мало информации об этиологии этого синдрома, сейчас же оказалось, что в патогенезе ВСВИС помимо активации клеточного иммунного ответа определенную роль играют изменения цитокинового профиля. Однако, по-видимому, патогенетические механизмы зависят от конкретного заболевания и генетической предрасположенности (Price, 2001; Shelbourne, 2005).

Резюме

Пациенты, начинающие получать АРТ при количестве лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹, особенно если при этом у них обнаруживается высокая вирусная нагрузка, нуждаются в тщательном клиническом наблюдении в течение первых недель. Особого внимания требуют больные с глубоким иммунодефицитом, которые ранее отказывались от АРТ, но в последнее время почувствовали себя хуже (появились субфебрилитет и общее недомогание) и решили все-таки начать АРТ «после долгих размышлений». В таких случаях нередко имеются латентные инфекции, которые могут быстро проявиться по мере восстановления иммунитета. Чем хуже иммунный статус и чем дольше пациент жил с иммунодефицитом, тем выше риск тяжелого ВСВИС.

Обследование таких больных перед началом АРТ должно включать рентгенографию грудной клетки, УЗИ брюшной полости и осмотр глазного дна. Врачебный осмотр, которым сейчас нередко пренебрегают, должен выполняться очень тщательно. Предложение некоторых авторов начинать у больных с тяжелым иммунодефицитом медикаментозную профилактику инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, еще до начала АРТ, весьма спорно, тем более, что профилактика не способна предотвратить развитие МАК-инфекции как проявления ВСВИС (Phillips, 2002 и 2005). Кроме того, с помощью проспективных клинических исследований еще предстоит проверить гипотезу о пользе применения ИЛ-2 или ГМ-КСФ при ВСВИС (Pires, 2005).

При ВСВИС, особенно при микобактериальных инфекциях, следует назначать глюкокортикостероиды. Нужно быть готовым к атипичным проявлениям, локализации и течению оппортунистических инфекций. Картина может быть совсем не такой, какой она была до появления АРТ. Вообще говоря, прогноз при ВСВИС обычно благоприятный. По данным литературы, показатели смертности пациентов, у которых развился ВСВИС, не превышают показатели смертности пациентов без этого синдрома (Park, 2006).

Литература к разделу «Воспалительный синдром восстановления иммунной системы»

- Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al. Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV receiving HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 35:E8-E13.
- Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G. Immune reconstitution pneumonitis following *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects. *HIV Med* 2002, 3:207-11.
- Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Flare of SLE following HAART. *Lancet* 1998, 351:1057-8.
- Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000, 202:186-93.
- Bevilacqua S, Hermans P, Van Laethem Y, Demaubeuge J, Clumeck N. Sweet's syndrome in an HIV-infected patient. *AIDS* 1999, 13: 728-9.
- Boelaert JR, Goddeeris KH, Vanopdenbosch LJ, Casselman JW. Relapsing meningitis caused by persistent cryptococcal antigens and immune reconstitution after the initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004, 18:1223-4.

- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:5224-8.
- Breton G, Seilhean D, Cherin P, Herson S, Benveniste O. Paradoxical intracranial cryptococcoma in an HIV-infected man being treated with combination antiretroviral therapy. *Am J Med* 2002, 113: 155-7.
- Chen F, Sethi G, Goldin R, Wright AR, Lacey CJ. Concurrent granulomatous *Pneumocystis carinii* and *Mycobacterium xenopi* pneumonia: an unusual manifestation of HIV immune reconstitution disease. *Thorax* 2004, 59:997-999.
- Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest* 1998, 114: 933-6.
- Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in co-infected subjects. *AIDS* 2002, 16:1915-1923.
- Cinque P, Pierotti C, Viganò MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2001, 7:358-63.
- Cinti SK, Armstrong WS, Kauffman CA. Recurrence of increased intracranial pressure with antiretroviral therapy in an AIDS patient with cryptococcal meningitis. *Mycoses* 2001, 44:497-501.
- Collazos J, Mayo J, Martínez E, Blanco MS. Contrast-enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy as an immune reconstitution event in AIDS patients. *AIDS* 1999, 13: 1426-1428.
- Couppie P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol*. 2004, 140:997-1000.
- De Lavaissière M, Manceron V, Bourée P, et al. Reconstitution inflammatory syndrome related to histoplasmosis, with a hemophagocytic syndrome in HIV infection. *J Infect* 2008 Dec 16. [Epub ahead of print]
- Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with HIV-1 infection. *Am J Med* 2001, 110:605-9.
- Du Pasquier RA, Korálnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003, 9 Suppl 1:25-31.
- Feller L, Anagnostopoulos C, Wood NH, et al. Human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma as an immune reconstitution inflammatory syndrome: a literature review and case report. *J Periodontol* 2008;79:362-8.
- Foudraïne NA, Hovenkamp E, Notermans DW, et al. Immunopathology as a result of HAART in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1999, 13:177-84.
- Fox PA, Barton SE, Francis N, et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. *HIV Med* 1999, 1:10-8.
- Fox PA, Boag FC, Hawkins DA, Francis N. Acute porphyria following commencement of indinavir. *AIDS* 1999, 13: 622-3.
- French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. *HIV Med* 2000, 1:107-15.
- French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:101-7.
- Ghosh J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003; 37: E112-4.
- Gilquin J, Piketty C, Thomas V et al. Acute CMV infection in AIDS patients receiving combination therapy including protease inhibitors. Abstract 629, 4th CROI 1997, Washington, US.
- Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. *Lancet* 1998, 352:1907-8.
- Godoy MC, Silva CI, Ellis J, Phillips P, Muller NL. Organizing pneumonia as a manifestation of *Pneumocystis jirovecii* immune reconstitution syndrome in HIV-positive patients: report of 2 cases. *J Thorac Imaging* 2008;23:39-43.
- Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15:430-2.
- Hoffmann C, Degen O, Horst HA, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Immune reconstitution in severely immunocompromised patients initiating HAART – the critical first months. 7. Deutscher AIDS-Kongress 1999, Essen, F1088.
- Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:1142-4.
- Hoffmann C, Horst HA, Degen O, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Manifestation of Mycobacterial Lymphadenitis after Initiating of HAART. Abstract 22172, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Suisse.
- Iarikov D, Duke W, Skiest D. Extensive development of flat warts as a cutaneous manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Read* 2008, 18:524-7.
- Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART. *Lancet* 1997, 349:1443-5.
- Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: E128-33.
- Jiménez-Expósito MJ, Alonso-Villaverde C, Sardà P, Masana L. Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients with non-detectable HIV-1 viral load after HAART. *AIDS* 1999, 13:152-3.
- John M, French MA. Exacerbation of the inflammatory response to mycobacterium tuberculosis after antiretroviral therapy. *Med J Aust* 1998, 169: 473-4.
- Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful HAART. *J Infect Dis* 1999, 179: 697-700.
- King MD, Perlino CA, Cinnamon J, Jernigan JA. Paradoxical recurrent meningitis following therapy of cryptococcal meningitis: an immune reconstitution syndrome after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD and AIDS* 2002, 13: 724-726.
- Kotecha N, George MJ, Smith TW, Corvi F, Litofsky NS. Enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy: an indicator of improved immune status? *Am J Med* 1998, 105:541-3.
- Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2002, 35:491-3.
- Lehloenyra R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Clin* 2006, 24:549-70.
- Leidner RS, Abouafia DM. Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDS* 2005, 19:635-44.
- Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre Syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. *J Infect* 2002, 44:47-9.
- Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving

HAART. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 144-8.

Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. *Mycopathologia* 1999, 148:73-8.

Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1510-3.

Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008, 8:516-23.

Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after HAART. *AIDS* 2001, 15:1900-2.

Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41:285-6.

Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, et al. Association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. *J Infect Dis* 2002, 186: 701-5.

Neumann S, Kretz F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1628-9.

Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus b19 encephalitis presenting as immune reconstitution inflammatory disease after highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1191-4.

Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Ndong AP, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced HIV infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23:683-5.

Park WB, Choe PG, Jo JH, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART: influence on long-term clinical outcome. *AIDS* 2006, 20:2390-2.

Pereira B, Fernandes C, Nachiamba E, et al. Exuberant molluscum contagiosum as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Online J* 2007;13:6.

Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1483-97.

Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 371-8.

Piliero PJ, Fish DG, Preston S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2003; 36:e111-4.

Pires A, Nelson M, Pozniak AL, et al. Mycobacterial immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1 infection after antiretroviral therapy is associated with deregulated specific T-cell responses: beneficial effect of IL-2 and GM-CSF immunotherapy. *J Immune Based Ther Vaccines* 2005, 3:7.

Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given HAART. *J Clin Virol* 2001, 22:279-87.

Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:252-5.

Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2006, 42:1639-46.

Rogers GD, French MA. Peyronie's disease in men with HIV responding to highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004, 5:185-6.

Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, et al. Fatal immune restoration disease in HIV type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1250-7.

Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57:167-70.

Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2005 Dec 14; [Epub ahead of print]

Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005, 19:399-406.

Skiest DJ, Hester LJ, Hardy RD. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. *J Infect.* 2005, 51:e289-97.

Stone SF, Price P, Tay-Kearney ML, French MA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during HAART-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. *J Infect Dis* 2002, 185:1813-7.

Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:E37-9.

Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology.* 2009 Jan 7. [Epub ahead of print]

Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read* 2001, 11:608-10.

Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. *JAMA* 2000, 283:653-7.

Woods ML, MacGinley R, Eisen DP, Allworth AM. HIV combination therapy: partial immune reconstitution unmasking latent cryptococcal infection. *AIDS* 1998, 12: 1491-4.

Wright ME, Suzman DL, Csaky KG. Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. *Clin Infect Dis* 2003;36:1063-6.

Кахектический синдром

Кахектический синдром (ВИЧ-кахексия) определяется как непровольное снижение веса не менее чем на 10% от исходного в сочетании с хронической диареей (стул не реже 2 раз в сутки на протяжении более 30 дней) или сильной слабостью и (или) лихорадкой неизвестной этиологии (т. е. при отсутствии симптоматической инфекции, которая могла бы вызвать лихорадку). Таким образом, диагноз ВИЧ-кахексии ставится методом исключения, и является скорее эпидемиологическим понятием, нежели конкретной болезнью — при тщательном и правильном поиске причина кахексии обычно находится. Раньше ВИЧ-кахексия встречалась очень часто, после появления АРТ она стала редкостью. В крупном исследовании, проведенном в 2000 году, потеря веса более 10% отмечалась лишь у 14% больных (Wanke, 2000). Среди потребителей инъекционных наркотиков такая потеря веса наблюдается намного чаще (Campra, 2005). Потеря веса остается независимым фактором риска смерти даже в эпоху ВААРТ, поэтому каждый больной должен регулярно взвешиваться. В одном крупном исследовании риск смерти у больных с потерей веса более 10% был в 4–6 раз выше, чем у больных со стабильным весом (Tang, 2002). Нередко больные с кахексией жалуются на выраженную слабость. У них существенно повышен риск оппортунистических инфекций (Dworkin, 2003) и возможны когнитивные нарушения (Dolan, 2003).

Диагностика

Причин у ВИЧ-кахексии несколько. В первую очередь нужно исключить или лечить оппортунистические инфекции (туберкулез, криптоспоридиоз, микроспоридиоз, инфекции, вызванные атипичными микобактериями). Если ОИ не обнаружены, следует искать другие причины, которые могут вызывать кахексию — метаболические нарушения, гипогонадизм, плохое питание, нарушения всасывания (обзор: Grinspoon, 2003).

Обследование нужно начинать с тщательного сбора анамнеза. Правильно ли больной питается? В какие часы он принимает пищу и в каком объеме? Не страдает ли он от депрессии? Какие препараты, в том числе антиретровирусные, он принимает? Нередко кахексию бывает трудно отличить от антиретровирусного липодистрофического синдрома (d4T/ddI), особенно его липоатрофического варианта. Большая потеря веса типична также для больных, получающих интерфероны (García-Benayas, 2002), однако после отмены интерферона вес быстро восстанавливается. Также следует исключить гипогонадизм (определить уровень тестостерона в крови). Существует несколько простых методов выявления нарушений всасывания (мальабсорбции), однако разумнее начать с определения уровней альбумина, ТТГ и холестерина.

Дополнительные исследования, в частности, проба с D-ксилозой и биопсия тонкой кишки, должны проводиться только после консультации у гастроэнтеролога. Исследования для определения состава тела (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, денситометрия, биоэлектрическая импедансометрия) должны проводиться только в клиниках, специализирующихся на лечении больных с ВИЧ-кахексией.

Лечение

Всем больным с ВИЧ-кахексией нужна консультация квалифицированного диетолога. Рекомендуют физические упражнения, если это возможно. Однако правильное питание и дозированные физические нагрузки дают лишь небольшой эффект. Дополнительное парентеральное питание помогает только при нарушениях всасывания (Kotler, 1990; Melchior, 1996). Большое значение имеет эффективная АРТ, желательно, чтобы она не включала препараты, вызывающие липоатрофию, такие как ставудин и диданозин. При тяжелой липоатрофии может потребоваться полная отмена аналогов нуклеозидов (см. раздел «Комбинации без НИОТ»).

Помимо этих мер используются различные методы медикаментозного лечения. Однако польза от них ограничена, нередко лечение ими сопряжено с трудностями.

Мегестрол (мегестрола ацетат), синтетический гестагеновый гормональный препарат, приносит некоторую пользу, усиливая аппетит у пациентов с ВИЧ-кахексией, как было показано в неко-

торых исследованиях (Von Roenn, 1994; Mulligan, 2006). Основные побочные эффекты этого препарата типичны для всех стероидов. Помимо прочего, он провоцирует развитие гипогонадизма, который крайне нежелателен при кахексии. Поэтому мегестрол в настоящее время не рекомендуется к применению.

А что можно сказать о возможности применения ТНК (дронабинола)? Дронабинол, главный активный ингредиент марихуаны, лицензирован в США в 1985 г. (препарат Marinol®) и продается по рецепту в каплях или в твердых желатиновых капсулах. Многие больные хотят получить этот препарат и порой активно его добиваются. Выписывать этот препарат следует крайне осмотрительно, отчасти из-за его высокой стоимости (около 600 евро в месяц при стандартной дозе 5 мг 3 раза в сутки). Могут возникнуть проблемы с оплатой этого препарата медицинскими страховыми компаниями, поэтому, прежде чем выписывать этот препарат, проясните вопросы оплаты непосредственно с представителями страховой компании пациента, этим вы убережете себя от ненужных проблем. Есть медицинские страховые компании, которые отказываются возмещать расходы по этому препарату. Эффект при кахексии в лучшем случае умеренный, в некоторых случаях вообще незаметный (Beal, 1995). Не исключено, что он даже слабее, чем у мегестрола (Timrone, 1997).

Гипогонадизм — распространенная патология у больных с кахексией, поэтому целесообразно определить уровень тестостерона. Если он низкий (с учетом возрастных норм), заместительная терапия может обеспечить прибавку в весе и улучшить качество жизни (Grinspoon, 1998). Тестостерон в дозе 250 мг вводится внутримышечно каждые 3–4 недели; производится много дешевых генериков. Препарат дает стабильный эффект даже при длительном применении (Grinspoon, 1999). Если уровни тестостерона в норме, препараты тестостерона не показаны. У женщин гормоны с андрогенным действием следует назначать с большой осторожностью. Помимо тестостерона анаболическое действие оказывают оксандролон и нандролон (Gold, 2006). Однако у них много других побочных эффектов, в частности, они гепатотоксичны (Corcoran, 1999). В небольшом двойном слепом рандомизированном исследовании был установлен положительный эффект анаболического стероида оксиметолон (Hengge, 2003). Однако применение этого препарата ограничено, поскольку он может вызывать выраженное повышение активности печеночных трансаминаз.

Применение рекомбинантного гормона роста человека ограничено побочными эффектами и высокой стоимостью, при этом отдаленные результаты его применения пока не установлены (Mulligan, 1993; Schambelan, 1996). Однако результаты недавно проведенного метаанализа показали, что препараты гормона роста, возможно, более эффективны, чем анаболические стероиды или тестостерон при лечении кахексии (Moyle, 2004). Частые побочные эффекты лечения рекомбинантным гормоном роста человека включают повышения уровня глюкозы крови, артралгии, миалгии и периферические отеки. Побочные эффекты обычно проходят при снижении дозы или после отмены препарата (обзор: Gelato, 2007).

Литература к разделу «Кахектический синдром»

- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97.
- Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *NEJM* 1999, 340:1740-50.
- Dolan S, Montagno A, Wilkie S, et al. Neurocognitive Function in HIV-Infected Patients With Low Weight and Weight Loss. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 155-64.
- Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. *J AIDS* 2003; 33: 267-73.
- Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002, 347: 1287-8.
- Gelato M, McNurlan M, Freedland E. Role of recombinant human growth hormone in HIV-associated wasting and cachexia: pathophysiology and rationale for treatment. *Clin Ther* 2007;29:2269-88.
- Gold J, Batterham MJ, Rekers H, et al. Effects of nandrolone decanoate compared with placebo or testosterone on HIV-associated wasting. *HIV Med* 2006, 7:146-55.
- Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, Hubbard J, Basgoz N, Klibanski A. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. *Clin Infect Dis* 1999, 28:634-636.
- Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:18-26.
- Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 569-78.
- Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. *HIV Clin Trials* 2003; 4:150-63.

- Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with AIDS. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:454-458.
- Melchior J, Chastang C, Gelas P, et al. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial. *AIDS* 1996;10:379-384.
- Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, et al. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with HIV infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77:956-962.
- Mulligan K, Zackin R, Von Roenn JH, et al. Testosterone supplementation of megestrol therapy does not enhance lean tissue accrual in men with hiv-associated weight loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov 7;
- Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 125:873-882.
- Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, et al. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002, 31: 230-6.
- Timpane JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997, 13:305-15.
- Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megesterol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994, 121:393-399.
- Wanke CA, Silva M, Knox TA, et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000, 31:803-5.

Редкие оппортунистические инфекции

Кристиан Хоффман и Герд Фэткенхайер

К оппортунистическим инфекциям, которые редко встречаются в Центральной Европе или стали редкостью после появления АРТ, относятся аспергиллез, бактериальный ангиоматоз, гистоплазмоз, изоспориаз, кокцидиоидомикоз (*Coccidioides immitis*), висцеральный лейшманиоз, микроспоридиоз, а также микоз, вызываемый *Penicillium marneffei*, и инфекция, вызываемая *Rhodococcus*. У ВИЧ-инфицированных пациентов эти инфекции встречаются чаще, протекают тяжелее и чаще рецидивируют, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов. Несмотря на это, только три из вышеперечисленных ОИ — гистоплазмоз, изоспориаз и кокцидиоидоз — относятся к СПИД-индикаторным по существующей классификации CDC и ВОЗ.

Аспергиллез

Аспергиллез развивается почти исключительно у больных с тяжелым иммунодефицитом, однако к СПИД-индикаторным заболеваниям не относится. В самом крупном на сегодняшний день исследовании, включавшем 342 больных с инвазивным аспергиллезом, почти у всех больных количество лимфоцитов CD4 было меньше 50 мкл⁻¹ (Mylonakis, 1998). Помимо поражения наиболее уязвимого органа — легких, с развитием пневмонии или трахеобронхита, аспергиллы могут поражать практически любой орган, особенно ЦНС (Mylonakis, 2000).

Аспергиллез чаще всего развивается у ВИЧ-инфицированных, которые длительное время (а в некоторых случаях — слишком длительное время) принимали глюкокортикостероиды в связи с другой оппортунистической инфекцией. Еще один фактор риска — тяжелая нейтропения (< 1000 мкл⁻¹). Самый частый возбудитель — *Aspergillus fumigatus*, он обнаруживается более чем в 90% случаев инвазивного аспергиллеза. Кроме того, аспергиллез вызывают *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* и *A. nidulans*. Состояние больных обычно тяжелое, характерны лихорадка, кашель, одышка, боль в груди. Часто возникает кровохарканье. Однако первыми проявлениями могут быть риносинусит или абсцессы почек и печени (Hunt, 2000).

Единственный способ поставить точный диагноз — гистологическое исследование биоптата. Обнаружение в сыворотке крови галактоманнана, компонента клеточной стенки аспергилл (не только аспергилл, но и других грибов), может укрепить уверенность в диагнозе. На рентгенограммах грудной клетки отчетливые изменения обычно отсутствуют. На КТ высокого разрешения наиболее часто обнаруживаются двусторонние множественные узелковые образования. Симптомы «венчика» и «воздушного полумесяца» обнаруживаются редко.

Лечение следует начинать немедленно. При подозрении на аспергиллез оправдана попытка эмпирического лечения без установления точного диагноза (при помощи биопсии). Любое про-

медление существенно ухудшает и без того неблагоприятный прогноз. В настоящее время препаратом выбора считается вориконазол (Schwartz, 2005). В отличие от других противогрибковых препаратов вориконазол хорошо проникает в ЦНС. У пациентов с инвазивным аспергиллезом начальная терапия вориконазолом характеризуется лучшим ответом на лечение, более существенно улучшает выживаемость и вызывает меньше побочных эффектов, чем стандартная схема начальной терапии амфотерицином В (Herbrecht, 2002). Вориконазол назначают внутривенно в дозе 4 мг/кг 2 раза в сутки (нагрузочная доза: 6 мг/кг два раза в сутки в первый день; начиная с 7-го дня терапии — пероральный прием вориконазола в дозе 200 мг два раза в сутки). Основные побочные эффекты — нарушения зрения (20%) и (обратимое) повышение печеночных ферментов.

В качестве альтернативы назначают амфотерицин В; некоторые авторы сомневаются в том, что он уступает по эффективности вориконазолу (Jorgensen, 2006). Эффективность комбинаций препаратов не доказана. Резервная терапия включает липосомальные формы амфотерицина В, каспофунгин, итраконазол в высоких дозах, позаконазол и микафунгин (Dockrell, 2008).

Литература

- Umfassende Übersicht: Aspergillose - Stand des Wissens zu Diagnose, Therapie; Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. J Antimicrob Chemother 2008;61:Suppl 1.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002, 347:408-15.
- Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. Am J Health Syst Pharm 2001, 58:1206-14.
- Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the AIDS. Otolaryngol Clin North Am 2000, 33:335-47.
- Jorgensen KJ, Gotsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2006; 0.
- Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. Chest 1998, 114:251-62.
- Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with HIV infection. Report of 6 cases and review. Medicine (Baltimore) 2000, 79:269-80.
- Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood 2005, 106:2641-5.

Бактериальный ангиоматоз

Бактериальный ангиоматоз у ВИЧ-инфицированных впервые был описан в 1980-х годах (обзор: Maguina, 2000). Возбудители — бактерии *Bartonella henselae* и *Bartonella quintana*, напоминающие риккетсий (до 1990-х годов их относили к роду *Rochalimaea*).

Основной резервуар *Bartonella henselae* — кошки (основные хозяева), переносчиком инфекции служат блохи. *Bartonella quintana* часто вызывает инфекции у бездомных и связана с недостаточной гигиеной и плохим социально-экономическим положением; предполагают существование нескольких резервуаров этого возбудителя (Gasquet, 1998). В испанском исследовании, включавшем 340 ВИЧ-инфицированных пациентов, у 22% пациентов были обнаружены антитела к одному или нескольким антигенам бартонелл. Из всех изучавшихся факторов, которые могли бы влиять на серопревалентность, статистическая значимость была установлена только для возраста (Pons, 2008). *Bartonella* spp. в Европе встречаются значительно реже, чем в Северной и Южной Америке. В исследовании, проведенном в Сан-Франциско, этот микроорганизм был выделен у 18% из 382 лихорадящих ВИЧ-инфицированных больных (Koehler, 2003).

Бактериальный ангиоматоз необходимо исключать при всех кожных заболеваниях неясной этиологии. Опухолеподобные сосудистые образования на коже часто клинически и гистологически напоминают саркому Капоши или гемангиому. Сосудистые узлы и опухоли могут быть единичными, но обычно они множественные, вишневого или пурпурного цвета и напоминают свежие очаги саркомы Капоши. В четверти случаев образуются болезненные очаги расплавления в костях (повышается активность кислой фосфатазы). Иногда поражения кожи напоминают сухой гиперкератоз, как при псориазе. Возможно поражение других органов. В одной подборке случаев, включавшей 21 больного, у 19 больных были поражения кожи, у 5 — костей и у 4 — печени (Plettenberg, 2000). Сообщалось о поражении лимфатических узлов, мышц, ЦНС, глаз, десен и желудочно-кишечного тракта.

Диагностика бактериального ангиоматоза сложна. Грамотрицательные бактерии можно выявить в биоптатах только при серебрении по Уорthing-Старри (Warthin-Starry). Без серебрения обнаружить бактериальный ангиоматоз невозможно. Поэтому, направляя биоптаты в лабораторию, необходимо обязательно указывать предполагаемый диагноз, поскольку эта окраска не применяется при стандартном гистологическом исследовании. Существуют тесты на основе ПЦР. Дополнительную информацию о диагностических возможностях можно получить в центральной (референсной) лаборатории.

Для лечения бактериального ангиоматоза назначают эритромицин (500 мг 4 раза в сутки, не менее 4 недель) или кларитромицин. Часто развиваются рецидивы, поэтому некоторые специалисты рекомендуют проводить лечение не менее трех месяцев. При поражении ЦНС препаратом выбора служит доксициклин, препарат с признанной активностью в отношении бартоanelл. Поскольку существует риск заражения от кошек, американские специалисты рекомендуют ВИЧ-инфицированным не держать их дома. Если все-таки принято решение взять в дом кошку, то она должна быть здорова, ей должно быть больше одного года. Следует остерегаться кошачьих царапин.

Литература

- Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22:501-12.
- Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS* 1998, 12:1793-803.
- Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 1997, 337:1876-83.
- Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among hiv-infected patients with fever. *Clin Infect Dis* 2003, 37:559-66.
- LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TSB, Stoler MH. Bacillary angiomatosis: the histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with HIV disease. *Am J Surg Pathol* 1989, 13:909-920.
- Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000, 14:1-22. Kompletт im
- Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients—an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000, 201:326-31.
- Pons I, Sanfeliu I, Nogueras MM, et al. Seroprevalence of Bartonella spp. infection in HIV patients in Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis* 2008, 8:58.
- Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RB, et al: An atypical subcutaneous infection associated with AIDS. *Am J Clin Pathol* 1983, 80:714-718.

Гистоплазмоз

Histoplasma capsulatum — диморфный грибок, который обнаруживается в основном во влажной почве; вопреки своему названию, у него нет капсулы. Эндемичные территории — Юг и Средний Запад США, а также Центральная Америка и Африка. Вдыхание микроконидий (спор гриба) может привести к гранулематозному заболеванию легких у лиц с нормальным иммунитетом. У ВИЧ-инфицированных с иммунодефицитом (у 85% заболевших количество лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹) развивается острое угрожающее жизни заболевание с сухим кашлем, лихорадкой, одышкой и общим недомоганием (Gutierrez, 2005; Mora, 2008). В дифференциальной диагностике важное место занимают милиарный туберкулез и пневмоцистная пневмония. Возможна диссеминация инфекции, в этих случаях грибок можно обнаружить в костном мозге и печени (Albrecht, 1994). Описаны случаи язвенного поражения кожи, а также поражения ЦНС (Scheinfeld, 2003; Wheat, 2005). Часто развивается гепатоспленомегалия, она обнаруживается почти у 90% больных (Mora, 2008).

Гистоплазмоз относится к СПИД-индикаторным заболеваниям. Чувствительный метод диагностики — выявление специфического антигена в крови (аналогично криптококковому антигену). В биохимическом анализе крови часто обнаруживаются существенно повышенные уровни активности ЛДГ и щелочной фосфатазы, а также трансаминаз.

Для начальной терапии назначают амфотерицин В. Липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг/сут в течение 14 дней) не только менее токсичен, но и, по некоторым данным, более эффективен (Johnson, 2002). В легких случаях эффективен итраконазол (200 мг 2 или 3 раза в сутки), этот препарат можно также назначать для вторичной профилактики. Он существенно эффективнее флуконазола (Wheat, 2002), но вступает в множественные лекарственные взаи-

модействия, в особенности с ритонавиром (Crommentuyn, 2004). При достаточном восстановлении иммунитета вторичную профилактику гистоплазмоза можно прекратить (Goldman, 2004). Начало АРТ и последующее восстановление иммунной системы могут помешать выявлению латентного диссеминированного гистоплазмоза (Nacher, 2006).

Литература

- Albrecht H, Stellbrink HJ, Petersen J, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS. Dtsch Med Wschr 1994, 119:657-62.
- Crommentuyn KM, Mulder JW, Sparidans RW, et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug LPV/ritonavir in an HIV-1-infected patient with disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis 2004, 38:e73-5.
- Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004, 38:1485-9.
- Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in panama: a review of 104 cases. Clin Infect Dis 2005;40:1199-202.
- Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002, 137: 105-9.
- Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients in Uberaba, MG, Brazil. Mycoses 2008;51:136-40.
- Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following HAART initiation. J AIDS 2006, 41:468-70.
- Scheinfeld N. Diffuse ulcerations due to disseminated histoplasmosis in a patient with HIV. J Drugs Dermatol 2003, 2:189-91.
- Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:248-50.
- Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. Clin Inf Dis 2005, 40:844-52.

Изоспориаз

Isospora belli — повсеместно распространенный кишечный паразит. В Европе изоспориаз встречается редко, но это заболевание является большой проблемой в развивающихся странах, особенно в тропиках и субтропиках (Lagrange-Xelot, 2008). Как и криптоспоридии, у лиц с нормальным иммунитетом изоспора может вызывать эндемические вспышки инфекции. Болезнь протекает по типу умеренного энтерита, хотя в редких случаях возможны очень тяжелая водянистая диарея, боль в животе и тошнота.

У больных с иммунодефицитом возможны хроническая диарея и истощение (обзор: Goodgame, 1996). Лихорадка появляется редко. Хронический изоспориаз с диареей длительностью более 4 недель относится к СПИД-индикаторным заболеваниям. Крупные ооцисты возбудителя можно обнаружить в мазках кала, в том числе окрашенных на кислотоустойчивые бактерии. В крови обычно выявляется эозинофилия (Certad, 2003). Для лечения используют ТМП/СМК в дозе 160/800 мг/сут в течение недели. Ципрофлоксацин менее эффективен (Verdier, 2000). Несмотря на поддерживающую терапию ТМП-СМК, часто наблюдаются рецидивы (Lagrange-Xelot, 2008).

Литература

- Certad G, Arenas-Pinto A, Pocaterra L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with hiv: clinical characterization. Am J Trop Med Hyg 2003, 69:217-22.
- Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, cyclospora. Ann Int Med 1996;124:429-41
- Lagrange-Xelot M, Porcher R, Sarfati C, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the HAART era in France. HIV Med 2008;9:126-30.
- Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000, 132:885-8.

Кокцидиоидомикоз

Кокцидиоидомикоз (возбудитель — плесневый грибок *Coccidioides immitis*) эндемичен для Юго-Запада США, поэтому вероятность данной инфекции следует принимать во внимание при обследовании пациентов из этого региона (обзор: Galgiani, 2005; Ampel, 2007). Кроме того, по причине высокого риска заражения необходимо предупреждать персонал лаборатории даже о подозрении на кокцидиоидомикоз у пациента, чьи биологические образцы отправлены на исследование.

После вдыхания спор развивается первичная инфекция в легких (Pappagianis, 1993). Прибли-

зительно через 1–3 недели после заражения развиваются симптомы, похожие на симптомы пневмонии — лихорадка, кашель, боль в груди и общее недомогание. При нормальном иммунитете инфекция, несмотря на симптоматическое течение, обычно проходит без осложнений, в редких случаях остаются каверны. Диссеминированный кокцидиоидомикоз, распространяющийся за пределы легких и прикорневых лимфоузлов (например, хронический менингоэнцефалит), встречается практически только у пациентов с выраженным иммунодефицитом, у которых количество лимфоцитов CD4 составляет менее 250 мкл^{-1} (Ampel, 2007), и относится к СПИД-индикаторным заболеваниям. До наступления эпохи ВААРТ прогноз при этой инфекции был очень неблагоприятный. В группе из 602 больных диссеминированным кокцидиоидомикозом смертность в течение года составила 63% (Jones, 1995).

Эффективны амфотерицин и азолы (Hernandez, 1997), при необходимости их следует комбинировать (Ampel, 2007). Подробные рекомендации по лечению разных форм инфекции (менингит и диссеминированные формы требуют более интенсивного лечения) приведены в публикации Galgiani, 2005. В качестве поддерживающей терапии назначают флуконазол в высокой дозе (400 мг).

В последние годы складывается впечатление, что благодаря АРТ кокцидиоидоз стал встречаться реже, и что поддерживающую терапию можно отменить при количестве лимфоцитов $\text{CD4} > 250 \text{ мкл}^{-1}$, но только при условии, что инфекция не распространялась за пределы легких. В случаях менингита по-прежнему рекомендуется пожизненная поддерживающая терапия (Woods, 2000; Galgiani, 2005; Ampel, 2007).

Литература

- Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV-1. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1111:336-42.
- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1217-23.
- Hernandez JL, Echevarria S, Garcia-Valtuille A, Mazorra F, Salesa R. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997, 16:592-4.
- Pappagianis D. Coccidioidomycosis. *Semin Dermatol* 1993, 12:301-9.
- Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in HIV-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis* 2000, 181:1428-34.

Лейшманиоз (висцеральный)

Лейшманиоз — инфекционное заболевание, которое вызывают 20 видов лейшманий, патогенных для человека. Это простейшие, которые передаются человеку через укусы москитов. По данным ВОЗ, в мире лейшманиозом инфицированы 12 млн. человек; 350 млн человек проживают в эндемичных областях. Ежегодно заболевают до 2 млн человек; почти в двух третях случаев развивается кожная форма лейшманиоза. На юге Европы у ВИЧ-инфицированных часто встречается висцеральный лейшманиоз (кала-азар). В Испании большинство больных висцеральным лейшманиозом составляют ВИЧ-инфицированные (Pintado, 2001). Лейшманиоз не относится к СПИД-индикаторным заболеваниям, хотя оснований для включения его в диагностическое определение СПИДа более чем достаточно.

Обзор 15 случаев лейшманиоза в Германии показал, что у всех пациентов был тяжелый иммунодефицит (как правило, количество лимфоцитов CD4 составляло менее 100 мкл^{-1}). Несколько пациентов в течение нескольких последних лет не были в эндемичных областях (Albrecht, 1998). При поражении костного мозга выявляется почти полная панцитопения, которая у ВИЧ-инфицированных может быть особенно тяжелой (Pintado, 2001). Другие симптомы — лихорадка, гепатоспленомегалия и поражения кожи и слизистых. Диагноз обычно устанавливается на основании результатов биопсии костного мозга.

Лечение висцерального лейшманиоза затруднено (обзор: Olliago, 2005). Соединения пятивалентной сурьмы, такие, как стибоглюконат натрия (Пентостам®) или меглумина антимонат (Глюкантим®) применяются вот уже более 60 лет (стандартная доза: 20 мг/кг в/в или в/м в сутки в течение 28 дней). Однако эти препараты крайне токсичны. Миалгии, артралгии, токсическое действие на сердце и химический панкреатит часто вынуждают отменять препарат.

Германская ассоциация тропической медицины рекомендует в качестве препарата первого ряда применять липосомальный амфотерицин В (в дозе 2–5 мг/кг/сут). В рандомизированном исследовании амфотерицин В и меглума антимононат по эффективности были примерно равны, каждый препарат приводил к ремиссии примерно в двух третях случаев, однако оба препарата вызывали тяжелые побочные эффекты почти у половины больных (нефротоксичность у принимавших амфотерицин В и кардиотоксичность и панкреатит у принимавших меглума антимононат (Laguna, 1999).

Милтефозин (Impravido®) — новый, перспективный и пока единственный препарат для приема внутрь для лечения лейшманиоза. У него хорошая переносимость и биодоступность при приеме внутрь. Милтефозин представляет собой аналог алкилфосфохолина. Этот препарат изначально разрабатывался для лечения онкологических заболеваний, но оказался эффективным при лейшманиозе. В 2004 году милтефозин был лицензирован в Германии, а в 2005 году компания Zentis получила для него в ЕМЕА статус «лекарства-сироты» (препарата для лечения редких заболеваний). Это означает 10-летнее эксклюзивное право на продвижение препарата на рынке, налоговые льготы и ускоренное рассмотрение заявки на одобрение к применению. Хотя механизм действия милтефозина при лейшманиозе пока непонятен, в III фазе клинических испытаний в Индии была доказана его высокая эффективность (Sundar, 2002). В другом рандомизированном исследовании было показано, что у ВИЧ-инфицированных с лейшманиозом применение милтефозина в дозе 100 мг/сут более безопасно, но, возможно, менее эффективно, чем применение натрия стибоглюконата. На сегодняшний день мы получили хорошие результаты лечения милтефозином у двух больных.

Еще одним препаратом для лечения лейшманиоза может быть паромомицин, препарат из группы аминогликозидов. В рандомизированном, контролируемом открытом исследовании III фазы, проведенном в Индии, было установлено, что лечение висцерального лейшманиоза паромомицином, назначаемым внутримышечно в дозе 11 мг/кг, не менее эффективно, чем лечение амфотерицином В (Sundar, 2007).

Рецидивы возникают часто, примерно у половины больных. По-видимому, с появлением АРТ ситуация изменилась, и это еще один довод в пользу включения висцерального лейшманиоза в диагностическое определение СПИДа (de La Rosa, 2002; Fernandez-Cotarelo, 2003).

Литература

- Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, et al. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for *Leishmania donovani*. Arch Pathol Lab Med 1996, 120:189-98.
- Albrecht H. Leishmaniasis - new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. AIDS 1998, 12:2225-6.
- de La Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among HIV type 1-infected patients from Spain in the era of HAART. J Clin Microbiol 2002, 40:762-7.
- Fernandez-Cotarelo MJ, Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence and clinical manifestations of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 2003, 37: 973-7.
- Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS 1999, 13:1063-9.
- Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. Lancet Infect Dis 2005, 5:763-74.
- Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in HIV-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. Medicine (Baltimore) 2001, 80:54-73.
- Ritmeijer K, Dejenie A, Assefa Y, et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. Clin Infect Dis 2006, 43:357-64.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002, 347:1739-46.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. N Engl J Med 2007;356:2571-81.

Микроспоридиоз

Микроспоридиоз — частая причина диареи у ВИЧ-инфицированных. Микроспоридии — облигатные внутриклеточные паразиты. По крайней мере 4 вида этих микроорганизмов, из которых наибольшее значение имеет *Enterocytozoon bieneusi*, патогенны для человека.

Даже в Германии микроспоридии раньше входили в число самых частых возбудителей диареи.

До наступления эпохи ВААРТ микроспоридии обнаруживались приблизительно у трети всех ВИЧ-инфицированных. В некоторых исследованиях микроспоридии выявляли примерно у двух третей всех ВИЧ-инфицированных с хронической диареей (Sobottka, 1998).

В эпоху АРТ заболеваемость микроспоридиозом существенно снизилась; сейчас он обнаруживается редко. Микроспоридиоз не относится к СПИД-индикаторным заболеваниям, хотя хронический микроспоридиоз встречается почти исключительно у больных с тяжелым иммунодефицитом (с количеством лимфоцитов CD4 менее 50 мкл⁻¹). Диарея может быть очень тяжелой; обычно стул водянистый, но без примеси крови. Характерны боль в животе, тошнота и рвота. Лихорадки практически не бывает. Описаны редкие случаи миозита, кератоконъюнктивита и синусита; инфекции желчных путей развиваются чаще.

Очень важно пользоваться услугами лаборатории, имеющей опыт в диагностике микроспоридиоза. Микроспоридии, как и криптоспоридии, очень мелкие; поэтому, если лаборант их никогда не видел или не был предупрежден о их вероятном наличии (а потому не применял специальную методику окрашивания), то он может их не заметить. Посевы выполняются редко. Наилучшие результаты дает непосредственное выявление возбудителя в кале с помощью специальных методов окрашивания. Специальные требования к транспортировке или подготовке материала отсутствуют.

Для лечения с успехом применяется албендазол (1–2 таблетки по 400 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель), но в некоторых случаях он неэффективен. Возможна устойчивость возбудителя к албендазолу, особенно часто она встречается у *Enterocytozoon bieneusi*. Есть данные (большой частью из Франции), что в этих случаях хорошие результаты дает фумагиллин (необходимо следить за количеством тромбоцитов, возможна тромбоцитопения), однако этот препарат применялся пока у небольшого числа больных (Molina, 2002). Описаны отдельные случаи (Bicart-See, 2000) применения нитазоксанида (см. раздел о криптоспоридиозе). Опубликованы также положительные результаты симптоматического лечения талидомидом. Однако наилучшие результаты, по-видимому, дает восстановление иммунитета на фоне АРТ (Carr, 1998+2002; Maggi, 2000).

Литература

- Bicart-See A, Massip P, Linas MD, Datry A. Successful treatment with nitazoxanide of *Enterocytozoon bieneusi* microsporidiosis in a patient with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:167-8.
- Carr A, Cooper DA. Fumagillin for intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 347:1381.
- Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 351:256-61.
- Leder K, Ryan N, Spelman D, Crowe SM. Microsporidial disease in HIV-infected patients: a report of 42 patients and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 1998, 30:331-8.
- Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with HIV virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:213-7.
- Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002, 346:1963-9.
- Sobottka I, Schwartz DA, Schottelius J, et al. Prevalence and clinical significance of intestinal microsporidiosis in HIV-infected patients with and without diarrhea in Germany: a prospective coprodiagnostic study. *Clin Infect Dis* 1998, 26:475-80.

Nocardia

Нокардии — аэробные бактерии из группы актиномицетов, которые встречаются повсеместно. Для человека патогенны несколько видов нокардий; они вызывают в основном пневмонию, а также системную инфекцию. В 21 из 30 случаев нокардиоза у ВИЧ-инфицированных заболевание началось с поражения легких (Uttamchandani, 1994). Легочный нокардиоз нередко ошибочно принимают за туберкулез. При внелегочной инфекции поражаются кожа, головной мозг, нервы, мышцы и кости. Защиту от нокардий обеспечивает клеточный иммунитет, поэтому у больных с иммунодефицитом риск легочного и системного нокардиоза повышен. Однако у ВИЧ-инфицированных оппортунистический нокардиоз встречается редко, в основном у больных с тяжелым иммунодефицитом (Javaly, 1992; Uttamchandani, 1994). Даже у ВИЧ-инфицированных нокардиоз хорошо поддается лечению сульфаниламидами, в частности сульфадиазином (Pintado, 2003). При подозрении на нокардиоз следует обращаться в лабораторию, обладающую

опытом диагностики этого заболевания.

Литература

- Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with hiv infection. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 1992;71:128-38.
- Pintado V, Gomez-Mampaso E, Cobo J, et al. Nocardial infection in patients infected with the HIV. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:716-20.
- Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced HIV infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994, 18:348-53.

Инфекция, вызванная *Penicillium marneffe*

Большинство грибов рода *Penicillium* для человека не патогенны. Исключение составляет *Penicillium marneffe*, который вызывает инфекцию у ВИЧ-инфицированных в Юго-Восточной Азии, Китае, Гонконге и в Тайване (Соорег, 2000). В этом регионе инфекция, вызванная *Penicillium marneffe*, является самой частой грибковой инфекцией у больных СПИДом после криптококкоза, и многие специалисты считают ее СПИД-индикаторной (хотя в классификацию CDC и ВОЗ она не включена).

Клинические проявления включают длительную фебрильную лихорадку, увеличение лимфоузлов, потерю веса, общее недомогание, кашель и кровохарканье, различные поражения кожи и слизистых (по типу контактиозного моллюска), а также повышение активности ферментов печени. Часто выявляется гепатоспленомегалия. Встречаются диссеминированные формы инфекции (Ma, 2005).

Для установления точного диагноза необходимо выявить *P. marneffe* в биологических образцах (кровь, костный мозг, мокрота) при микроскопии или выделить культуру гриба. Однако получение культуры стандартным методом обычно занимает не менее трех дней. На эндемичных территориях быстро подтвердить диагноз инфекции, вызванной *Penicillium marneffe*, у ВИЧ-инфицированных, помогает анализ на галактоманнан (Huang, 2007).

Рандомизированных исследований для сравнения разных методик лечения инфекции, вызванной *Penicillium marneffe*, не проводилось. Эффективны амфотерицин В, вориконазол и итраконазол (Supparatpinyo, 2007; Ustianowski, 2008).

Для профилактики рецидивов рекомендуется постоянная вторичная профилактика итраконазолом (Supparatpinyo, 1998). Первичная профилактика не рекомендуется даже при длительном пребывании на эндемичных территориях (Chariyalertsak, 2002). Единственный больной, которого мы наблюдали, заболел после нескольких месяцев проживания в Таиланде (Sobottka, 1996).

Литература

- Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002, 34:277-84.
- Huang YT, Hung CC, Liao CH, et al. Detection of circulating galactomannan in serum samples for diagnosis of *Penicillium marneffe* infection and cryptococcosis among patients infected with HIV. *J Clin Microbiol* 2007;45:2858-62.
- Ma ES, Ho PL. Disseminated *Penicillium marneffe* infection. *Br J Haematol* 2005, 130:2.
- Sobottka I, Albrecht H, Mack D, et al. Systemic *Penicillium marneffe* infection in a German AIDS patient. *Eur J Clin Mic Inf Dis* 1996,15:256-9.
- Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffe* infection in patients infected with the HIV. *N Engl J Med* 1998, 339:1739-43.
- Supparatpinyo K, Schlamm HT. Voriconazole as therapy for systemic *Penicillium marneffe* infections in AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:350-3.
- Ustianowski AP, Sieu TP, Day JN. *Penicillium marneffe* infection in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:31-6.

Инфекция, вызванная *Rhodococcus*

Rhodococcus equi (прежнее название — *Corynebacterium equi*) — не образующая спор грамположительная бактерия, внутриклеточный паразит, распространенный повсеместно в воздухе, почве и воде. Этот микроорганизм обнаруживается на всех континентах. Сначала *Rhodococcus equi* был известен как возбудитель заболеваний у молодых лошадей, поэтому в течение полувека представлял интерес только для ветеринаров, однако в последние 20 лет он все чаще и чаще обнаруживается у людей, в основном у больных с тяжелым иммунодефицитом. У таких больных он вызывает тяжелую гранулематозную или абсцедирующую пневмонию, в некоторых слу-

чаях — диссеминированную инфекцию. В посевах мокроты эти коринеформные бактерии нередко принимают за представителей нормальной дифтероидной микрофлоры ротовой полости, поэтому инфекция не диагностируется.

Первый случай родококковой инфекции был описан в 1986 г. у больного СПИДом (Samies, 1986). С тех пор было описано еще 78 случаев, основную часть заболевших составляли больные СПИДом с количеством лимфоцитов CD4 менее 50 мкл⁻¹. Основные симптомы — лихорадка, одышка и сухой кашель (Capdevila, 1997). На рентгенограммах часто обнаруживаются кавверны, в основном в верхних долях легких. Лучший способ выявления родококков — посевы мокроты и крови (Torres-Tortosa, 2003).

Эффективны эритромицин, цiproфлоксацин, рифампин и ванкомицин; некоторые из этих препаратов можно комбинировать. Однако заболевание плохо поддается лечению, и полное выздоровление наступает редко (Plum, 1997; Sanz-Moreno, 2002); кроме того, при больших каввернах может потребоваться хирургическое вмешательство.

АРТ существенно улучшает выживаемость больных (Torres-Tortosa, 2003).

Литература

- Capdevila JA, Bujan S, Gavalda J, Ferrer A, Pahissa A. Rhodococcus equi pneumonia in patients infected with the HIV. Report of 2 cases and review of the literature. Scand J Infect Dis 1997, 9:535-41.
- Marchiori E, Muller NL, de Mendonca RG, et al. Rhodococcus equi pneumonia in AIDS: high-resolution CT findings in five patients. Br J Radiol 2005, 78:783-6.
- Plum G, Fätkenheuer G, Hartmann P, et al. Secondary prophylaxis of Rhodococcus equi pneumonia in HIV infection: breakthrough despite rifampicin/erythromycin suppressive therapy. Clin Microbiol Infect 1997, 3:141-143.
- Samies JH, Hathaway BN, Echols RM, et al. Lung abscess due to Corynebacterium equi: report of the first case in a patient with AIDS. Am J Med 1986, 80:685-688.
- Sanz-Moreno J, Flores-Segovia J, Olmedilla-Arregui G, et al. Rhodococcus equi pneumonia: HAART helps but does not cure lung infection. AIDS 2002, 16:509-11.
- Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by Rhodococcus equi in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. Chest 2003, 123:1970-6.

Болезнь Чагаса (Шагаса)

Возбудитель болезни Чагаса — простейшее *Trypanosoma cruzi*. Переносчиками инфекции являются триатомовые клопы (клопы-убийцы), обитающие почти исключительно на американском континенте. Человек заражается при попадании фекалий клопов на поврежденную кожу и слизистые. Болезнь Чагаса — самая частая причина кардиомиопатии в Южной Америке.

ВИЧ-инфицированные болеют чаще, и у них отмечается более высокий уровень паразитемии (Sartori, 2002). По-видимому, это обусловлено тем, что в специфическом иммунном ответе на трипаносом основную роль играет клеточный иммунитет. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных чаще развивается менингоэнцефалит, который обычно протекает тяжело и по рентгенологическим изменениям не отличим от церебрального токсоплазмоза и первичной лимфомы ЦНС. У ВИЧ-инфицированных из Южной Америки болезнь Чагаса необходимо включать в дифференциальный диагноз (Silva, 1999; Cordova, 2008). По возможности необходимо выполнять люмбальную пункцию, поскольку это помогает быстро установить точный диагноз. Однако лечение (в частности бензнидазолом) редко бывает успешным, и смертность от этого заболевания высока (Sartori, 2007; Cordova, 2008).

Литература

- Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. Int J Infect Dis 2008
- Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, et al. Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in HIV-infected patients. J AIDS Hum Retrovirol 1999, 20:342-9.
- Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, et al. Trypanosoma cruzi parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between HIV-positive and HIV-negative patients. J Infect Dis 2002, 186:872-5.
- Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. Ann Trop Med Parasitol 2007;101:31-50.

12. Саркома Капоши

Кристиан Хоффман, Стефан Эссер

Саркома Капоши (СК) — наиболее частая злокачественная опухоль у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Первые клинические случаи одновременного развития саркомы Капоши и пневмоцистной пневмонии у молодых МСМ в 1981 году привели к появлению первого описания СПИДа. Это заболевание названо в честь венгерского дерматолога Морица Капоши, который впервые описал «классическую» форму саркомы Капоши более 100 лет назад. Классический вариант саркомы Капоши развивается у в остальном здоровых пожилых людей, которые родом из Восточно-Средиземноморского региона. При классическом варианте элементы СК располагаются чаще всего только на коже нижних конечностей, что позволяет без труда отличить ее от ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши, которой посвящена эта глава.

В отличие от классического варианта, элементы ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши могут появляться на любом участке кожи и слизистых оболочек. В патологический процесс могут вовлекаться лимфатические узлы и внутренние органы, в том числе желудок, кишечник, легкие и печень. Течение ВИЧ-ассоциированной СК может быть очень разным — от стабильного, когда выявляются мелкие элементы, не изменяющиеся годами, до чрезвычайно агрессивного, которое может привести к смерти пациента через несколько месяцев.

По сравнению с 1980-ми годами и началом 1990-х годов, когда СК входила в число самых распространенных СПИД-индикаторных заболеваний, сейчас распространенность СК относительно низкая (Francesci, 2008). Во Франции заболеваемость за период с 1994 по 1999 год существенно снизилась — больше чем в 10 раз всего за 5 лет (Grabar; 2006). Кроме того, с появлением антиретровирусной терапии изменилось клиническое течение СК. Устойчивые к лечению формы с агрессивным злокачественным течением, часто приводящие к смерти больного, сегодня встречаются редко.

Патогенез

Гистогенез саркомы Капоши неясен. Специалисты пока не пришли к единому мнению о происхождении веретенообразных клеток, из которых состоят элементы саркомы Капоши. Результаты последних исследований позволили предположить, что веретенообразные клетки происходят из эндотелия лимфатических сосудов (Dupin, 2006). С 1994 года известно, что развитие СК связано с инфицированием вирусом герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) или герпесвирусом, ассоциированным с саркомой Капоши. ВГЧ-8 всегда обнаруживается в опухолевой ткани, и уровень вирусной нагрузки ВГЧ-8 в плазме крови довольно хорошо коррелирует со скоростью прогрессирования СК (Laneu, 2007). ВГЧ-8 передается в основном со слюной (SWOT, 2000), но также может передаваться половым путем, вертикальным путем (от матери плоду) и при переливании крови (Pica, 2008). В некоторых регионах, особенно в Италии и Центральной Африке, ВГЧ-8 инфицировано до 50% жителей. Точная роль ВГЧ-8 в патогенезе СК неясна. У носителей ВГЧ-8 необязательно развивается СК. Определенную роль могут играть взаимодействие ВГЧ-8 с другими вирусами, особенно с вирусом ВИЧ-1 (Aoki, 2004) и, возможно, также с другими вирусами, в том числе ВГЧ-6 и ВПГ-1, нарушение каскадов передачи сигнала, увеличение продукции факторов роста, а также дисбаланс цитокинов (McComack, 2005).

Среди ВИЧ-инфицированных СК развивается преимущественно у МСМ; у ВИЧ-инфицированных женщин, детей и больных гемофилией СК возникает редко. Иммунодефицит и (или) низкое количество лимфоцитов CD4 служит пусковым фактором для появления и дальнейшего прогрессирования СК. Однако для развития СК наличие тяжелого иммунодефицита совсем необязательно. СК принадлежит к числу нескольких СПИД-индикаторных заболеваний, которые могут возникать у пациентов с относительно сохранным иммунным статусом. Приблизительно у 29% всех пациентов, принимавших участие в исследованиях саркомы Капоши

(США, 1996–2007 гг.), количество лимфоцитов CD4 превышало 300 мкл⁻¹, а вирусная нагрузка ВИЧ была ниже порога определения (Krown, 2008). В одном исследовании было установлено, что скорость прогрессирования заболевания сильнее коррелировала с уровнем активации лимфоцитов CD8, чем с количеством лимфоцитов CD4 (Stebbing, 2006). Кроме того, СК может развиваться всего через несколько недель или месяцев после начала АРТ. Возникновение СК как проявления ВСВИС свидетельствует о том, что восстановления ВГЧ-8-специфического иммунного ответа и снижения вирусной нагрузки ВИЧ и ВГЧ-8 на фоне АРТ, возможно, недостаточно для профилактики развития СК у всех ВИЧ-инфицированных пациентов.

Клинические проявления

У ВИЧ-ассоциированной СК нет излюбленных мест локализации. Элементы могут появляться на любом участке кожи, а также на слизистых оболочках ротовой полости, половых органов и на конъюнктиве глаз. Заболевание, как правило, начинается с бессимптомного появления нескольких пурпурных (красно-фиолетовых) пятен или узелков. Элементы склонны распространяться вдоль линий Лангера (линий максимальной растяжимости кожи, соответствующих расположению пучков коллагеновых волокон). Как уже говорилось, дальнейшее развитие заболевания может быть разным. У одних больных узлы и пятна не меняются годами, у других — стремительно, за несколько недель, разрастаются и распространяются. Быстрый рост очагов опухоли нередко вызывает боль, а кожа вокруг очага в результате кровоизлияний становится желто-зеленого цвета. В центре разросшейся опухоли часто формируется очаг некроза с изъязвлением. Опухолевые узлы легко кровоточат. Бляшки и узлы часто сливаются, что может сопровождаться сильнейшим отеком, обусловленным лимфостазом. В полости рта очаги часто локализуются на твердом небе. Вначале появляется фиолетовая эритема, затем на ее месте образуются склонные к изъязвлению бляшки или узлы. Очаги СК возникают и на наружных половых органах, в том числе на крайней плоти и головке полового члена.

Разрешение очагов СК проявляется не только уменьшением их размеров, но и изменением цвета — с темного на ярко-красный. Однако некоторые изменения могут оставаться пожизненно. На месте разрешившихся очагов саркомы Капоши часто остается серо-коричневая или светло-коричневая гиперпигментация. Она обусловлена отложениями гемосидерина и, возможно, повышением активности меланоцитов на фоне воспалительного процесса. Лимфедема также может сохраняться годами.

Диагностика

Диагноз кожной формы СК обычно устанавливается по клинической картине и внешнему виду элементов. Однако во всех сомнительных случаях рекомендуется выполнить биопсию (инцизионную или эксцизионную) для гистологического подтверждения диагноза. Дифференциальную диагностику проводят с другими злокачественными опухолями (кожной лимфомой и ангиосаркомой), а также инфекционными заболеваниями (например, сифилисом и бактериальным ангиоматозом). При гистологическом исследовании обнаруживаются веретенообразные клетки и просветы новообразованных сосудов, выстланных атипичными эндотелиальными клетками. Часто обнаруживаются экстравазально лежащие эритроциты, гемосидерин и фиброз.

При обследовании любого больного с СК рекомендуется установить стадию заболевания, проведя ряд исследований.

1. Полный врачебный осмотр (осмотреть слизистые оболочки полости рта и половых органов!).
2. Ультразвуковое исследование брюшной полости.
3. Гастродуоденоскопия и колоноскопия (обе процедуры обязательны при обнаружении очагов на слизистых оболочках).
4. Рентгенография грудной клетки (для исключения легочной СК).

Лечение

Если диагноз саркомы Капоши установлен у ВИЧ-инфицированного пациента, который еще не получал антиретровирусные препараты, необходимо начать АРТ. Всем пациентам, получающим АРТ, которая не обеспечивает полное подавление вирусной нагрузки, необходимо оптимизировать схему АРТ. Необходимо прилагать все усилия, чтобы обеспечить непрерывность АРТ (Silverberg, 2007). При снижении вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови и с началом восстановления иммунной системы во многих случаях очаги СК перестают расти или даже полностью разрешаются без специфического лечения. В одном итальянском исследовании, включавшем (последовательно) 22 пациента с саркомой Капоши, ранее не получавших АРТ, общая частота клинического ответа саркомы Капоши на АРТ составила 91%: у 18 пациентов был достигнут полный клинический ответ (полное разрешение элементов СК), у двух пациентов — частичный ответ (частичное разрешение элементов СК), а еще у двух пациентов наблюдалось прогрессирование СК. Клинический ответ был стабильным у всех 18 пациентов (Cattelan, 2005).

Клиницисты давно отмечали, что на фоне АРТ с ингибитором протеазы саркома Капоши часто проходит даже в отсутствие существенного восстановления иммунной системы. Этому наблюдению найдено обоснование: установлено, что ИП индинавир и саквинавир оказывают прямое антипролиферативное действие (Sgadari, 2002). Однако конкретных рекомендаций по выбору схемы АРТ не существует, поскольку схемы с ННИОТ также эффективны в отношении регрессии очагов СК (Grabar, 2006; Martinez, 2006).

АРТ как единственный метод лечения рекомендуется не всем пациентам. При быстро прогрессирующем или симптоматическом течении, а также при поражении внутренних органов, рекомендуется сочетать АРТ с химиотерапией цитостатиками. Далее приводится краткий обзор современных методов химиотерапии.

Химиотерапия. Показаниями к проведению химиотерапии служат быстро прогрессирующее течение СК, поражение внутренних органов, лимфедема, персистирующие очаги СК на фоне АРТ и, в особенности, развитие СК на фоне ВСВИС. Пегилированный липосомальный доксорубин гидрохлорид (Келикс®) в дозе 20 мг/м² поверхности тела служит препаратом выбора (Di Trolio, 2006). Он заменил устаревшие схемы лечения, в том числе схему AVV (комбинацию адриамицина, блеомицина и винкристина. При применении препарата Келикс® стало возможным достичь полной ремиссии в 80% случаев (Lichterfeld, 2005). Инфузии препарата в течение 30–60 минут каждые 2–3 недели можно проводить амбулаторно. Препарат обычно хорошо переносится. В назначении противорвотных препаратов необходимости не возникает. Обычно для достижения хорошего клинического ответа достаточно 6–8 введений препарата (циклов). Рецидивы при терапии Келиксом® возникают редко и, если возникают, то в течение первого года (Martin Carboneo, 2008). Необходимо помнить о токсическом действии доксорубина на костный мозг и сердце. Хотя кардиотоксичность наблюдается редко и возникает только при кумулятивных дозах выше 450 мг, рекомендуется выполнить эхокардиографию (фракция выброса?) перед началом лечения и контрольную ЭХО-КГ через 6 циклов химиотерапии. Еще один важный побочный эффект Келикса® — ладонно-подошвенная эритродизестезия (ЛПЭ), при котором на кистях и стопах появляется болезненная эритема (Lorusso, 2007). Частота возникновения ЛПЭ выше при применении Келикса®, чем при применении обычного доксорубина.

Помимо доксорубина при саркоме Капоши также эффективен паклитаксел (Таксол®) (Tulpule, 2002; Dhillon, 2005; Stebbing, 2006). Однако паклитаксел токсичнее для костного мозга и почти всегда вызывает полную алопецию (выпадение волос), часто уже после первого введения (необходимо предупреждать об этом пациентов!). Паклитаксел следует назначать только в случаях, когда наблюдается прогрессирование очагов СК на фоне лечения Келиксом® или в случаях, когда Келикс® недоступен. В нескольких неконтролируемых исследованиях была установлена также эффективность доцетаксела (Таксотера®) (Autier, 2005; Lim, 2005). Необходимо отметить, что таксаны могут вступать в значимые лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами (Bundow, 2004).

Кроме таксанов, для лечения рефрактерной к доксорубину СК могут применяться этопозид

внутри (Evans, 2002), иринотекан (Vascher, 2005) и химиотерапевтическая схема ABV, которая уже упоминалась раньше.

Иммунотерапия. Приемлемая частота ремиссий достигалась также при лечении интерферонами. Однако при лечении интерферонами частота клинических ответов, по-видимому, все-таки несколько ниже, чем при применении пегилированного липосомального доксорубина (Kreuter, 2005). Механизм действия интерферонов при СК до конца неясен. Помимо иммуномодулирующего действия, интерфероны, возможно, индуцируют апоптоз в клетках СК. Важно отметить, что эффективность зависит от иммунного статуса. У пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл⁻¹ частота ремиссий на фоне интерферонотерапии превышает 45%, в то время как у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ она составляет всего 7%. Возможно, существуют дополнительные прогностические факторы, определяющие ответ на интерферонотерапию, например, эндогенные уровни интерферонов, которые повышаются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

В настоящее время стандартизованных схем лечения саркомы Капоши интерферонами не существует. Однако в силу выраженного побочного действия высокие дозы (до 30 млн МЕ/сут) используют редко. Как правило, интерфероны назначают в дозе 3–6 млн МЕ/сут подкожно. С наступлением ремиссии (прекращение роста опухолевых узлов, уплощение узлов, исчезновение пурпурной окраски очагов, изменение цвета на коричневатый) интерфероны начинают вводить 3 раза в неделю. Ожидать полной ремиссии следует не ранее, чем через 6–8 недель лечения (зачастую она наступает гораздо позже). Пока нет достаточного количества данных по применению пегилированного интерферона для лечения СК у ВИЧ-инфицированных. Пегилированный интерферон успешно применялся для лечения классического варианта СК (Thoma-Greber, 2002) в дозе 50 мкг один раз в неделю подкожно. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы установить оптимальный режим применения пегилированного интерферона у ВИЧ-инфицированных (возможно, потребуется увеличение дозы или укорочение интервалов между введениями). Уже было опубликовано несколько вдохновляющих сообщений об успешном опыте применения пегилированного интерферона у больных СПИДом (Van der Ende, 2007; Ueno, 2007; Di Lorenzo, 2008).

Местное лечение. Преимуществами являются хорошая переносимость и меньшая стоимость. В

Таблица 12.1. Специфическая терапия саркомы Капоши при неэффективности АРТ

Препарат	Доза	Примечание
Пегилированный липосомальный доксорубин (Келикс®)	20 мг/м ² внутривенно каждые 2 недели	Препарат выбора. Побочные эффекты: выраженное угнетение кроветворения, кардиотоксичность, ладонно-подошвенная эритродизестезия.
Интерферон-альфа 2a (Роферон®)	3–6 млн МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю	Выраженные побочные эффекты, уступает по эффективности доксорубину. Применять только при количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл ⁻¹ и при ограниченной форме заболевания.
Пегилированный интерферон-альфа 2b (Пегинтрон®)	50 мкг подкожно 1 раз в неделю	Переносимость лучше, чем у обычных препаратов интерферона-альфа (2a, 2b), однако нет данных о применении у больных СПИДом. Это применение за рамками официально одобренных показаний!
Паклитаксел (Таксол®)	100 мг/м ² внутривенно каждые 2 недели или 135 мг/м ² внутривенно каждые 3 недели	Выраженная нейтропения, периферическая нейропатия, аллергические реакции, алоpecia. Это применение за рамками официально одобренных показаний! Могут быть лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

зависимости от размера и локализации очагов применяют маскировку средствами декоративной косметики, криохирургию, введение в очаги СК производных алкалоидов барвинка, блеомицина или интерферонов, лучевую терапию мягким рентгеновским излучением, лучевую терапию пучком ускоренных электронов, фракционированную лучевую терапию с использованием кобальта-60, имиквимод (Celestin Schartz, 2008). Для лечения лимфедемы при

СК очень важно ношение компрессионного белья (эластичных чулок) (Vrambilla 2006).

Саркома Капоши крайне чувствительна к облучению (Becker, 2006). Кожные элементы в виде пятен и бляшек прекрасно поддаются лучевой терапии в суточной дозе 4–5 Гр (общая доза 20–30 Гр, разделить на 3 раза в неделю) мягким рентгеновскими излучением.

Поскольку СК представляет собой многоочаговое системное заболевание, хирургические вмешательства ограничены диагностической эксцизионной биопсией и паллиативным удалением мелких образований для устранения косметических дефектов. Поскольку поражение зачастую распространяется глубоко в окружающие ткани, что внешне бывает незаметно, местная травма часто провоцирует появление новых очагов (феномен Кебнера), и после иссечения одного очага следует ожидать появления новых — в том же месте или поблизости. Предотвратить подобные рецидивы помогает лучевая терапия: чтобы охватить опухолевые клетки, распространяющиеся по сосудистому руслу, зона облучения должна выходить за края опухоли на 0,5–1,0 см.

Подходы к лечению саркомы Капоши. С учетом патогенеза СК для ее лечения были предложены новые препараты, в том числе противовирусные средства, цитокины и ингибиторы ангиогенеза.

- Валганцикловир — многообещающий препарат, поскольку он существенно подавляет репликацию ВГЧ-8. Это было недавно установлено в рандомизированном исследовании (Casper, 2008). Валганцикловир лучше переносится, чем фоскарнет, возможность применения которого рассматривалась в 1990-х годах. Однако на сегодняшний день нет опубликованных данных по клинической эффективности валганцикловира при лечении СК у больных СПИДом.
- Интерлейкин-12 — высокая частота клинического ответа в исследованиях II фазы, в которых этот цитокин применялся в комбинации с липосомальным доксорубицином (Little, 2007). Рандомизированных исследований не проводилось.
- Сиrolimus (и эверолимус) — новые иммунодепрессанты, применяющиеся в трансплантологии. Хорошие клинические результаты в неконтролируемых исследованиях при применении для лечения СК у ВИЧ-отрицательных пациентов после пересадки почки (Stallone, 2005; Campistol, 2007). Предполагается, что эти препараты подавляют ангиогенез в опухолевых узлах, блокируя продукцию фактора роста эндотелия сосудов.
- Иматиниб (Гливек®) — предполагается, что активация тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и рецепторов c-kit играет важную роль в процессе роста очагов СК у больных СПИДом. Применение иматиниба мезилата, блокатора рецепторов к тромбоцитарному фактору роста/c-kit, вызвало клиническую и гистологическую регрессию кожных очагов СК у 5 из 10 пациентов через 4 недели лечения (Koon, 2005).
- Сорафениб (Нексавар®) — пероральный блокатор Raf-киназы, одобренный для лечения поздних стадий рака почки. Отдельные случаи применения при СК (Ardavanis, 2008). Готовятся исследования I фазы.
- Матриксные металлопротеиназы (ММП) играют роль в метастазировании опухолей; их экспрессия клетками саркомы Капоши в значительной степени повышена. В исследовании II фазы была продемонстрирована эффективность ингибиторов ММП при выраженных проявлениях саркомы Капоши (Dezube, 2006). Однако частота клинического ответа на терапию была достаточно умеренной — всего 41%. Наиболее частыми побочными эффектами были реакции фоточувствительности и сыпь.
- Ретиноиды (третиноин, изотретиноин, ацитреин) могут подавлять пролиферацию опухолевых клеток СК. Было проведено много исследований с разными производными ретиноевой кислоты (Corbeil, 1994; Duvic, 2000; Bodsworth, 2001; Bernstein, 2002; Aboulafia, 2003). Однако их эффективность невысока. Поэтому процедура одобрения этих препаратов для лечения СК будет сложной.

Литература

- Aboulafia DM, Norris D, Henry D, et al. 9-cis-retinoic acid capsules in the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Arch Dermatol* 2003, 139:178-86.
- Aoki Y, Tosato G. HIV-1 Tat enhances KSHV infectivity. *Blood* 2004; 104: 810-4
- Ardavanis A, Doufexis D, Kountourakis P, Rigatos G. A Kaposi's sarcoma complete clinical response after sorafenib administration. *Ann Oncol* 2008, 19:1658-9.
- Autier J, Picard-Dahan C, Marinho E, et al. Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study. *Br J Dermatol* 2005, 152:1026-9.
- Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Onkologie* 2006; 29: 329-33.
- Bernstein ZP, Chanan-Khan A, Miller KC, Northfelt DW, Lopez-Berestein G, Gill PS. A multicenter phase II study of the intravenous administration of liposomal tretinoin in patients with acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer* 2002; 95: 2555-61.
- Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, et al. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 77-87.
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5224-8.
- Brambilla L, Tournalaki A, Ferrucci S, Brambati M, Boneschi V. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. *J Dermatol* 2006; 33: 451-6.
- Bundow D, Aboulafia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2004, 27: 81-4.
- Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients—the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22 Suppl 1:i17-22.
- Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 2008, 198:23-30.
- Cattelan AM, Calabro ML, De Rossi A, et al. Long-term clinical outcome of AIDS-related Kaposi's sarcoma during highly active antiretroviral therapy. *Int J Oncol* 2005; 27: 779-85.
- Celestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58:585-91.
- Corbeil J, Rapaport E, Richman DD, Looney DJ. Antiproliferative effect of retinoid compounds on Kaposi's sarcoma cells. *J Clin Invest* 1994, 93:1981-6.
- Crane HM, Deubner H, Huang JC, Swanson PE, Harrington RD. Fatal Kaposi's sarcoma-associated immune reconstitution following HAART initiation. *Int J STD AIDS* 2005; 16:80-3.
- Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, Aboulafia DM. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1389-94.
- Dhillon T, Stebbing J, Bower M. Paclitaxel for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005, 5:215-9.
- Di Lorenzo G, Di Trolio R, Montesarchio V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi sarcoma: a retrospective study. *Cancer* 2008, 112:1147-52.
- Di Trolio R, Di Lorenzo G, Delfino M, De Placido S. Role of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi's sarcoma: a systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 253-63.
- Dupin N, Grange PA. Looking for the target cell of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Invest Dermatol* 2006, 126:545-7.
- Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1461-9.
- Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. *J Clin Oncol* 2002, 20:3236-41.
- Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M, et al. Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer* 2008, 99:800-4.
- Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *JCO* 2006; 24: 3408-14.
- Koon HB, Bublely GJ, Pantanowitz L, et al. Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 982-9.
- Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, et al. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma; retrospective analysis of three German centers. *Cancer Invest* 2005, 23:653-9.
- Krown SE, Lee JY, Dittmer DP; AIDS Malignancy Consortium. More on HIV-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2008, 358:535-6.
- Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. *J Interferon Cytokine Res* 2002, 22:295-303.
- Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:395-402.
- Laney AS, Cannon MJ, Jaffe HW, et al. Human herpesvirus 8 presence and viral load are associated with the progression of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2007; 21:1541-5.
- Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection* 2005; 33: 140-7.
- Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2005; 103: 417-21.
- Little RF, Aleman K, Kumar P, et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with interleukin-12 for AIDS-related Kaposi sarcoma. *Blood* 2007, 110:4165-71.
- Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 2007;18:1159-64.
- Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2004; 18: 1737-40.
- Martin-Carbonero L, Palacios R, Valencia E, et al. *Clin Infect Dis* 2008, 47:410-7. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin.

- Martinez V, Caumes E, Gambotti L, et al. Remission from Kaposi's sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2006; 94: 1000-6. A
- McCormick C, Ganem D. The kaposin B protein of KSHV activates the p38/MK2 pathway and stabilizes cytokine mRNAs. *Science* 2005; 307: 739-41.
- Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 2000, 343:1369-77.
- Pica F, Volpi A. Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2007:152-6.
- Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002, 38:460-7.
- Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med* 2002, 8: 225-32.
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007;21:1957-63.
- Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005, 352:1317-23.
- Stebbing J, Wildfire A, Portsmouth S, et al. Paclitaxel for anthracycline-resistant AIDS-related Kaposi's sarcoma: clinical and angiogenic correlations. *Ann Oncol* 2003; 14: 1660-6.
- Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002, 95:147-54.
- Ueno T, Mitsuishi T, Kimura Y, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma: successful treatment with interferon-alpha. *Eur J Dermatol* 2007;17:539-40.
- Van der Ende M, Mulder JW, van den Berge M, Blok W, Schutten M. Complete clinical and virological remission of refractory HIV-related Kaposi's sarcoma with pegylated interferon alpha. *AIDS* 2007;21:1661-2.

13. Злокачественные лимфомы

Кристиан Хоффман

Лимфомы — это злокачественные новообразования лимфатической системы, которые быстро растут, прогрессируют и в отсутствие лечения через несколько недель или месяцев приводят к смерти. Различают лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и большую группу неходжкинских лимфом. У ВИЧ-инфицированных все типы лимфом встречаются гораздо чаще, чем у неинфицированных (см. таблицу 1). Особенно часто у них встречаются неходжкинские В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности.

После появления антиретровирусной терапии заболеваемость лимфомами существенно снизилась. По-видимому, снижение заболеваемости коснулось главным образом только тех видов лимфом, которые развиваются в основном при тяжелом иммунодефиците (Kirk, 2001; Polesel, 2008). Кроме того, данные показывают, что снижение заболеваемости лимфомами далеко не такое заметное, как снижение заболеваемости саркомой Капоши и большинством оппортунистических инфекций

(Clarke 2001, Little 2001; Polesel, 2008). По этой причине относительная доля лимфом среди всех СПИД-индикаторных заболеваний растет. В некоторых когортных исследованиях ВИЧ-инфекции злокачественные лимфомы по частоте уже обогнали саркому Капоши — самую частую злокачественную опухоль при ВИЧ-инфекции. В исследовании EuroSIDA доля лимфом среди СПИД-индикаторных заболеваний выросла с <4% в 1994 году до 16% в 1998 году (Mocroft, 2000). Во Франции лимфомы были причиной 11% смертей ВИЧ-инфицированных в 2000 году и 10% смертей в 2005 году (Bonnet, 2004 и 2009). Таким образом, в будущем лимфомы будут играть существенную роль в заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных.

Таблица 13.1. Относительный риск различных лимфом у ВИЧ-инфицированных по сравнению с неинфицированными ВИЧ (Goedert, 2000; с изменениями)

Неходжкинские лимфомы, все	165
Неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности	348
Иммунобластные НХЛ	652
Лимфома Беркитта	261
Неклассифицированные	580
Первичная лимфома ЦНС	> 1000
Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности	14
Плазмоцитомы	5
Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)	8

Злокачественные лимфомы у ВИЧ-инфицированных биологически очень гетерогенны и различаются по нескольким параметрам. Частота и протяженность онкогенных мутаций и выраженность цитокиновых нарушений различаются, так же как и гистогенетическое происхождение опухолевых клеток (Pocsi, 2000). Кроме того, связь лимфом с инфекциями, вызванными вирусом Эпштейна-Барр и другими онкогенными вирусами, в частности ВГЧ-8 и вирусом SV40, очень вариабельна. Степень иммунодефицита, при которой развиваются лимфомы, также значительно варьирует. Лимфома Беркитта и лимфогранулематоз нередко возникают даже при хорошем иммунном статусе. Напротив, иммунобластная лимфома и, в особенности, первичная лимфома ЦНС практически всегда развиваются на фоне глубокого иммунодефицита. Сейчас получены некоторые доказательства того, что некоторые подтипы злокачественных лимфом можно рассматривать как «оппортунистические», поскольку они развиваются только на фоне тяжелого иммунодефицита. Другие подтипы лимфом возникают только на фоне хронической

активации В-клеток, возможно, обусловленной вирусемией ВИЧ (Epeldegui, 2007; Zoufaly, 2008). Тем не менее, у ВИЧ-ассоциированных лимфом — как у неходжкинских лимфом, так и у лимфогранулематоза — есть много общего. Обычно для них характерны агрессивный рост, поздняя диагностика (диагноз зачастую устанавливается только на поздней стадии заболевания, когда есть экстранодальные очаги), плохой ответ на лечение, высокая частота рецидивов и в целом неблагоприятный прогноз (Levine, 2000).

Лечение злокачественной лимфомы до сих пор вызывает существенные трудности. Хотя у многих больных с иммунодефицитом возможна агрессивная полихимиотерапия, она сопровождается выраженными побочными эффектами и требует слаженного взаимодействия гематолога-онколога и специалиста по лечению ВИЧ-инфекции.

В следующих разделах отдельно рассматриваются системные неходжкинские лимфомы, первичная лимфома ЦНС и лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина). Отдельно будет упомянута также многоочаговая болезнь Кастанеллана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов), хотя она не относится к злокачественным лимфомам. Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности (вялотекущие) у ВИЧ-инфицированных встречаются очень редко и поэтому здесь не обсуждаются. Поскольку какие-либо данные и, особенно, рекомендации по лечению этих лимфом у ВИЧ-инфицированных отсутствуют, необходимо руководствоваться действующими рекомендациями для ВИЧ-отрицательных больных.

Системные неходжкинские лимфомы (НХЛ)

Тесная связь между системными НХЛ и СПИДом известна уже давно — первые случаи были описаны уже через год после первого клинического описания СПИДа и еще до того, как был открыт ВИЧ (Ziegler, 1982). С 1985 года НХЛ высокой степени злокачественности включены в число СПИД-индикаторных заболеваний.

Более 90% ВИЧ-ассоциированных НХЛ являются В-клеточными. Почти всегда они характеризуются высокой степенью злокачественности. Преобладают два основных гистологических типа; по классификации ВОЗ это лимфома Беркитта, на которую приходится 30–40% случаев, и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, на которую приходится 40–60% случаев. Однако относительно большую долю ВИЧ-ассоциированных лимфом (до 30%) не удается классифицировать даже в специализированных лабораториях. Небольшая часть НХЛ (1–3%) приходится на первичную лимфому серозных полостей тела (первичную выпотную лимфому), которая рассматривается отдельно (см. ниже).

До наступления эпохи ВААРТ прогноз у больных с НХЛ был плохим; продолжительность жизни составляла от 6 до 9 месяцев (Levine, 2000). С появлением комбинированной антиретровирусной терапии ситуация резко изменилась (Hoffmann, 2003). Тем не менее, недавно проведенный анализ данных Объединенного когортного исследования антиретровирусной терапии (ART Collaboration Cohort), цель которого состояла в том, чтобы сравнить влияние разных СПИД-индикаторных заболеваний, развивающихся на фоне АРТ, на смертность больных, показал, что НХЛ сопровождается самым высоким относительным риском смерти (по сравнению с другими СПИД-индикаторными заболеваниями).

Меняется ли клинико-гистологический спектр подтипов лимфом, пока неясно. Представляется вероятным увеличение относительной доли лимфомы Беркитта.

Профилактика, раннее выявление

По-видимому, от развития лимфом лучше всего защищает АРТ. АРТ не только улучшает иммунный статус, но и уменьшает хроническую стимуляцию В-клеток, которая также служит фактором риска возникновения лимфомы (Grulich, 2008). Необходимо добиваться максимального снижения вирусной нагрузки, поскольку кумулятивная вирусемия ВИЧ служит независимым и стойким прогностическим фактором риска развития СПИД-индикаторной лимфомы у пациентов, получающих АРТ (Zoufaly, 2008).

За исключением АРТ, пока не получено данных, доказывающих эффективность какого-либо метода профилактики или метода ранней диагностики злокачественных лимфом (например, регулярных ультразвуковых исследований и т. д.).

Было проведено множество исследований, в которых пытались выявить факторы (так называемых «биомаркеры»), предшествующие развитию лимфомы у больных СПИДом. Например, было показано, что прогностическими факторами риска развития НХЛ могут служить уровни сывороточных глобулинов (Grulich, 2000), интерлейкина-6 (Breen, 2003), растворимых (свободных) рецепторов CD44 или CD30 (Breen, 2005 и 2006), активность цитидин-дезаминазы, индуцируемой активацией (Epeldegui, 2007), а также уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов (Landgren, 2009). Все эти маркеры активации были существенно повышены у больных СПИДом, у которых развивалась НХЛ, по сравнению с группой больных СПИДом без НХЛ и группой здоровых лиц. Эти наблюдения позволяют глубже понять патогенез лимфом у ВИЧ-инфицированных. Однако эти исследования пока не включены в стандарт обследования всех пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Клинические проявления

Основной симптом — увеличение лимфоузлов. Лимфомы представляют собой плотные, неподвижные или малоподвижные безболезненные образования. К моменту установления диагноза у многих больных имеется уже поздняя стадия лимфомы. Почти всегда ставится III–IV стадия по Энн-Арборской классификации; в большинстве случаев (60–80%) обнаруживаются В-симп-

томы — лихорадка, ночные поты и потеря веса. Нередко наблюдаются астения, выраженное недомогание и быстрое ухудшение физического состояния. Часто имеются экстранодальные очаги, иногда очень большие. В нашей когорте из 203 больных хотя бы один экстранодальный очаг был обнаружен у 81% больных (Hoffmann, 2003). Образование очагов возможно в любых органах — глазнице, яичках, сердце, молочных железах, мочевом пузыре, почках, мышцах, костях и т. д. Однако чаще всего очаги обнаруживаются в ЖКТ, печени и костном мозге. Возможно также вторичное поражение ЦНС. При наличии экстранодальных очагов симптоматика зависит от их локализации. Возможны боль в животе при гепатоспленомегалии, кровотечения или симптомы кишечной непроходимости при поражении кишечника, боль в костях при опухолевой инфильтрации скелета и головная боль при поражении головного мозга.

Диагностика

Необходимо быстро провести гистологическую диагностику. Если по результатам биопсии костного мозга установить точный диагноз не удастся, для исследования нужно взять удаленный целиком лимфоузел (например, шейный, подмышечный или паховый). Простая пункционная биопсия лимфоузла часто не позволяет получить достаточное количество ткани для гистологического исследования. Гистологический материал необходимо отправлять на исследование только в специализированную патогистологическую лабораторию, имеющую большой опыт оценки морфологии лимфоузлов. Необходимо обсуждать каждый случай с патогистологом и принимать все меры предосторожности, чтобы избежать неверного диагноза. «Т-клеточная лимфома низкой или высокой степени злокачественности» у больного СПИДом — типичный, но в большинстве случаев неверный диагноз. Т-клеточные лимфомы у больных СПИДом возникают крайне редко. В большинстве случаев Т-клеточные инфильтраты являются маркерами нескольких инфекционных заболеваний, например, злокачественного течения сифилиса, но не лимфомы.

Первичный патогистологический диагноз должен включать информацию о подтипе лимфомы (Беркитта?), о скорости пролиферации, а также о профиле экспрессии рецепторов CD клетками опухоли (обязательно проверять наличие рецепторов CD20, желательны — наличие рецепторов CD10, CD138, MUM-1), поскольку от этих факторов зависит выбор тактики лечения (см. ниже).

У всех пациентов с предположительным диагнозом НХЛ необходимо определить стадию заболевания по Энн-Арборской классификации (см. таблицы 13.2а и 13.2б).

Таблица 13.2а. Обновленная Энн Арборская классификация для установления клинической стадии НХЛ.

I	Поражение лимфоузлов одной области (I) или одного экстралимфатического (экстранодального) органа или участка ткани (IE).
II	Поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или участка ткани и их регионарных лимфоузлов с поражением или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (IIE).
III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III E), или с поражением селезенки (III S), с тем и другим (III E+S).
IV	Диффузное или диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с поражением или без поражения лимфатических узлов, или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдельных (не регионарных) лимфоузлов.

Таблица 13.2б. Каждая стадия подразделяется на категории А и В

A	Бессимптомное течение
B	Общие симптомы: а) необъяснимая потеря веса более чем на 10% за последние 6 месяцев, и/или б) необъяснимая персистирующая или рецидивирующая лихорадка > 38°C, и/или в) профузные ночные поты.

Основные диагностические исследования для определения стадии заболевания включают рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости, КТ шеи, грудной клетки и живота, а также трепанобиопсию костного мозга (пункции костного мозга недостаточно!). Помимо определения иммунного статуса и вирусной нагрузки, минимальное лабораторное обследование должно включать клинический анализ крови с определением СОЭ, уровня С-реактивного белка и мочевой кислоты, активность ЛДГ, биохимические показатели функции почек и печени, электролиты. Также очень важно провести ЭКГ и ЭХО-КГ до начала терапии, поскольку в ином случае невозможно будет оценивать кардиотоксическое действие химиотерапии (антрациклинами) в динамике. Перед началом лечения блеомицином следует провести исследование функции внешнего дыхания.

После двух циклов химиотерапии проводят повторное обследование для оценки стадии опухоли и эффективности лечения. В этом случае стадию определяют исходя из первоначальной локализации лимфомы. После завершения протокола химиотерапии необходимо провести полное обследование с трепанобиопсией костного мозга (если он был поражен изначально) и полной КТ. При полной ремиссии обследование рекомендуется в первое время делать каждые 3 месяца. Через год интервалы можно продлить до 6 месяцев, а через 2 года — до 12 месяцев. Рецидивы после ремиссии длительностью более трех лет встречаются редко.

На поздних стадиях болезни (стадии III–IV по Энн-Арборской классификации) и, особенно, при поражении ЛОР-органов перед началом системной химиотерапии необходимо провести люмбальную пункцию, чтобы исключить поражение мозговых оболочек. При этом для профилактики вводят 15 мг метотрексата интратекально. Однако польза от введения метотрексата, которое широко применяется онкологами, не была доказана в контролируемых исследованиях.

Лечение

В связи с очень быстрым распространением лимфом даже при «ранней» диагностике опухоль редко бывает ограниченной. Реальная стадия заболевания нередко недооценивается, поэтому при каждой ВИЧ-ассоциированной лимфоме высокой степени злокачественности следует начинать сразу с системной химиотерапии, направленной на радикальное излечение. Только хирургического лечения или только лучевой терапии недостаточно. Лечение нужно начинать быстро, поскольку для лимфом характерно агрессивное распространение. В частности, не следует терять время на длительное обследование с целью определения стадии; все необходимые исследования нужно провести за неделю.

В Европе диффузные крупноклеточные НХЛ уже много лет лечат схемами на основе комбинации СНОР (циклофосфамид [cyclophosphamide], адриамицин [hydroxodoxorubicin], винкристин [Oncovin®] и преднизолон [prednisolone]). Обычно проводится 4–6 циклов, см. таблицу 3. На сегодняшний день это самая эффективная схема. Химиотерапию по схеме СНОР можно проводить амбулаторно, она достаточно хорошо переносится. Проводят не менее 4 циклов и, по возможности, еще 2 цикла после достижения полной ремиссии.

Стандартная трехнедельная схема СНОР («СНОР-21») приведена в таблице 3. После успешного применения у пожилых ВИЧ-отрицательных больных схемы «СНОР-14» (Pfreundschuh, 2004), у ВИЧ-инфицированных также стали применять «сжатый» вариант схемы «СНОР-21» — «СНОР-14» (продолжительность цикла сокращается до двух недель). Включение в эту схему ростового фактора Г-КСФ (например, Филграстима в дозе 30–48 млн единиц или Нейпогена® в дозе 300–480 мкг подкожно 1 раз в сутки с 4-го по 13-й день цикла) снижает длительность нейтропении. При этой схеме не только укорачивается период повышенной восприимчивости к инфекциям, но и повышается интенсивность доз химиотерапии. Однако данных контролируемых исследований по сравнительной эффективности этой схемы у ВИЧ-инфицированных пока нет. Мы получили довольно хорошие результаты при использовании этой схемы у ВИЧ-инфицированных; у большинства ВИЧ-инфицированных удается сократить длительность циклов химиотерапии.

Мы рекомендуем назначать ТМП-СМК в качестве адъювантной терапии во время периода химиотерапии и примерно в течение одного месяца после ее завершения (160/800 мг 3 раза в не-

делю) независимо от количества лимфоцитов CD4. Для защиты слизистой оболочки полости рта нужны полоскания и местные противогрибковые препараты, например амфотерицин. Важный фактор успешного лечения — хорошая степень соблюдения назначений. Во время химиотерапии нужно не реже двух раз в неделю осматривать пациента, а также определять показатели клинического анализа крови и биохимические показатели функции почек и печени. Химиотерапию обычно продолжают в полной дозе согласно протоколу, если в плановый день введения цитостатиков количество лейкоцитов после снижения становится выше 3000 мкл⁻¹, а количество тромбоцитов составляет более 80 000 мкл⁻¹. Пациентов нужно предупреждать о необходимости ежедневного измерения температуры тела и немедленного обращения к лечащему врачу при ее повышении.

Таблица 13.3. Схема СНОР (4–6 циклов по 3 недели каждый, повтор с 22 го дня)*

Циклофосфамид	Эндоксан®	750 мг/м ² внутривенно в 1-й день
Доксорубин	Дохо Cell®, Адрибластин®	50 мг/м ² внутривенно в 1-й день
Винкрестин	Винкрестин®	1,4 мг/м ² (максимальная доза 2 мг) внутривенно в 1-й день
Преднизолон	Декортин Н®	2 табл. по 50 мг в сутки внутрь, дни 1–5
Месна	Уромитексан®	20% от дозы циклофосфамида одновременно с циклофосфамидом и через 4 и 8 часов внутривенно в виде короткой инфузии или внутрь

* Стандартная схема СНОР («СНОР 21»)

Применение ритуксимаба при ВИЧ-инфекции

Создание ритуксимаба (моноклональные антитела к CD20; выпускается под торговыми названиями Мабтера®, Ритуксан®) было одним из самых больших достижений онкологии за последние годы. Эти антитела высокоспецифично связываются с В-лимфоцитами, несущими на своей поверхности рецептор CD20 (рецептор CD20 экспрессируется большинством опухолевых клеток при лимфомах), и при многих лимфомах существенно повышают эффективность стандартной химиотерапии и длительность ремиссий. Комбинация схемы СНОР и ритуксимаба («R-СНОР») сегодня стала стандартом лечения многих лимфом. Ритуксимаб обычно хорошо переносится, но часто приводит к длительному снижению числа В-лимфоцитов, а в некоторых случаях вызывает тяжелую нейтропению (Voog, 2003).

Будет ли применение ритуксимаба для лечения В-клеточной лимфомы у ВИЧ-инфицированных столь же эффективно, как лечение у ВИЧ-отрицательных пациентов, пока неясно. Результаты многоцентрового проспективного и рандомизированного исследования в США (АМС 010) только усилили сомнения на этот счет (Kaplan, 2005). В этом исследовании 143 больных СПИ-Дом с CD20-положительной НХЛ были рандомизированы в две группы: группу, которая получала схему СНОР, и группу, которая получала схему R-СНОР (ритуксимаб в стандартной дозе 375 мг/м² в первые дни циклов с последующим ежемесячным введением в течение 3 месяцев после химиотерапии в качестве поддерживающей терапии). Помимо химиотерапии, все больные также получали Г-КСФ, медикаментозную профилактику инфекций с помощью ТМП/СМК и АРТ без зидовудина. Исходные различия между группами были минимальны. В группе, получавшей ритуксимаб, количество лимфоцитов CD4 было несколько ниже (128 по сравнению со 158 мкл⁻¹; разница статистически незначима). По другим параметрам, в частности, по гистологическим характеристикам, стадии болезни и т. п., значимых различий не было. Запланированные циклы СНОР в обеих группах были проведены даже с одинаковой интенсивностью доз, и в обеих группах потребовалось лишь незначительное уменьшение доз.

При анализе результатов исследования была обнаружена лишь статистически незначимая тенденция к несколько большей частоте клинических ответов в группе, получавшей R-СНОР (частота достижения полной ремиссии в этой группе составила 58% по сравнению с 47% в группе СНОР, $p=0,15$). По таким показателям, как продолжительность клинического ответа, продолжительность безрецидивного периода и общая продолжительность жизни, значимых различий

не было. Однако нейтропения и частота инфекций (особенно тяжелых) в группе, получавшей ритуксимаб, были значительно выше. Из 15 больных, умерших от инфекций, 14 получали ритуксимаб. За время проведения исследования всего умерло 15 пациентов, из них 14 получали ритуксимаб (14% по сравнению с 2%, $p=0,035$). Самой частой причиной смерти был сепсис, вызванный различными бактериями (обнаруживались как грамположительные, так и грамотрицательные возбудители). Большинство случаев смерти (8 из 15) произошли во время первых двух циклов химиотерапии, однако 6 больных из группы, получавшей ритуксимаб, умерли на последней неделе химиотерапии. Смертельные исходы были во всех исследовательских центрах, поэтому их нельзя объяснить недостатком опыта у медицинского персонала конкретного исследовательского центра. Еще один фактор риска «смерти от инфекции» — низкое исходное количество лимфоцитов CD4. У 8 из 13 больных количество лимфоцитов CD4 было менее 50 мкл^{-1} . Причины высокой частоты развития тяжелых инфекций пока не ясны. С точки зрения патофизиологии возможно, что при исходных дефектах Т-лимфоцитов, имеющих у ВИЧ-инфицированных, вызываемое ритуксимабом длительное снижение количества В-лимфоцитов (или развивающаяся вследствие снижения В-лимфоцитов гипоглобулинемия) влечет за собой особенно неблагоприятные последствия (Miles, 2005).

Тем не менее, в нескольких, большей частью неконтролируемых, исследованиях не было обнаружено повышения риска развития инфекций на фоне применения ритуксимаба (Spina, 2005; Voie, 2006; Ribera 2008). В когортном исследовании, включавшем более 160 больных НХЛ, лечение ритуксимабом не приводило к повышению смертности от инфекций. Более того, отмечалось, что ритуксимаб приносил пользу даже больным с тяжелым иммунодефицитом (Wuyn, 2008).

Итак, полученные данные (которые требуется еще тщательно проанализировать) свидетельствуют о том, что ритуксимаб можно назначать всем пациентам с CD20-положительной В-клеточной НХЛ. Даже тяжелый иммунодефицит (количество лимфоцитов CD4 $<200 \text{ мкл}^{-1}$) не является противопоказанием к применению ритуксимаба. Однако лечение необходимо проводить под тщательным медицинским наблюдением; представляется целесообразным назначать ТМП-СМК (и, возможно, фторхинолонов) для профилактики инфекций. Кроме того, очень важно получение дополнительных данных по применению ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных. По этой причине в 2006 году в Германии было начато многоцентровое исследование, в которое стараются включить как можно большее количество пациентов.

Химиотерапия, более интенсивная, чем стандартная схема СНОР

После того, как первые исследования показали, что применение интенсивной химиотерапии приводит к непропорционально высокому риску инфекций и токсических осложнений (Kaplan, 1997), долгое время при лечении ВИЧ-инфицированных предпочитали воздерживаться от применения химиотерапии или использовать схемы с меньшими дозами. С появлением комбинированной АРТ ситуация изменилась. Результаты нескольких проспективных исследований показали, что на фоне АРТ переносимость химиотерапии улучшается (Powles, 2002; Sparano, 2004; Bower, 2008).

В последние годы были опубликованы результаты нескольких небольших предварительных исследований, в которых ВИЧ-инфицированные получали схемы СНОР. Проводились также исследования, в которых применялся липосомальный доксорубин (Келикс®) (Levine, 2004) или повышенная доза циклофосфида (Costello, 2004). Кроме того, снова и снова предлагается использовать схему СДЕ для преодоления возможной устойчивости клеток лимфомы к химиотерапии путем инфузий препаратов в течение нескольких дней (Sparano, 2004). В этих исследованиях частота полных ремиссий составляла 50–75%. По нашему опыту при помощи АРТ и стандартной схемы СНОР также можно достичь частоты полных ремиссий до 70%. Преимущества новых схем химиотерапии, которые часто преподносятся как очередная сенсация, по сравнению с СНОР пока не доказаны. По нашему мнению, новые методы еще рано использовать вне клинических испытаний. Сегодня у ВИЧ-инфицированных возможна даже трансплантация стволовых клеток крови, что еще несколько лет назад казалось немислимым. Высокодозная миелоаблативная химиотерапия в сочетании с АРТ переносится хорошо (Gabarre, 2000

и 2004; Kang, 2002; Re, 2003; Krishnan, 2004). У ВИЧ-инфицированных с лимфомой Беркитта успешно применяются также интенсивные протоколы, которые исходно были разработаны для ВИЧ-отрицательных больных (см. ниже).

Сегодня главный вопрос о применении более интенсивной химиотерапии у ВИЧ-инфицированных заключается не в том, можно ли ее вообще применять при ВИЧ-инфекции, а в том, в каких клинических ситуациях она действительно принесет пользу.

Когда начинать АРТ и какую схему назначать?

В ранних исследованиях не удавалось выявить существенного влияния комбинированной АРТ на прогноз НХЛ у ВИЧ-инфицированных (Levine, 2000; Matthews, 2000). Однако за последние годы во многих исследованиях было продемонстрировано, что АРТ значительно улучшает прогноз у больных СПИДом с НХЛ (Antinori, 2001; Besson, 2001; Ratner, 2001; Hoffmann, 2003; Navarro, 2003; Vaccher, 2003). Помимо общего улучшения выживаемости, в некоторых исследованиях обнаруживалось также улучшение безрецидивной выживаемости, частоты ответа на лечение и даже улучшение переносимости химиотерапии. Сообщалось о случаях наступления полной ремиссии лимфомы только на фоне АРТ (Amengual, 2008). Сейчас не вызывает сомнений, что всем больным СПИД-ассоциированной лимфомой необходимо начинать АРТ, даже в случае относительно сохранного иммунного статуса.

Больные, уже получающие вирусологически эффективную АРТ, в большинстве случаев могут продолжать ее прием на фоне химиотерапии. Однако необходимо заменить зидовудин (угнетающий кроветворение препарат) и d4T/ddI (высокий риск полинейропатии) другими нуклеозидными аналогами или назначить схему АРТ без НИОТ. Перед введением в схему АРТ абакавира рекомендуется провести генотипирование на носительство аллеля HLA-B*5701. При переходе на прием тенофовира необходимо тщательно следить за изменениями показателей функции почек.

Пациентам, которые ранее не получали антиретровирусные препараты, до начала АРТ можно провести один или два цикла СНОР. Некоторые специалисты предпочитают завершить все 6 циклов химиотерапии до начала ВААРТ, чтобы избежать возникновения лекарственных взаимодействий и кумулятивной токсичности (Little, 2003). По нашему мнению, это необязательно, несмотря на то, что данных о возможных лекарственных взаимодействиях между антиретровирусными препаратами и цитостатиками крайне мало (обзор: Mounier, 2008). Например, ИП и ННИОТ, по-видимому, оказывают весьма умеренное влияние на уровни доксорубина (Toffoli, 2004), и, по результатам большинства исследований, одновременный прием АРТ и цитостатиков в достаточной степени безопасен и приемлем (Powles, 2002; Weiss, 2006; Simcock, 2007; Bower, 2008).

Пациентам, ранее не получавшим АРТ, у которых нет заболевания почек, можно назначить комбинацию тенофовира, ламивудина или эмтрицитабина и ННИОТ. Однако при высоком уровне вирусной нагрузки такая схема АРТ может быстро привести к формированию резистентных штаммов вируса. Поэтому мы рекомендуем начинать АРТ с ИП-содержащей схемы и регулярно измерять уровни ингибитора протеазы в плазме крови.

Отдельные нозологические формы лимфом

Лимфома Беркитта и беркиттоподобные лимфомы. Даже у ВИЧ-отрицательных больных эти лимфомы отличаются особенно высокой пролиферативной активностью и быстрым агрессивным ростом. При этих лимфомах схема СНОР недостаточно эффективна (Trümper, 2001). Многие специалисты в последние годы предпочитают применять более интенсивные схемы лечения при таких типах лимфом, хотя неясно, следует ли это делать при лечении лимфом Беркитта у ВИЧ-инфицированных. Для лечения лимфом Беркитта и В-клеточных острых лимфобластных лейкозов у ВИЧ-отрицательных больных обычно применяется модифицированный протокол с коррекцией доз, разработанный Германской группой по проведению многоцентровых исследований острых лимфобластных лейкозов у взрослых (German multicenter study group for adult acute lymphoblastic leukemia, GMALL). Этот протокол включает 4–6 коротких интенсивных пя-

тидневных циклов полихимиотерапии с чередованием циклов А и В. Перед началом первого цикла проводятся циторедуктивные курсы циклофосфида и преднизона, по 5 дней каждый. Во время цикла А в течение 5 дней вводятся фракционированные дозы ифосфамида, средние или высокие дозы метотрексата (500–3000 мг/м²), тенипозид (VM26), цитарабин (ага-С), винкристин и дексаметазон. Во время цикла В цитарабин, тенипозид и ифосфамид заменяются на доксорубин и циклофосфамид (Hoelzer, 1996). Предварительные данные показали, что результаты применения этой схемы у ВИЧ-инфицированных были лучше, чем при применении схемы СНОР (Hoffmann, 2006), и были сопоставимы с результатами, полученными у ВИЧ-отрицательных больных (Oriol, 2008). Однако протокол GMALL — это очень интенсивная химиотерапия, которая не осуществима в амбулаторных условиях. В течение нескольких недель больной должен находиться в стационаре под тщательным наблюдением. Этот протокол не должен назначаться ВИЧ-инфицированным в клиниках, в которых нет опыта проведения данного протокола.

Помимо протокола GMALL описано применение еще ряда интенсивных протоколов у ВИЧ-инфицированных (Cortes, 2002; Wang, 2003). Существенным недостатком этих исследований является отсутствие контрольной группы. Рандомизированных исследований также не проводилось. Однако появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих стандартное лечение по поводу лимфомы Беркитта, прогноз остается плохим, несмотря на применение комбинированной АРТ (Conti, 2000; Lim, 2005; Spina, 2005). Поэтому интенсивную химиотерапию следует, по возможности, проводить всем пациентам с лимфомой Беркитта, хотя не все результаты исследований подтверждают правильность этой тактики (Bower, 2005). Тяжелый иммунодефицит или сопутствующая оппортунистическая инфекция не обязательно являются противопоказанием к химиотерапии (Lehmann, 2005).

Плазмобластная лимфома. Это относительно «новая» нозологическая форма лимфомы у ВИЧ-инфицированных. Плазмобластная лимфома, по-видимому, принадлежит к группе диффузных крупноклеточных НХЛ, но обладает совершенно особым иммунофенотипом, который обычно характерен для активированных клеток постгерминального центра — у них нет В-клеточного антигена CD20, но они реагируют с антителами к рецепторам плазматических клеток VS38с и CD138 (Brown, 1998; Teruya-Feldstein, 2004).

Поражается ротовая полость (Gaidano, 2002), возможны очаги другой локализации (Chetty, 2003). Существует тесная связь с ВГЧ-8, а также вирусом Эпштейна-Барр (Castillo, 2008; Riedel, 2008). Как и лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома характеризуется очень высокой пролиферативной активностью и высоко злокачественным течением. Последние данные показали, что АРТ значительно улучшает прогноз, который до наступления эпохи ВААРТ был крайне неблагоприятным (Teruya-Feldstein, 2004; Lester, 2004; Riedel, 2008). В исследовании, включавшем 89 больных НХЛ, нам удалось доказать, что наличие у клеток лимфомы иммунофенотипических признаков, характерных для клеток постгерминального центра (что часто встречается при плазмобластных лимфомах), является независимым прогностическим фактором неблагоприятного прогноза (Hoffmann, 2005). По нашему мнению, для лечения плазмобластной лимфомы следует применять более интенсивные схемы химиотерапии, чем СНОР-21.

Первичная выпотная лимфома (ПВЛ) или первичная лимфома серозных оболочек. Это относительно редкий тип лимфом, известный также под названием «лимфома серозных полостей тела» (Carbone, 1997, 2000). Нередко возникают затруднения при проведении гистологического диагноза этих лимфом. Видимое глазом объемное образование обычно отсутствует, можно обнаружить только злокачественные клетки в полостях тела (т. е. плевральной или брюшной полости, а также полости перикарда). Есть гистологическое сходство с иммунобластными и анапластическими клетками ни В-, ни Т-фенотипа. ПВЛ нужно исключать у каждого ВИЧ-инфицированного с выпотом в плевральной полости или полости перикарда, в котором содержатся злокачественные клетки. О предполагаемом диагнозе нужно обязательно сообщать патоморфологу. Характерна тесная связь с ВГЧ-8, который обнаруживается в злокачественных клетках и который обеспечивает экспрессию относительно типичного набора белков на по-

верхности клеток лимфомы (Simonelli, 2005; Fan, 2005). Недавно был описан вариант поражения только одной полости тела, который ни морфологически, ни иммунофенотипически не отличался от классического типа ПВЛ (Chadburn, 2004).

Ответ на СНОР обычно слабый и значительно хуже, чем при центробластной НХЛ (Simonelli, 2003). Описаны клинические случаи с полной ремиссией на фоне только АРТ (Boulanger, 2001; Nosqueloux, 2001). В то же время мы наблюдали двух больных с ПВТ, которые, несмотря на проведение СНОР и АРТ, умерли от прогрессирующей лимфомы через несколько месяцев.

Сообщалось о применении протоколов комбинированной химиотерапии с высокими дозами метотрексата, с помощью которых у 3 из 7 больных удалось достичь полной ремиссии; учитывая плохой прогноз, это значительное достижение, требующее дальнейших исследований (Boulanger, 2003). С другой стороны, есть сообщения о безуспешности применения даже интенсивных протоколов (Waddington, 2004).

Лечение рецидивов, трансплантация стволовых клеток крови

На сегодняшний день не существует каких-либо общих рекомендаций по лечению рецидивов НХЛ. Прогноз при рецидиве НХЛ в целом неблагоприятный. Группа исследователей из США сообщила о хороших результатах применения протокола ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, цитарабин и цисплатин); протокол ДНАР в этих случаях, по-видимому, не эффективен (Vi, 2001). Эффективной также может быть схема ЕРОСН. Резервные схемы монотерапии митогазоном и липосомальным даунорубицином хорошо переносятся, но оказывают только паллиативное действие (Levine, 1997; Tulpule, 2001).

При обследовании пациента с рецидивом лимфомы обязательно следует проверять, возможно ли проведение ему аутологичной трансплантации стволовых клеток крови (АТСКК). С помощью АТСКК интенсивность химиотерапии можно существенно повысить — после высокодозной миелоаблативной химиотерапии больному вводят аутологичные (собственные клетки, забранные до начала химиотерапии) или аллогенные (донорские) стволовые клетки крови.

К сегодняшнему дню во всем мире описано более 100 случаев трансплантации стволовых клеток у ВИЧ-инфицированных (Gabarre, 2000+2004; Re, 2003; Krishnan, 2005; Serrano, 2005; Spitzer, 2008), включая несколько случаев аллотрансплантации стволовых клеток крови (Kang, 2002; Bryant, 2008). В 2009 году один случай аллогенной трансплантации привлек огромное внимание специалистов. Германские исследователи из Берлина выполнили трансплантацию стволовых клеток от донора, гомозиготного по мутации гена CCR5 (делеции 32 пар оснований), ВИЧ-1-инфицированному пациенту с острым миелобластным лейкозом. В течение 20 месяцев после трансплантации на фоне отмены АРТ вирусная нагрузка у этого пациента оставалась ниже порога определения (Hütter, 2009). Несомненно, этот случай дает надежду на появление новых методов генной терапии ВИЧ-инфекции. Однако, принимая во внимание большую смертность среди пациентов, которым выполняется аллогенная трансплантация стволовых клеток, такой способ лечения не подходит для лечения ВИЧ-инфекции вследствие слишком высокого риска процедуры и трудностей, связанных с поиском подходящих доноров с соответствующим генетическим дефектом.

Основная проблема проведения АТСКК ВИЧ-инфицированным, с которой сталкиваются многие гематологические клиники, касается хранения стволовых клеток, взятых от ВИЧ-инфицированных. Согласно строгим правилам, хранить ВИЧ-инфицированный материал вместе со стволовыми клетками не инфицированных ВИЧ больных в одном резервуаре запрещается; поэтому требуется отдельный резервуар (что требует больших затрат).

Литература

- Amengual JE, Zhang X, Ibrahim S, Gardner LB. Regression of HIV-related diffuse large B-cell lymphoma in response to antiviral therapy alone. *Blood* 2008, 112:4359-60.
- Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to HAART. *AIDS* 2001, 15:1483-91.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51.
- Besson C, Goubar J, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of HAART. *Blood* 2001, 98:2339-44.
- Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM. High-dose cytosine-arabinoside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J AIDS* 2001, 28:416-21.
- Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis* 2009, 48:633-9.
- Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in hiv-infected patients in the era of HAART. *Cancer* 2004, 101:317-24.
- Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, 24:4123-8.
- Boulanger E, Agbalika F, Maarek O, et al. A clinical, molecular and cytogenetic study of 12 cases of human herpesvirus 8 associated primary effusion lymphoma in HIV-infected patients. *Hematol J* 2001, 2:172-9.
- Boulanger E, Daniel MT, Agbalika F, Oksenhendler E. Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV8-associated primary effusion lymphoma. *Am J Hematol* 2003, 73: 143-8.
- Bower M, Stebbing J, Tuthill M, et al. Immunologic recovery in survivors following chemotherapy for AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;111:3986-90.
- Breen EC, Boscardin WJ, Detels R, et al. Non-Hodgkin's B cell lymphoma in persons with acquired immunodeficiency syndrome is associated with increased serum levels of IL10, or the IL10 promoter -592 C/C genotype. *Clin Immunol* 2003, 109:119-29.
- Breen EC, Epeldegui M, Boscardin WJ, et al. Elevated levels of soluble CD44 precede the development of AIDS-associated non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *AIDS* 2005, 19:1711-2.
- Breen EC, Fatahi S, Epeldegui M, et al. Elevated serum soluble CD30 precedes the development of AIDS-associated non-Hodgkin's B cell lymphoma. *Tumour Biol* 2006, 27:187-94.
- Brown RS, Campbell C, Lishman SC, et al. Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of HIV-related NHL. *Clin Oncol* 1998, 10:327-9.
- Bryant A, Milliken S. Successful reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT for HIV-related primary effusion lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, 14:601-2.
- Carbone A, Cilia AM, Gloghini A, et al. Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type-8. *Leuk Lymphoma* 2000, 36:447-56.
- Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. *Br J Haematol* 1997, 97: 515-522.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. *Blood*. 2009 Mar 5.
- Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hem* 2008, 83:804-9.
- Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, et al. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2004, 28:1401-16.
- Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003, 42:605-9.
- Clarke CA, Glaser SL. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2001, 13:354-359.
- Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002, 94:1492-9.
- Costello RT, Zerazhi H, Charbonnier A, et al. Intensive sequential chemotherapy with hematopoietic growth factor support for non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2004, 100:667-76.
- Epeldegui M, Breen EC, Hung YP, Boscardin WJ, Detels R, Martínez-Maza O. Elevated expression of activation induced cytidine deaminase in peripheral blood mononuclear cells precedes AIDS-NHL diagnosis. *AIDS* 2007, 21:2265-70.
- Fan W, Bubman D, Chadburn A, et al. Distinct subsets of primary effusion lymphoma can be identified based on their cellular gene expression profile and viral association. *J Virol* 2005, 79:1244-51.
- Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 2000, 355:1071-2.
- Gabarre J, Marcelin AG, Azar N, et al. High-dose therapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma: results and impact on HIV disease. *Haematologica* 2004, 89:1100-8.
- Gaidano G, Cerri M, Capello D, et al. Molecular histogenesis of plasmablastic lymphoma of the oral cavity. *Br J Haematol* 2002,; 119: 622-628.
- Goedert JJ. The epidemiology of AIDS malignancies. *Semin Oncol* 2000, 27:390-401.
- Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000, 14:133-40.
- Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM. Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. *AIDS* 2001, 15:280-2.
- Hoffmann C, Repp R, Schoch R, et al. Successful autologous stem cell transplantation in a severely immunocompromised patient with relapsed AIDS-related B-cell Lymphoma. *Eur J Med Res* 2006, 11:73-6.
- Hoffmann C, Tiemann M, Schrader C, et al. AIDS-related B-cell lymphoma (ARL): correlation of prognosis with differentiation profiles assessed by immunophenotyping. *Blood* 2005, 106:1762-9.
- Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003, 17:1521-9.
- Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, et al. AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma: short intensive polychemotherapy is feasible and effective. *Leuk Lymphoma* 2006, 47:1872-80.

- Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009, 360:692-8.
- Kang EM, de Witte M, Malech H, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with AIDS. *Blood* 2002, 99:698-701.
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood* 2005, 106:1538-43.
- Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1997, 336:1641-8.
- Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of HAART. *Blood* 2001, 98: 3406-3412.
- Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high risk HIV-associated lymphomas. *Blood* 2005, 105:874-8.
- Landgren O, Goedert J, Rabkin C, et al. Risk of AIDS Non-Hodgkin's Lymphoma is strongly predicted by elevated levels of circulating immunoglobulin-free light chains. *Abstract* 29, 16th CROI 2009, Montréal.
- Lehmann C, Wyen C, Hoffmann C, Fatkenheuer G. Successful administration of aggressive chemotherapy concomitant to tuberculostatic and HAART in a patient with AIDS-related Burkitt's lymphoma. *HIV Med* 2005, 6:51-3.
- Lester R, Li C, Galbraith P, et al. Improved outcome of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma of the oral cavity in the era of HAART: a report of two cases. *Leuk Lymphoma* 2004, 45:1881-5.
- Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000, 96: 4084-4090.
- Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *JCO* 2004; 22:2662-70.
- Levine AM, Tulpule A, Tesson D, et al. Mitoguzone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1094-103.
- Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53.
- Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The «Mortalité 2000 and 2005» surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS* 2008, 48:590-8.
- Lim ST, Karim R, Nathwani BN, AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005, 23:4430-8.
- Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-Associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. *JAMA* 2001, 285:1880-1885.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of AIDS-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003, 101:4653-9.
- Matthews GV, Bower M, Mandalia S, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of HAART. *Blood* 2000, 96:2730-2734.
- Miles SA, McGratten M. Persistent panhypogammaglobulinemia after CHOP-Rituximab for HIV-related lymphoma. *JCO* 2005;23:247-8.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000, 356:291-296.
- Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Dec 11. [Epub ahead of print]
- Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2003, 32: 347-8.
- Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma : comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer* 2008.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004, 104:634-41.
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:301-6.
- Porcu P, Caligiuri MA. AIDS-related lymphomas: future directions. *Semin Oncology* 2000, 4:454-62.
- Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and HAART on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS* 2002, 16:531-6.
- Ratner L, Lee J, Tang S et al. Chemotherapy for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with HAART. *J Clin Oncol* 2001, 19: 2171-8.
- Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving HAART. *JCO* 2003, 21:4423-7.
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008;140:411-9.
- Riedel DJ, Gonzalez-Cuyar LF, Zhao XF, Redfield RR, Gilliam BL. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet Infect Dis* 2008;8:261-7.
- Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2005, 33:487-94.
- Simcock M, Blasko M, Karrer U, et al. Treatment and prognosis of AIDS-related lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: findings from the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2007;12:931-9.
- Simonelli C, Spina M, Cinelli R, et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. *J Clin Oncol* 2003, 21:3948-54.
- Simonelli C, Tedeschi R, Gloghini A, et al. Characterization of immunologic and virological parameters in HIV-infected patients with primary effusion lymphoma during antineoplastic therapy and highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1022-7.
- Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol* 2004, 22:1491-500.
- Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide (R-CDE) in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: pooled results from three phase II trials. *Blood* 2005, 105:1891-7.
- Spina M, Simonelli C, Talamini R, Tirelli U. Patients with HIV with Burkitt's lymphoma have a worse outcome than those with diffuse large-

cell lymphoma also in the HAART era. *J Clin Oncol* 2005, 23:8132-3.

Spitzer TR, Ambinder RF, Lee JY, et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for HIV -associated lymphoma: AMC study 020. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:59-66.

Stebbing J, Mandalia S, Palmieri C, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Burkitt's lymphoma and previous AIDS-defining illnesses are not prognostic factors in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:8538-40.

Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogeneous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004, 15:1673-9.

Toffoli G, Corona G, Cattarossi G, et al. Effect of HAART on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2004, 15:1805-9.

Trümper L, Möller P, Neubauer A. *Non-Hodgkin-Lymphome. Lehrbuch der Klinischen Onkologie* (Hrsg. Hiddemann W, et al), Springer Verlag.

Tulpule A, Rarick MU, Kolitz J, et al. Liposomal daunorubicin in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12:457-62.

Vaccher E, Spina M, Talamini R, et al. Improvement of systemic hiv-related NHL outcome in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2003, 37:1556-1564.

Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* 2003, 348:2691-4.

Waddington TW, Aboulafia DM. Failure to eradicate AIDS-associated primary effusion lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell reinfusion: case report and literature review. *AIDS Patient Care STDs* 2004, 18:67-73.

Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003, 98: 1196-205.

Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. AIDS-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and HAART is safe and improves survival—results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006;106:1560-8.

Wyn C, Faetkenheuer G, Oette M, et al. Treatment of AIDS-related lymphoma: rituximab may be beneficial even in severely immunosuppressed patients. Abstract 1026, 14th CROI 2008, Boston.

Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. *Lancet* 1982, 2:631-3.

Zoufaly A, Stellbrink HJ, an der Heiden M. Insufficient virus suppression during HAART is a strong predictor for the development of AIDS-related lymphoma. Abstract 16, 15th CROI 2008, Boston.

Первичная лимфома ЦНС

Первичная лимфома ЦНС (ПЛ ЦНС) — позднее осложнение ВИЧ-инфекции, которое развивается почти у 10% больных СПИДом. Анализ большого числа данных аутопсий в конце 90-х годов показал, что это заболевание встречается еще чаще. В последние годы заболеваемость первичной лимфомой ЦНС заметно снизилась по сравнению с системными лимфомами (Polesel, 2008). Почти в 100% случаев первичные лимфомы ЦНС связаны с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр (Camilleri-Broet, 1997). Гистологическая картина почти всегда соответствует диффузной крупноклеточной неходжкинской лимфоме. К моменту постановки диагноза количество лимфоцитов CD4 у больных почти всегда меньше 50 мкл^{-1} . До наступления эпохи ВААРТ первичная лимфома ЦНС сопровождалась самым плохим прогнозом по сравнению с другими СПИД-индикаторными заболеваниями; медиана продолжительности жизни больных составляла менее 3 месяцев (Fine, 1993). В последние 10 лет эта безрадостная картина существенно изменилась. В эпоху ВААРТ продолжительность жизни после постановки диагноза может составлять несколько лет, а в некоторых случаях даже удается добиться полной ремиссии (Hoffmann, 2001).

Клинические проявления

Неврологические нарушения зависят от локализации лимфомы. Первым проявлением заболевания может быть эпилептический припадок. Также часто встречаются изменения личности, нарушения концентрации внимания, головная боль и очаговые неврологические нарушения (парезы). Лихорадки обычно не бывает. Поскольку заболевание почти всегда развивается при глубоком иммунодефиците, на фоне общего тяжелого состояния больного неврологические нарушения могут оставаться нераспознанными.

Диагностика

КТ или (лучше) МРТ головы следует выполнить как можно скорее. В дифференциальной диагностике на первом месте стоит церебральный токсоплазмоз. Для ПЛ ЦНС более типично единичное объемное образование. Однако иногда выявляются 2–4 очага, обычно довольно крупные (более 2 см в диаметре). Более 4 очагов при первичной лимфоме ЦНС бывает редко.

Помимо расширенного серологического исследования на токсоплазмоз, при отрицательном результате которого церебральный токсоплазмоз маловероятен, следует определить количество лимфоцитов CD4. Чем выше иммунный статус, тем менее вероятна первичная лимфома ЦНС. В нашей когорте больных на момент установления диагноза количество лимфоцитов CD4 было выше 50 мкл^{-1} менее чем у 20% больных. Однако церебральный токсоплазмоз при количестве лимфоцитов CD4 более 100 мкл^{-1} тоже менее вероятен.

Наряду с полным врачебным осмотром необходимо провести минимальное инструментальное обследование (рентгенографию грудной клетки и УЗИ брюшной полости), чтобы выяснить, не является ли очаг в ЦНС вторичным, т. е. проявлением системной лимфомы. Для исключения поражения глаз (до 20% случаев) всем больным нужно проводить исследование глазного дна.

Помимо церебрального токсоплазмоза в дифференциальный диагноз следует включать абсцесс, глиобластому и метастазы солидных опухолей в головной мозг. Если нет повышения внутричерепного давления, показана люмбальная пункция. Если большой получает глюкокортикостероиды, вероятность выявления злокачественных клеток снижается. ДНК вируса Эпштейна-Барр часто обнаруживается в СМЖ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Исследование СМЖ методом количественной ПЦР на ДНК вируса Эпштейна-Барр повышает специфичность диагностического обследования, однако обнаружение ДНК вируса Эпштейна-Барр обладает слишком низкой диагностической ценностью, чтобы использовать его в качестве отдельного маркера ПЛ ЦНС (Corcoran, 2008).

В большинстве случаев сначала можно назначить пробное лечение токсоплазмоза. Если оно не даст результатов, диагноз первичной лимфомы ЦНС более вероятен. В этих случаях для подтверждения диагноза нужно провести стереотаксическую биопсию головного мозга.

Лечение

Много лет облучение головы было единственным методом лечения первичной лимфомы ЦНС независимо от ВИЧ-статуса. У ВИЧ-отрицательных больных лучевая терапия в комбинации с глюкокортикостероидами обычно позволяет достичь ремиссии длительностью 12–18 месяцев. У ВИЧ-инфицированных до наступления эпохи ВААРТ лучевая терапия позволяла продлить жизнь с 0,9 месяца до трех месяцев (Fine, 1993). Продолжительность жизни более года после установления диагноза была редкостью.

В последние годы прогноз у ВИЧ-отрицательных больных улучшился благодаря применению химиотерапии на основе метотрексата в сочетании с лучевой терапией. Результаты небольших исследований показали, что монотерапия высокими дозами метотрексата может быть эффективной, поэтому лучевую терапию, возможно, следует оставить в резерве для лечения рецидивов (De Angelis, 2001). Применимы ли эти результаты к ВИЧ-инфицированным, неизвестно. Кроме того, заболеваемость первичной лимфомой ЦНС сегодня снизилась настолько, что в ближайшем будущем получить достаточные данные об эффективности терапии вряд ли возможно. Поэтому дать определенные рекомендации по лечению сейчас трудно.

Многие специалисты у ВИЧ-инфицированных предпочитают применять только облучение головы (фракционированно, суммарная доза 40 Гр). По нашему опыту, можно начать с пробного лечения метотрексатом в/в (3 г/м² каждые 14 сут плюс фолинат кальция (лейковорин)), чтобы избежать неврологических осложнений лучевой терапии. Результаты небольшого исследования подтвердили обоснованность такого подхода у ВИЧ-инфицированных (Jacomel, 1997).

Однако решающий фактор, который определяет продолжительность жизни больного во всех случаях, независимо от выбранной терапии — максимально возможное восстановление иммунной системы. Благодаря АРТ можно продлить жизнь больного на несколько лет. Полные ремиссии описаны даже на фоне одной только АРТ (McGowan, 1998; Aboufifa, 2007). В нашей когорте из 29 больных с гистологически подтвержденной первичной лимфомой ЦНС, все четверо больных, у которых произошло повышение количества лимфоцитов CD4, жили более 18 месяцев от момента установления диагноза. У 3 из 4 больных наступила полная ремиссия. Один больной живет без рецидивов вот уже более 6 лет (Hoffmann, 2001). С помощью многофакторного анализа было показано, что, помимо облучения головы, АРТ — единственный фактор, который улучшает выживаемость. Однако через 3 года двое больных из этой когорты умерли от прогрессирующего неврологического синдрома, обусловленного, по-видимому, отдаленными осложнениями лучевой терапии. В связи с улучшением прогноза для пациентов, сегодня токсичность лучевой терапии имеет большее значение, чем раньше. Результаты последующих трех исследований, проведенных во Франции, США и Австралии, показали, что АРТ способна продлить жизнь таким больным на несколько лет (Rigolet, 2001; Skiest, 2003; Newell, 2004).

Таким образом, все больные с первичной лимфомой ЦНС должны получать интенсивную АРТ для достижения максимально возможного восстановления иммунной системы. Если возможно лишь умеренное восстановление иммунной системы, следует оценить перспективы назначения дополнительной иммуномодулирующей или противовирусной терапии. Однако к первым сообщениям о высокой эффективности ганцикловира и интерлейкина-2 (Raetz, 1999; Aboulafia, 2002), а также гидроксимочевины (Slobod, 2000), следует относиться с осторожностью. В этих публикациях количество больных не превышало 2–4 человек, и если читать эти публикации «между строк», то можно предположить, что почти во всех случаях определенную роль сыграла АРТ.

При появлении признаков повышенного внутричерепного давления необходимо быстро назначать глюкокортикостероиды (например, дексаметазон 8 мг 3 раза в сутки с быстрым снижением дозы после исчезновения отека), несмотря на то, что стероиды могут существенно затруднить дальнейшее диагностическое обследование.

Литература

- Aboulafia DM. Interleukin-2, ganciclovir, and high-dose zidovudine for the treatment of AIDS-associated primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 1660-2.
- Aboulafia DM, Puswella AL. Highly active antiretroviral therapy as the sole treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a case report with implications for treatment. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21:900-7.
- Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. *Hum Pathol* 1997, 28:367-74.
- Corales R, Taeye A, Rehm S, Schmitt S. Regression of AIDS-related CNS Lymphoma with HAART. XIII International AIDS-Conference, Durban, South Africa, 2000, Abstract MoPpB1086.
- Corcoran C, Rebe K, van der Plas H, Myer L, Hardie DR. The predictive value of cerebrospinal fluid Epstein-Barr viral load as a marker of primary central nervous system lymphoma in HIV-infected persons. *J Clin Virol* 2008, 42:433-6.
- DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2001, 2:309-18.
- Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous lymphoma. *Ann Intern Med* 1993, 119:1093-1104.
- Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001, 15:2119-2127.
- Jacomot C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997, 11:1725-30.
- Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53.
- McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART. *AIDS* 1998, 952-954.
- Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 2004, 100:2627-36.
- Patsalides AD, Atac G, Hedge U, et al. Lymphomatoid granulomatosis: abnormalities of the brain at MR imaging. *Radiology* 2005, 237:265-73.
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, et al. Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:301-6.
- Raez L, Cabral L, Cai JP, et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir, and interleukin 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999, 15:713-9.
- Rigolet A, Bossi P, Caumes E, et al. Epidemiological features and incidence trends of primary cerebral lymphomas observed in 80 HIV-infected patients from 1983 to 1999. *Pathol Biol (Paris)* 2001, 49:572-5.
- Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS atients with primary central nervous system lymphoma. *AIDS* 2003, 17:1787-93.
- Slobod KS, Taylor GH, Sandlund JT, Furth P, Helton KJ, Sixbey JW. Epstein-Barr virus-targeted therapy for AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 2000, 356:1493-94.
- Wyen C, Stenzel W, Hoffmann C, Lehmann C, Deckert M, Fatkenheuer G. Fatal cerebral lymphomatoid granulomatosis in an HIV-1-infected patient. *J Infect*. 2006 Dec 11.

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)

У ВИЧ-инфицированных заболеваемость лимфогранулематозом в 5–15 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных. Некоторые варианты лимфогранулематоза (например, смешанноклеточный вариант и вариант с подавлением лимфоидной ткани) у ВИЧ-инфицированных встречаются еще чаще (Frisch, 2001). Несмотря на повышенную заболеваемость лимфогранулематозом среди ВИЧ-инфицированных, а также на накапливающиеся доказательства отчетливой связи по крайней мере двух вышеуказанных вариантов лимфогранулематоза с иммунодефицитом, ВИЧ-ассоциированный лимфогранулематоз не включен в число СПИД-индикаторных заболеваний. Появляется все больше данных, что заболеваемость ВИЧ-ассоциированным лимфогранулематозом повышается при улучшении состояния иммунной системы. По данным нескольких исследований, заболеваемость лимфогранулематозом за последние несколько лет увеличилась (Clifford 2005; Biggar 2006; Engels 2008). В наблюдаемой нами когорте больных мы обнаружили существенные различия между НХЛ и лимфогранулематозом (Wuен, 2008). В то время как НХЛ в большинстве случаев диагностировалась у ранее не получавших АРТ пациентов, лимфогранулематоз в основном развивался у пациентов, получающих вирусологически эффективную АРТ. У 54% пациентов с ВИЧ-ассоциированным лимфогранулематозом на момент установления диагноза вирусная нагрузка ВИЧ была ниже порога определения (НХЛ: 21%, $p < 0,001$). Причина этого феномена неясна. Поскольку Т-лимфоциты CD4 обычно преобладают в микроокружении клеток опухоли при лимфогранулематозе, было выдвинуто предположение, что при восстановлении иммунной системы на фоне АРТ обеспечивается достаточное количество сигналов роста, необходимое для пролиферации и жизнедеятельности неопластических клеток Рид-Штернберга, которые являются морфологическим субстратом при лимфогранулематозе (Gloghini, 2007). Кроме того, взаимодействия CD40-CD40L и сопутствующая инфекция вирусом Эпштейна-Барр могут способствовать выраженной активации ядерного фактора NFκB, который подавляет апоптоз клеток Рид-Штернберга.

Обычно диагноз устанавливается уже на поздней стадии заболевания, когда часто обнаруживаются экстранодальные очаги и тенденция к формированию более тяжелого варианта (Tirelli, 1995; Rapezzi, 2001; Thompson, 2004). Поражение средостения у ВИЧ-инфицированных встречается значительно реже, чем у не инфицированных ВИЧ пациентов. Еще одно отличие от лимфогранулематоза у ВИЧ-отрицательных пациентов — это преобладание случаев с выявлением клеток Рид-Штернберга, а также отчетливая связь с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр, частота которой в разных исследованиях составляла 80–100%. Поэтому вирус Эпштейна-Барр считается важным этиологическим фактором в развитии ВИЧ-ассоциированного лимфогранулематоза.

В отличие от ВИЧ-отрицательных пациентов, у которых лимфогранулематоз хорошо поддается лечению, прогноз у ВИЧ-положительных пациентов с лимфогранулематозом в эпоху до появления ВААРТ был неблагоприятным. Почти во всех когортных исследованиях, проведенных до наступления эпохи ВААРТ и включавших более 20 ВИЧ-инфицированных больных лимфогранулематозом, медиана продолжительности жизни составляла всего 15–20 месяцев (Andrieu, 1993; Errante, 1999; Tirelli, 1995; Levine, 2000). Лимфогранулематоз у ВИЧ-инфицированных хуже поддавался терапии, чем у ВИЧ-отрицательных. Частота полных ремиссий составляла 40–80%; часто развивались инфекционные осложнения и осложнения со стороны системы крови. Эта мрачная картина резко изменилась после появления комбинированной АРТ. В нашей многоцентровой когорте, включающей 56 пациентов, медиана продолжительности жизни составила 40 месяцев. Среди пациентов, получавших эффективную АРТ, двухлетняя выживаемость составила 84%, что весьма обнадеживает (Hoffmann, 2004). В других исследованиях также отмечено улучшение прогноза на фоне ВААРТ (Ribera, 2002; Gйrard, 2003; Berenguer, 2008).

Клинические проявления

В большинстве случаев отмечаются В-симптомы. Как правило, диагноз устанавливается уже на поздней стадии, когда есть экстранодальные очаги. Опухоли плотные, неподвижные или тугоподвижные и безболезненные; не всегда возможно отличить их от ВИЧ-лимфаденопатии и туберкулезного лимфаденита.

Диагностика

Как и при обследовании больного с НХЛ, необходимо установить стадию заболевания (см. соответствующий раздел). Диагностическая лимфаденэктомия имеет даже большее значение, чем при НХЛ, поскольку пункционной биопсии для установления диагноза в большинстве случаев недостаточно. Лучше поставить диагноз после одного хирургического вмешательства, чем терять драгоценное время и подвергать больного повторным пункциям и мучительному ожиданию результата. Во многих клиниках лимфаденэктомия может выполняться амбулаторно. Как и при обследовании на НХЛ, материал, по возможности, следует направить в специализированную лабораторию. Поскольку для лечения используется блеомицин, перед началом химиотерапии необходимо исследовать функцию внешнего дыхания.

Лечение

Для лечения лимфогранулематоза у ВИЧ-инфицированных пациентов должна использоваться риск-адаптированная стратегия лечения с применением стандартных протоколов для лечения лимфогранулематоза у не инфицированных ВИЧ пациентов. Важно добиться полной ремиссии. В одном относительно крупном когортном исследовании было доказано независимое влияние только одной переменной на общую выживаемость — достижение полной ремиссии (Berenguer, 2008).

При ограниченной (I–II стадия по Энн-Арборской классификации, без факторов риска) и промежуточной (I–II стадия по Энн-Арборской классификации, при наличии факторов риска) стадиях многие клиницисты по-прежнему предпочитают применять классическую схему ABVD (четыре двойных цикла, см. таблицу 4) для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. ABVD — комбинированная схема химиотерапии адриамицином, блеомицином, винбластинном и дакарбазином. Лечение можно проводить амбулаторно.

Таблица 13.4. Схема ABVD (4 двойных цикла, повтор с 29 го дня)*

Адриамицин (=доксорубицин)	Doxo Cell®, Адриабластин®	25 мг/м ² внутривенно в дни 1-й + 15-й
Блеомицин	Блеомицин Гексал®, Bleo-Cell®	10 мг/м ² внутривенно в дни 1-й + 15-й
Винбластин	Велбе®, Винбластин Гексал®	6 мг/м ² внутривенно в дни 1-й + 15-й
Дакарбазин (DTIC)	Detimedac®	375 мг/м ² внутривенно в дни 1-й + 15-й

* Из-за выраженной эметогенности («тошнотворности») дакарбазина следует назначать блокатор 5-НТЗ-рецепторов, например, гранисетрон, трописетрон или ондасетрон.

Германская группа, проводящая исследования болезни Ходжкина (German Hodgkin Study Group), в последние годы для лечения ВИЧ-отрицательных больных с поздними стадиями лимфогранулематоза (т. е. со стадиями, на которых диагностируется большинство случаев ВИЧ-ассоциированного лимфогранулематоза) использует схему BEACOPP, в основном с наращиванием доз. По частоте ответа на терапию и отдаленной выживаемости эта схема более эффективна, чем ABVD. Однако схема BEACOPP более токсична. Будут ли такие же хорошие результаты получены при ВИЧ-ассоциированном лимфогранулематозе, пока неясно. Учитывая предварительные публикации и наш собственный опыт, применение схемы BEACOPP у ВИЧ-инфицированных представляется возможным (Hartmann, 2003). Сегодня накапливается все больше обнадеживающего опыта по использованию Стэнфордского протокола V (Spina, 2002).

Литература

- Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, et al. Hodgkin's disease during HIV-1 infection: the French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors. *Ann Oncol* 1993, 4:635-41.
- Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2008;47:422-8.
- Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006, 108:3786-91.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and HAART. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:425-32.
- Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008;123:187-94.
- Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, et al. Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol* 1999, 10:189-95.
- Frisch M, Biggar R, et al. Association of Cancer with AIDS-related immunosuppression in Adults. *JAMA* 2001, 1736-1745.
- Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:81-7.
- Gloghini A, Carbone A. Why would the incidence of HIV-associated Hodgkin lymphoma increase in the setting of improved immunity? *Int J Cancer* 2007, 120:2753-4.
- Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wohrmann A, Diehl V. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003;14:1562-9.
- Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haemat* 2004, 125: 455-462.
- Levine AM, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *JAIDS* 2000, 24:444-50.
- Rapezzi D, Ugolini D, Ferraris AM, Racchi O, Gaetani GF. Histological subtypes of Hodgkin's disease in the setting of HIV infection. *Ann Hematol* 2001, 80:340-4.
- Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002, 16: 1973-6.
- Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002, 100:1984-8.
- Thompson LD, Fisher SI, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL. HIV-associated Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 45 cases. *Am J Clin Pathol.* 2004, 121:727-38.
- Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and HIV infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995, 13:1758-67.
- Wyen C, Faetkenheuer G, Oette M, Plettenberg A, Rockstroh J, van Lunzen J, Mayr C, Esser S, Hentrich M, Hoffmann C. Treatment of AIDS-related lymphoma: rituximab may be beneficial even in severely immunosuppressed patients. Abstract 1026, 14th CROI 2008, Boston.

Многоочаговая болезнь Каastleмана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов)

Многоочаговая болезнь Каastleмана (МБК) — редкое заболевание, которое опасно не только плохим прогнозом при ВИЧ-инфекции, но и тем, что многие клиницисты и патоморфологи плохо с ним знакомы. Обычно этих тяжелобольных пациентов подвергают различным диагностическим и терапевтическим вмешательствам.

В отличие от доброкачественной локализованной гиперплазии лимфатической ткани, впервые описанной Каastleманом в 1956 году, многоочаговая болезнь Каastleмана, ассоциированная с ВГЧ-8 и развивающаяся у ВИЧ-инфицированных, представляет собой злокачественное лимфопролиферативное заболевание (Oksenhendler, 1996). Хотя МБК не относится к лимфомам и СПИД-индикаторным заболеваниям, прогноз неблагоприятный. В проспективном исследовании медиана продолжительности жизни после установления диагноза составила 14 мес (Oksenhendler, 1996).

Согласно результатам недавно проведенного анализа данных 84 ВИЧ-инфицированных с МБК, ожидаемая продолжительность жизни у таких пациентов, по-видимому, существенно увеличилась в эпоху комбинированной АРТ (смертность снизилась до 29%, в то время как до наступления эпохи ВААРТ она составляла 75%). Получены доказательства, что заболеваемость МБК среди ВИЧ-инфицированных растет. Она стала чаще возникать у пожилых ВИЧ-инфицированных с достаточно сохранным иммунитетом (Powles, 2009).

Патогенез

Патогенез этого заболевания плохо изучен. Прослеживается отчетливая связь с ВГЧ-8 и, как следствие, почти у половины больных также имеется саркома Капоши. Важную роль, по-видимому, играет нарушение баланса цитокинов, в особенности повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-10, причем это повышение тесно коррелирует с уровнем вирусной нагрузки ВГЧ-8 (Oksenhendler, 2000). Геном ВГЧ-8 кодирует белок, гомологичный ИЛ-6 (вирусный ИЛ-6). Биологическая активность этого белка была продемонстрирована в нескольких исследованиях; она схожа с активностью ИЛ-6, который вырабатывается в организме млекопитающих. Подобно человеческому ИЛ-6, вирусный ИЛ-6 передает сигнал в клетку через молекулу gp130, однако при этом он не взаимодействует с субъединицей рецептора ИЛ-6 (gp80), структурно связанной с gp130 и являющейся частью комплекса рецептора и передатчика сигнала (Moore, 1996; Li, 2001). Предполагается, что по этой причине вирусный ИЛ-6 способен взаимодействовать с более широким спектром клеток, чем человеческий ИЛ-6. Это приводит к выраженным клиническим проявлениям «цитокинового шторма», который периодически наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов с МБК. Однако пока неясно, почему МБК развивается только у небольшой доли ВИЧ-инфицированных пациентов с активной сопутствующей инфекцией ВГЧ-8. Необходимо отметить, что выраженность иммунодефицита у больных с МБК может быть очень разной. Мы, а также другие исследователи, наблюдали больных с МБК с нормальным иммунным статусом и низкой вирусной нагрузкой ВИЧ (Powles, 2009). Более того, АРТ, по-видимому, не защищает ВИЧ-инфицированных от развития МБК. По данным систематического обзора, у 64% ВИЧ-инфицированных МБК развилась на фоне АРТ (Mylona, 2008). Примечательно, что МБК, в отличие от саркомы Капоши, не связана с исчезновением ВГЧ-8-специфических лимфоцитов CD8 или нарушением их функций у ВИЧ-инфицированных (Guihot, 2008).

Часто отмечается прогрессирование в высоко злокачественную лимфому (особенно в варианты, связанные с ВГЧ-8, например, первичную выпотную лимфому или плазмобластому). В самом крупном на сегодняшний день исследовании, включавшем 60 больных МБК, лимфома высокой степени злокачественности со временем развилась у 14 больных (медианный срок развития лимфомы составил 20 месяцев) (Oksenhendler, 2002).

Клинические проявления

Основной симптом — значительное увеличение лимфоузлов. Почти всегда ему сопутствуют выраженные В-симптомы, (лихорадка, ночные поты и потеря веса). Почти все больные жалуются на выраженное недомогание и общую слабость. Всегда обнаруживается массивная спленомегалия. В большинстве случаев также обнаруживаются гепатомегалия (70%), респираторные симптомы (65%) и отеки с гипоальбуминемией (55%). Лимфоузлы, которые бывают любой консистенции — от очень мягкой (как при туберкулезе) до каменной твердости (как при лимфоме) — могут возвращаться в нормальное состояние без какого-либо лечения и со временем увеличиваться вновь.

Тяжесть симптоматики бывает разной и может меняться со временем. У некоторых больных бывают «эпизоды» болезни Кастлемана длительностью от нескольких дней до 1–2 недель. В промежутках между этими эпизодами, в течение нескольких недель и даже месяцев, большинство пациентов чувствует себя относительно неплохо. Однако у большинства пациентов, не получающих лечение по поводу МБК, частота обострений увеличивается со временем.

Диагностика

Диагноз устанавливается при гистологическом исследовании иссеченного лимфоузла опытным патоморфологом, знакомым с гистологической картиной ВИЧ-ассоциированной многоочаговой болезни Кастлемана. В герминативных центрах пораженных лимфоузлов обнаруживаются изменения по типу «луковой шелухи» с пролиферацией сосудов. Различают гиалиновый сосудистый и плазмоклеточный типы болезни Кастлемана.

О подозрении на МБК нужно обязательно сообщать патоморфологу. Не исключено, что значительная доля случаев этой болезни не диагностируется. У каждого ВИЧ-инфицированного пациента с эпизодами развития В-симптомов, спленомегалией, лимфаденопатией и повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) необходимо заподозрить МБК. ВИЧ-инфекция редко вызывает такое тяжелое состояние сама по себе! При наличии у пациента описанных выше симптомов не следует успокаиваться, прочитав в гистологическом заключении слова «ВИЧ-лимфаденопатия».

На УЗИ обнаруживается гепатоспленомегалия. При лабораторном обследовании выявляются гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия. Часто наблюдается выраженная анемия (может быть гемолитической, нередко бывает проявлением панцитопении).

По нашему опыту, у ВИЧ-инфицированных хорошим показателем активности МБК и ответа на проводимое лечение служит уровень С-реактивного белка. Во время обострения уровень СРБ может превышать 100 мг/л. Между эпизодами уровень СРБ часто снижается до нормального. У некоторых пациентов появлению клинических симптомов предшествует повышение уровня СРБ. На фоне эффективного лечения наблюдается устойчивое снижение уровня СРБ.

Лечение

Сегодня нет общепринятых рекомендаций по специфическому лечению МБК. Тем не менее, что-то предпринимать все-таки нужно, поскольку заболевание может протекать молниеносно. Все больные должны получать АРТ, хотя она не всегда помогает (Dupin, 1997; Lanzafame, 2000; Aagon, 2002; de Jong, 2003; Sprinz, 2004). Описаны случаи развития заболевания даже после начала АРТ, что навело на мысль о том, что воспалительный компонент МБК может усиливаться при восстановлении иммунной системы (Zietz, 1999).

Помимо АРТ существует множество разнообразных методов терапии. Однако ни один из этих способов не изучался в рандомизированных контролируемых исследованиях. В связи с появлением бесчисленных сообщений о случаях МБК, нельзя исключать также систематическую ошибку, связанную с преимущественной публикацией положительных результатов исследований («publication bias»).

Ритуксимаб. Это моноклональное антитело к рецептору CD20 на В-клетках, который также применяется для лечения В-клеточных лимфом (см. выше). Предполагается, что ритуксимаб эффективен при МБК у ВИЧ-инфицированных, поскольку он способен устранить или уменьшить пул ВГЧ-8-инфицированных В-лимфоцитов, располагающихся преимущественно в мантийной зоне лимфатических узлов. Описано несколько успешных случаев применения ритуксимаба для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных (Corbellino, 2001; Marcelin, 2003; Casqueo, 2006). Недавно в по крайней мере двух более крупных исследованиях были получены обнадеживающие результаты. Во французском исследовании у 16 из 24 ВИЧ-инфицированных пациентов с МБК была достигнута полная клиническая ремиссия через 4 цикла ритуксимаба (Gйgard, 2006). Общая выживаемость через 1 год составила 92%, а безрецидивная выживаемость составила 74%. В британском исследовании полная клиническая ремиссия в результате лечения ритуксимабом была достигнута у 20 из 21 пациента, при этом у 14 из 21 пациента наблюдалось улучшение по рентгенологической картине (Bower, 2007). Через 2 года общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составляли 95% и 79% соответственно. Уровень С-реактивного белка, иммуноглобулинов и вирусной нагрузки ВГЧ-8 после лечения снизились. Ритуксимаб также был эффективен при купировании рецидивов, развивавшихся после предыдущего курса лечения МБК ритуксимабом у ВИЧ-инфицированных (Powles, 2007).

Ритуксимаб обычно применяется в дозе 375 мг/м² поверхности тела, один раз в неделю в течение 4 недель. На фоне лечения необходимо обеспечивать хорошую гидратацию. Ритуксимаб обычно хорошо переносится. Основной побочный эффект, по-видимому — реакция саркомы Капоши, которая наблюдалась самое большое у трети пациентов (Bower, 2007).

На основании опубликованных на сегодняшний день данных, а также собственного опыта, мы считаем, что ритуксимаб является препаратом выбора для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных. Однако существуют и другие методы лечения, о которых коротко рассказывается дальше.

Валганцикловир. Многообещающий подход, поскольку этот противовирусный препарат обладает активностью против ВГЧ-8. Как было показано в рандомизированном исследовании, валганцикловир существенно подавляет репликацию ВГЧ-8 (Casper, 2008). Недавно были получены предварительные данные, свидетельствующие о том, что валганцикловир (в сочетании с высокой дозой зидовудина) оказывает лечебный эффект при МБК у ВИЧ-инфицированных. У 9 из 10 пациентов наблюдалось клиническое улучшение после первого цикла лечения валганцикловиром (Uldrich, 2009). Напротив, противовирусная терапия фоскарнетом или цидофовиром была неэффективна (Coty, 2003; Senanayake, 2003, Berezne, 2004).

Химиотерапия. По данным ряда публикаций, а также по нашим собственным наблюдениям, эффективны винкристин (2 мг в/в струйно с интервалом 14 дней) и этопозид внутрь (50 мг/сут) — эти цитостатики обычно хорошо переносятся (Scott, 2001). Хороший клинический результат может наблюдаться даже при применении протокола химиотерапии СНОР, однако значимого улучшения выживаемости такая терапия не дает.

Спленэктомия. Целесообразна в тяжелых случаях. Предполагается, что после спленэктомии уменьшается продукция ИЛ-6 и устраняется большой резервуар ВГЧ-8. По данным наблюдения за 40 пациентами медиана выживаемости после спленэктомии увеличилась до 28 месяцев по сравнению с 12 месяцами у пациентов, которым спленэктомия не проводилась (Oksenhendler, 2002). По данным группы исследователей из США, после спленэктомии состояние улучшилось у 10 больных из 10 (Coty, 2003).

Антитела к рецепторам интерлейкина-6. Очень обнадеживающие результаты в отношении лечения МБК у ВИЧ-отрицательных пациентов были получены в Японии, где пациенты были успешно пролечены препаратами антител к рецептору ИЛ-6, в том числе тоцилизумабом (Nishimoto, 2005; Matsuyama, 2007). В Европе тоцилизумаб был одобрен в январе 2009 года для лечения ревматоидного артрита. Данных о его применении для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных нет.

Талидомид. Полагают, что этот препарат подавляет дисбаланс цитокинов, а также уменьшает воспалительный компонент МБК. Опубликованы результаты единичных случаев применения талидомида для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных (Lee, 2003; Jung, 2004). Необходимо помнить, что талидомид может вызывать венозные тромбозы и тромбоэмболии, в том числе тромбозы глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Поэтому одновременно с лечением талидомидом необходимо назначать антикоагулянты. Мы наблюдали два случая тромбоэмболии легочной артерии несмотря на антикоагулянтную терапию. Поэтому мы не рекомендуем применять талидомид для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных.

Другие методы иммунотерапии. В отношении применения интерферонов получен как положительный, так и отрицательный опыт (Coty, 2003; Nord, 2003). Глюкокортикостероиды неэффективны.

Литература

- Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive castlemans disease in HIV-infected patients: the impact of HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 35:880-2.
- Berezne A, Agbaliika F, Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 2004, 103:4368-9.
- Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Ann Int Med* 2007;147:836-9.
- Casper C, Krantz EM, Corey L, et al. Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Infect Dis* 2008, 198:23-30.
- Casquero A, Barroso A, Fernandez Guerrero ML, Gorgolas M. Use of rituximab as a salvage therapy for HIV-associated multicentric Castlemans disease. *Ann Hematol* 2006, 85:185-7.
- Castlemans B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling lymphoma. *Cancer* 1956, 9: 822-830.
- Corbellino M, Bestetti G, Scalapogna C, et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castlemans disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 2001;98:3473-5.
- Coty PC, Astrow A, Gallinson D, et al. A single institution's experience treating castlemans disease in HIV positive patients. Abstract 2485, 39th ASCO 2003, Chicago, IL/USA
- de Jong RB, Kluin PM, Rosati S, et al. Sustained high levels of serum HHV-8 DNA years before multicentric Castlemans's disease despite full suppression of HIV with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1407-8.
- Dupin N, Krivine A, Calvez V, et al. No effect of protease inhibitor on clinical and virological evolution of Castlemans's disease in an HIV-1-infected patient. *AIDS* 1997;11:1400-1.
- Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Rituximab in Patients with HIV-associated Multicentric Castlemans Disease (HIV-MCD). *Castlemans B-ANRS 117 Trial. Abstract 814, 13th CROI 2006, Denver.*
- Guihot A, Oksenhendler E, Galicier L, et al. Multicentric Castlemans disease is associated with polyfunctional effector memory HHV-8-specific CD8+ T cells. *Blood* 2008; 111: 1387 - 1395.
- Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castlemans disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004, 75:176-7.
- Kotb R, Vincent I, Dulioust A, et al. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castlemans's disease. *Eur J Haematol* 2006, 76:269-71.
- Lanzafame M, Carretta G, Trevenzoli M, et al. Successful treatment of Castlemans's disease with HAART in two HIV-infected patients. *J Inf* 2000,40:90-1
- Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castlemans's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73: 48-53.
- Li H, Wang H, Nicholas J. Detection of direct binding of human herpesvirus 8-encoded interleukin-6 (vIL-6) to both gp130 and IL-6 receptor (IL-6R) and identification of amino acid residues of vIL-6 important for IL-6R-dependent and -independent signaling. *J Virol* 2001, 75:3325-34.
- Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castlemans's disease. *Blood* 2003, 102:2786-8.
- Marrache F, Larroche C, Memain N, et al. Prolonged remission of HIV-associated multicentric Castlemans's disease with an anti-CD20 monoclonal antibody as primary therapy. *AIDS* 2003;17:1409-10.
- Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castlemans's disease». *Intern Med* 2007, 46: 771-4.
- Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science*. 1996, 274:1739-44.
- Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, et al. Multicentric Castlemans's Disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev* 2008, 10:25-35.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castlemans disease. *Blood* 2005, 106:2627-32.
- Nord JA, Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castlemans's disease. *Int J STD AIDS* 2003;14:61-2.
- Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castlemans disease. *Blood* 2002, 99:2331-6.
- Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castlemans disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000, 96:2069-73.
- Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castlemans's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996, 10:61-7.
- Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castlemans's disease. *Ann Oncol*. 2009 Jan 29.

- Powles T, Stebbing J, Montoto S, et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2007;110:4132-3.
- Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *Am J Hematol* 2001, 66:148-50.
- Senanayake S, Kelly J, Lloyd A, et al. Multicentric Castleman's disease treated with antivirals and immunosuppressants. *J Med Virol* 2003; 71: 399-403.
- Sprinz E, Jeffman M, Liedke P, et al. Successful treatment of AIDS-related Castleman's disease following the administration of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Ann Oncol* 2004, 15:356-8.
- Uldrick T, O'Mahoney D, Aleman K, et al. High-dose zidovudine + valganciclovir in the treatment of kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-associated multicentric castleman's disease: a targeted therapy using antiviral drugs that are activated to toxic moieties by kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic genes. Abstract 864, 16th CROI 2009, Montréal.
- Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during HAART for AIDS. *N Engl J Med* 1999, 340:1923-4.

ЧАСТЬ 4

**ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН
И ДЕТЕЙ**

14. Гинекологические заболевания при ВИЧ-инфекции

Рамона Паули

У ВИЧ-инфицированных женщин выше риск развития дисплазии шейки матки и рака шейки матки, генитальных язв, вагинальных инфекций и генитальных остроконечных кондилом, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ. Поэтому гинекологический осмотр, включающий забор мазков на цитологическое исследование по Папаниколау (Пап-мазок), входит в стандартный протокол обследования ВИЧ-инфицированной женщины как при первичном обращении сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции, так и в рамках дальнейшего диспансерного наблюдения.

Профилактика

Рекомендации по скрининговым обследованиям женского населения на рак шейки матки (мазки по Папаниколау) и на рак молочной железы в разных странах различаются. Пап-мазки обычно берут у женщин в возрасте от 20–25 лет до 50–60-лет. Скрининговые исследования на рак молочной железы в Германии проводят женщинам, начиная с 35-летнего возраста. Особенно важно проводить регулярные гинекологические осмотры, включая забор мазков по Папаниколау, ВИЧ-инфицированным женщинам, поскольку у них выше риск дисплазии шейки матки. Напротив, риск рака молочной железы при ВИЧ-инфекции не повышается, и даже, по-видимому, он ниже, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ (Goedert, 2006).

Врачи, которые наблюдают ВИЧ-инфицированных женщин, должны подчеркивать важность регулярных гинекологических осмотров. Не следует думать, что если медицинская страховка оплачивает гинекологическую помощь, то женщина будет регулярно посещать гинеколога. Например, в Германии только 50% женщин пользуются правом на бесплатные цитологические мазки по Папаниколау и скрининговое обследование на рак молочной железы. Таким образом, необходимо объяснять женщинам, почему так важно регулярно проходить профилактические гинекологические осмотры.

Частота скрининговых осмотров ВИЧ-инфицированных женщин зависит от клинической ситуации. Если Пап-мазок при первичном обследовании после установления диагноза ВИЧ-инфекции был в пределах нормы, то следующее скрининговое обследование проводят примерно через 6 месяцев. Если второй результат тоже в пределах нормы, то достаточно ежегодного скринингового обследования. Более частые скрининговые обследования необходимы женщинам с высоким риском дисплазии шейки матки, например, с патологическими изменениями в цитологических мазках (Пап-мазках), инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ), симптоматической ВИЧ-инфекцией, количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, а также женщинам, которым проводилось лечение дисплазии шейки матки.

Таблица 14.1. Гинекологический осмотр с забором цитологических мазков по Папаниколау

Частота скрининговых осмотров	Клиническая ситуация
Ежегодно	Обычное диспансерное наблюдение
Каждые 6 месяцев	Первый год после установления диагноза ВИЧ-инфекции
<6 месяцев	Патологические изменения в цитологическом мазке
	Инфекция вирусом папилломы человека
	После лечения дисплазии шейки матки
	Симптоматическая ВИЧ-инфекция
	Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹

Протокол гинекологического осмотра

Полный гинекологический осмотр включает осмотр наружных половых органов и перианальной области, двуручное влагалищное исследование, ректальное исследование, кольпоскопию, микроскопию влагалищного отделяемого и цитологический мазок по Папаниколау. У ВИЧ-инфицированных женщин важно пропальпировать паховые и подмышечные лимфоузлы, поскольку у них часто обнаруживается лимфоаденопатия (увеличение лимфоузлов), что служит показанием к немедленному выполнению маммографии или ультразвукового исследования. В 35-летнем возрасте необходимо выполнить первую маммограмму для получения исходных данных, чтобы иметь возможность оценивать изменения в динамике.

Менструальный цикл/Менопауза

Данные о влиянии ВИЧ-инфекции на менструальный цикл противоречивы. В ранних исследованиях было обнаружено увеличение продолжительности менструального цикла (Shah, 1994), в то время как в исследовании WHS были получены данные о небольшом увеличении частоты очень коротких менструальных циклов (Harlow, 2000). Также пока неясно, ускоряет ли ВИЧ наступление менопаузы. Пока получено очень мало данных; проведенные исследования включали небольшое количество участниц (Clark, 2000; Greenblatt, 2000). Напротив, очевидно, что гормональная перестройка организма женщины в постменопаузе наряду с ВИЧ-инфекцией и антиретровирусной терапией оказывает неблагоприятное действие на метаболизм костной ткани, обмен жиров и глюкозы, тем самым усиливая процессы остеопороза и повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Контрацепция

При выборе метода контрацепции следует учитывать предпочтения пациентки. Презервативы — наиболее распространенный способ контрацепции (и они защищают половых партнеров от заражения ВИЧ). Однако их эффективность как контрацептивных средств сравнительно невелика. Индекс Перля при использовании презервативов (= количество беременностей на 100 пациенто-лет) составляет 1–12. Для сравнения — при использовании оральных контрацептивов индекс Перля составляет 0,1–0,9.

Другие методы контрацепции включают оральные контрацептивы (таблетки), содержащие комбинации разных гормонов в разных дозах, формы замедленного высвобождения (депонированные инъекционные формы, имплантаты, пластыри), а также внутриматочные средства (ВМС). Оральные контрацептивы вступают в лекарственные взаимодействия с ИП и ННИОТ с практически непредсказуемыми последствиями. Достоверных данных о таких взаимодействиях получено очень мало, и эти взаимодействия зависят от конкретных применяющихся лекарственных препаратов (El-Ibiary, 2008). Это же касается новых парентеральных контрацептивных средств, в том числе гормоносодержащего вагинального кольца (НоваРинг®), имплантата, выделяющего этоноргестрел (Импланон®), и гормональных пластырей. Оральные контрацептивы не являются надежным контрацептивным методом для ВИЧ-инфицированных женщин, получающих ИП или ННИОТ (Heikinheimo, 2008). Очень важно сообщать об этом пациенткам перед началом антиретровирусной терапии. Исключения составляют не усиленные ритонавиром атазанавир и индинавир, а также этравирин, маравирик и ралтегравир в составе схем АРТ без ритонавира.

Доказана безопасность и эффективность применения внутриматочных средств, сделанных из меди, а также ВМС с левоноргестрелом (Мирена®), которое повышает вязкость цервикальной слизи, у ВИЧ-инфицированных женщин (Stringer, 2007; Heikinheimo, 2006). В исследовании АСТГ была доказана эффективность и надежность депонированных инъекционных форм, содержащих 150 мг медроксипрогестерона ацетата (например, Депо Провера®), у пациенток, получающих эфавиренз, невирапин или нелфинавир (Watts, 2008).

Инфекции

До наступления эпохи ВААРТ частота инфекций половых путей, особенно генитального герпеса, кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза, у ВИЧ-инфицированных женщин была намного выше, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ. Распространенность и тя-

жесть этих инфекций коррелировали с количеством лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузкой ВИЧ. Сегодня, по-видимому, у ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречается только кандидозный вагинит, что, возможно, обусловлено более высокой частотой приема антибиотиков при ВИЧ-инфекции (Watts, 2006). Инфекции, передающиеся половым путем, также встречаются чаще, хотя это зависит от сексуальной активности пациентки.

Бактериальный вагиноз

Бактериальный вагиноз (БВ) развивается при замене нормальной флоры влагалища, в которой преобладают лактобациллы, на смешанную флору, включающую анаэробные бактерии. Бактериальный вагиноз способствует увеличению концентрации ВИЧ в секрете половых путей и тем самым может повышать риск передачи ВИЧ (Olinger, 1999; Cu-Uvin, 2001). Персистенция и тяжесть бактериального вагиноза увеличиваются по мере нарастания тяжести иммунодефицита. Антиретровирусная терапия снижает риск развития вагиноза (Warren, 2001). Наиболее частый симптом бактериального вагиноза — жидкие влагалищные выделения с «рыбным» запахом. В клинической практике диагноз бактериального вагиноза устанавливается при наличии трех из четырех перечисленных ниже критериев.

- Жидкие выделения однородной консистенции.
- pH влагалищного отделяемого > 4,5.
- «Рыбный» запах при добавлении щелочи (10% раствора КОН).
- Обнаружение «ключевых» клеток при микроскопии.

Препараты выбора — метронидазол и клиндамицин; эти препараты предпочтительно назначать местно по причине лучшей переносимости и соблюдения режима лечения (DGGG, 2008). Клиндамицин противопоказан во время беременности. Вагинальный крем с клиндамицином разрушает латексные презервативы, поскольку содержит масляную основу.

Таблица 14.2. Лечение бактериального вагиноза

	Препарат	Доза
Препараты выбора	Метронидазол внутрь	500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
	Гель с метронидазолом 0,75%	5 г вагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней
	Крем с клиндамицином* 2%	5 г вагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней
Альтернативные препараты	Клиндамицин внутрь	300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
	Вагинальные таблетки с клиндамицином	100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней

Генитальный герпес

В большинстве случаев генитальный герпес вызывается вирусом простого герпеса человека 2-го типа (ВПГ-2). После инфицирования и первого эпизода высыпаний вирус сохраняется в организме в латентной форме. Генитальный герпес повышает риск передачи и заражения ВИЧ (Heng, 1994). Антиретровирусная терапия уменьшает частоту и тяжесть эпизодов высыпаний, хотя возможно бессимптомное выделение вируса (CDC, 2006).

По данным недавно проведенных исследований, реактивация ВПГ-2 происходит при усилении репликации ВИЧ (), в то время как супрессия ВПГ-2 уменьшает концентрацию ВИЧ в секрете половых путей (Nagot, 2008). Снижается ли при этом риск передачи ВИЧ, еще предстоит выяснить. Однако профилактический прием противогерпетических препаратов не снижал риск заражения ВИЧ у ВПГ-2-инфицированных пациентов (Celum, 2008; Watson-Jones, 2008).

Распространенность ВПГ-2-инфекции среди ВИЧ-инфицированных женщин выше; при этом рецидивы герпетической инфекции протекают тяжелее и бывают атипичными. Типичные высыпания представляют собой группы болезненных пузырьков на покрасневшей коже, которые впоследствии изъязвляются и заживают без образования рубцов. Первичный эпизод высыпаний может сопровождаться симптомами системной вирусной инфекции, например, лихорадкой, головной болью и т. д.

Таблица 14.3. Лечение генитального герпеса у ВИЧ-инфицированных (CDC, 2006)

	Препарат	Доза
Первичный эпизод	Ацикловир	400–800 мг внутрь 2–3 в сутки
	Фамцикловир	500 мг внутрь 2 раза в сутки
	Валацикловир	500 мг 2 раза в сутки
Рецидивы	Фамцикловир	400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 дней
	Валацикловир	500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–10 дней
	Валацикловир	1,0 г внутрь 2 раза в сутки в течение 5–10 дней
Тяжелое течение	Ацикловир	5–10 мг/кг в/в каждые 8 часов
Резистентность к ацикловиру	Фоскарнет	40 мг/кг в/в каждые 8 часов
	Цидофовир	1% гель* с цидофовиром местно в течение 5 дней

* Не выпускается в виде готовой лекарственной формы, готовится фармацевтом в аптеке.

Диагностика только на основании клинических проявлений обладает низкими чувствительностью и специфичностью (Sen, 2007). Поэтому клинический диагноз необходимо подтверждать вирусологическими и серологическими анализами, лучше типоспецифическими. Дифференциальный диагноз следует проводить с сифилисом и шанкroidом (венерической язвой) (*Haemophilus ducreyi*).

Кандидозный вульвовагинит

Кандидозный вульвовагинит у ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречается и характеризуется более персистирующим течением, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ, однако его тяжесть при ВИЧ-инфекции не увеличивается (Watts, 2006). Развитию заболевания способствует низкое количество лимфоцитов CD4, хотя важную роль в развитии этого заболевания может играть более частое применение антибиотиков у пациенток с иммунодефицитом. В большинстве случаев вульвовагинит вызывают штаммы *Candida*, при этом наиболее распространены штаммы *Candida albicans*. Однако частота инфекций, вызываемых штаммами не-*albicans*, растет. В 26–27% случаях инфекций, вызванных штаммами не-*albicans*, возбудителем является *C. glabrata* (Schuman, 1998). Типичные клинические проявления — зуд, ощущение жжения во влагалище, боль во влагалище, густые желто-белые выделения. Также могут отмечаться диспареуния (болезненные ощущения при половом акте) и «наружная» дизурия (при отсутствии императивных позывов и учащения мочеиспусканий).

Диагноз, как правило, устанавливается на основании данных врачебного осмотра и кольпоскопии. Обычно на слизистой вульвы или влагалища обнаруживаются неплотно прикрепленные кандидозные бляшки. Двуручное обследование безболезненно. При микроскопии мазка влагалищного отделяемого (влажного мазка или мазка, обработанного КОН, или мазка, окрашенного по Граму) обнаруживаются почкующиеся дрожжи ли псевдогифы. При рецидивирующем течении заболевания обязательно следует выполнить культуральное исследование (посев). В случае дизурии рекомендуется сделать анализ мочи.

Схема выбора для лечения неосложненного острого кандидозного вульвовагинита — препарат группы азолов в течение 1–3 дней. В качестве альтернативы можно назначить триазолы внутрь, например, 150 мг однократно или итраконазол 200 мг 2 раза. Пациенткам с выраженным иммунодефицитом местное лечение можно продлить до 7 дней. Лечение партнера необходимо только в случае, когда есть предположение о половом пути заражения.

При рецидивирующем кандидозного вульвовагините возможен профилактический прием флуконазола 200 мг один раз в неделю (Schuman, 1997). Возникновение резистентности к флуконазолу как при однократном применении, так и при регулярном профилактическом еженедельном приеме наблюдается редко (Sobel, 2001; Vazquez, 2001). Резистентность чаще появляется у штаммов не-*albicans*. В этом случае эффективны итраконазол и кетоконазол.

Таблица 14.4. Лечение острого неосложненного кандидозного вульвовагинита (CDC, 2006)

Препарат	Доза
Бутоконазол, 2% крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 3 дней
Бутоконазол, 2% крем	5 г (замедленного высвобождения) интравагинально однократно
Клотримазол, 1% крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7–14 дней
Клотримазол, вагинальные таблетки	100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней
Клотримазол, вагинальные таблетки	100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней
Миконазол, 2% крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней
Миконазол, вагинальные свечи	100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней
Миконазол, вагинальные свечи	200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней
Миконазол, вагинальные свечи	1200 мг однократно
Нистатин, вагинальные таблетки	100 000 Ед 1 раз в сутки в течение 14 дней
Тиоконазол, 6,5% мазь	5 г интравагинально однократно
Терконазол, 0,4% крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней
Терконазол, 0,8% крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 3 дней
Терконазол, вагинальные таблетки	80 мг 1 раз в сутки в течение трех дней
Альтернативные препараты	
Флуконазол внутрь	150 мг однократно

Внимание! Препараты для внутривлагалищного применения на масляной основе разрушают латексные презервативы.

ВПЧ-ассоциированные заболевания

Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), встречаются очень часто. Более 50% лиц, ведущих половую жизнь, заражаются одним или более подтипом вируса папилломы человека. Всего же насчитывается более 100 подтипов ВПЧ. Обычно инфекция разрешается в течение нескольких месяцев (Evander, 1995; Но, 1998). При хронической ВПЧ-инфекции могут возникать остроконечные кондиломы, а также внутриэпителиальный и инвазивный рак нижнего отдела половых путей у женщин. Остроконечные кондиломы (генитальные бородавки) вызывают в основном подтипы ВПЧ 6 и 11, принадлежащие к категории низкого канцерогенного риска. Подтипы ВПЧ 16 и 18 принадлежат к категории высокого канцерогенного риска и играют важную роль в развитии рака шейки матки.

По сравнению с женщинами, не инфицированными ВИЧ, у ВИЧ-инфицированных выше показатели заболеваемости и распространенности ВПЧ-инфекций (Ahdieh, 2001; Branca, 2003), выше вирусная нагрузка ВПЧ (Jamieson, 2002), дольше персистенция ВПЧ (Sun, 1997; Ahdieh, 2000), а также чаще встречаются инфекции, вызванные несколькими подтипами (Levi, 2004) и онкогенными подтипами ВПЧ (Minkoff, 1998; Uberti-Foppa, 1998). Распространенность и персистенция ВПЧ-инфекции коррелируют с вирусной нагрузкой ВИЧ и иммунным статусом (Palefsky, 1999). У женщин с поздними стадиями ВИЧ-инфекции онкогенные подтипы обнаруживаются чаще (Luque, 1999) и возможна реактивация ВПЧ-инфекции (Strickler, 2005). Вирусная нагрузка ВПЧ коррелирует с персистенцией возбудителя; вирусная нагрузка ВПЧ выше у пациентов с низкими показателями количества лимфоцитов CD4 (Ahdieh, 2001).

Анализ на ВПЧ показан пациентам старше 30 лет, у которых нет патологических изменений в цитологическом мазке, поскольку он позволяет выявить персистирующие онкогенные подтипы вируса, присутствие которых повышает риск развития дисплазии высокой степени. Специфичность тест-систем гибридного захвата второго поколения (Hybrid-Capture-2-Assay) в целом выше, чем специфичность ПЦР на ВПЧ, в то время как чувствительность у этих двух методов одинакова.

Остроконечные кондиломы

ВПЧ-ассоциированные остроконечные кондиломы (генитальные бородавки) у ВИЧ-инфицированных женщин встречаются чаще, и их появление коррелирует с иммунодефицитом (Conley, 2002; Silverberg, 2002). В большинстве случаев установить диагноз можно по внешнему виду элементов. Биопсия необходима только в следующих ситуациях:

- диагноз сомнителен;
- проводимое лечение кондилом неэффективно;
- кондиломы разрастаются на фоне лечения;
- кондиломы пигментированы, уплотнены, не смещаются при пальпации или изъязвлены.

Лечение остроконечных кондилом описано в главе 23 «Заболевания, передающиеся половым путем, при ВИЧ-инфекции».

Дисплазия шейки матки и рак шейки матки

У ВИЧ-инфицированных женщин существенно выше риск развития ВПЧ-ассоциированного рака. Чаще всего возникает цервикальная дисплазия, однако также встречаются поражения других областей, в том числе вульвы и перианальной области (Maiman, 1998; Massad, 1999). До наступления эпохи АРТ цервикальная дисплазия развивалась у 20% ВИЧ-инфицированных женщин в течение трех лет после установления диагноза ВИЧ-инфекции (Ellerbrock, 2000). Частота возникновения дисплазии и ее тяжесть коррелировали с выраженностью иммунодефицита и величиной вирусной нагрузки (Davis, 2001; Massad, 2001; Schuman, 2003). Такая корреляция обусловлена более высокой распространенностью онкогенных подтипов ВПЧ и более высокой вирусной нагрузкой ВПЧ (особенно ВПЧ 16-го подтипа) у пациенток с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (Weissenborn, 2003; Fontaine, 2005; Harris, 2005). У ВИЧ-инфицированных женщин риск развития инвазивного рака шейки матки в 9 раз выше, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ (Mbulaiteye, 2003). Рак шейки матки входит в число СПИД-индикаторных заболеваний. Заболеваемость раком шейки матки в исследованиях WINS и HERS составила 1,2 случая на 1000 пациенто-лет (Phelps, 2001; Massad, 2004). Любопытно, что, судя по всему, отсутствует корреляция между риском развития рака шейки матки и количеством лимфоцитов CD4. В недавних исследованиях было установлено, что применение АРТ не снижает заболеваемость раком шейки матки (Dogrucci, 2001; Moore, 2002; Clifford, 2005).

Дисплазия эпителия анального канала

У ВИЧ-инфицированных чаще встречаются множественные поражения, вызванные ВПЧ (Abercrombie, 1995). Поэтому риск развития дисплазии эпителия анального канала в дополнение к дисплазии эпителия шейки матки выше. Частота обнаружения диспластических изменений в цитологических мазках составляет до 26% (Rabkin, 1992; Holly, 2001). Поэтому в некоторых случаях рекомендуется выполнять тщательный осмотр области ануса с забором цитологических мазков и проведением анализа на ВПЧ.

Диспансерное наблюдение

Гинекологический осмотр с забором цитологических мазков необходимо проводить каждые 6 месяцев в первый год после установления диагноза ВИЧ-инфекции. При отсутствии патологических изменений в дальнейшем достаточно проводить осмотр ежегодно. Более частые скрининговые осмотры показаны в следующих случаях:

- патологические изменения в последнем цитологическом мазке (Пап-мазке);
- наличие ВПЧ-инфекции;
- лечение от цервикальной дисплазии в анамнезе;
- симптоматическая ВИЧ-инфекция или количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹.

Таблица 14.5. Тактика ведения пациенток с неинвазивными дисплазиями эпителия шейки матки

Стадия	Тактика ведения	Хирургический метод лечения	Неинвазивные методы/наблюдение
CIN I	Гинекологический осмотр с кольпоскопией и забором цитологического мазка каждые 6 месяцев	Петлевая конизация, лазерная вапоризация (в случае персистирования)	Наблюдение до 24 месяцев
CIN II	Гинекологический осмотр с кольпоскопией и забором цитологического мазка каждые 6 месяцев	Петлевая конизация, лазерная вапоризация	Наблюдение до 12 месяцев
CIN III	Лечение	Конизация (петлей, лазером, иглой, ножом)	Лечить всегда; наблюдение возможно только в случае беременности (конизация повышает риск преждевременных родов)
Очаг поражения распространяется глубоко в канал шейки матки	Гинекологический осмотр с кольпоскопией и забором цитологического мазка	Конизация (петлей, лазером, ножом)	Возможно при CIN I

Источник: Междисциплинарное руководство Германского общества онкологов (Deutsche Krebsgesellschaft e.V.) и Германского общества акушеров-гинекологов (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe); август 2008 г.

Лечение

У ВИЧ-инфицированных женщин и у женщин, не инфицированных ВИЧ, цервикальную дисплазию (цервикальную интраэпителиальную неоплазию, CIN) и рак шейки матки лечат одинаково. Однако у ВИЧ-инфицированных женщин выше риск рецидива заболевания, поэтому они должны находиться под тщательным медицинским наблюдением (Fruchter, 1996; Heard, 2005). Хирургическое лечение цервикальной дисплазии подразумевает полное удаление зоны трансформации эпителия со всеми очагами неоплазии.

CIN I: если очаг неоплазии ограничен эктоцервиксом (что подтверждено при кольпоскопии), провести повторный осмотр через 6 месяцев. При персистировании эктоцервикального поражения выполнить вапоризацию CO₂—лазером. Эндоцервикальное поражение служит показанием к конизации шейки матки.

CIN II: повторить цитологический мазок и кольпоскопию через 6 месяцев. Очаги поражения, персистирующие больше 12 месяцев, следует лечить как CIN III.

CIN III: хирургическое удаление методом петлевой электроэксцизии или конизации; лазерная вапоризация доступных эктоцервикальных очагов; выскабливание канала шейки матки. Если резекция выполнена в объеме R1 (при микроскопии обнаруживаются измененные клетки по краю резецированной ткани), решается вопрос о расширении объема резекции с учетом индивидуальных обстоятельств (например, планирования беременности).

При CIN I, подтвержденной гистологическим исследованием, необходимы только регулярные скрининговые осмотры. То же самое касается CIN II и III у беременных. Хирургическое лечение показано при персистировании CIN II или III более 12 месяцев у небеременных пациенток.

Вакцинация от ВПЧ: государственные органы здравоохранения Австралии, Канады, стран Европы и США, рекомендуют вакцинировать против ВПЧ молодых женщин для профилактики рака шейки матки и остроконечных кондилом. Вакцинировать ВИЧ-инфицированных женщин не рекомендуется. Исследования по вакцинации этой категории женщин еще не завершены.

Литература

- Abularach S, Anderson J. Gynecological Problems. In: Anderson JR, ed. A guide to the clinical care of women with HIV. Rockville, MD: Health Services and Resources Administration; 2001:153. Available online at hab.hrsa.gov/publications/womencare05/.
- Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001, 184:682-90.
- Branca M, Garbuglia AR, Benedetto A, et al. Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infections and PAP smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up. *Int J STD AIDS* 2003, 14:417-25.
- Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:2109-19.
- Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis* 2001, 184:1325-7.
- Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S, HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006, 20:2337-44.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:425-32.
- Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359 : 108-13.
- Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJ, et al. Prevalence, incidence and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:406-11.
- Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, Harwell J, Mayer KH, Carpenter CC. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract. *Clin Infect Dis*. 2001;33:894-896.
- Davis AT, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac MB. Cervical dysplasia in women infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a correlation with HIV viral load and CD4+ count. *Gynecol Oncol* 2001;80:350-354.
- Dorrucci M, Suligoi B, Serraino D, Tirelli U, Rezza G. Incidence of invasive cervical cancer in a cohort of HIV-seropositive women before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2001, 26:377-80
- El-Ibary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2008, 13:123-132.
- Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000, 283:1031-7.
- Fontaine J, Hankins C, Mayrand MH, et al. High levels of HPV-16 DNA are associated with high-grade cervical lesions in women at risk or infected with HIV. *AIDS* 2005, 19:785-94.
- Goedert JJ, Schairer C, McNeel TS, et al. Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85268 women with AIDS. *Br J Cancer* 2006; 95:642-648.
- Greenblatt RM, Ameli N, Grant RM, Bacchetti P, Taylor RN. Impact of the ovulatory cycle on virologic and immunologic markers in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2000, 181:82-90.
- Harlow SD, Schuman P, Cohen M, et al. Effect of HIV infection on menstrual cycle length. *J AIDS* 2000, 24:68-75.
- Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005, 293:1471-6.
- Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, Orth G. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS* 2002;16:1799-1802.
- Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 412-418.
- Heikinheimo O, Lähteenmäki P. Contraception and HIV infection in women. *Hum Reprod Update*. 2008, 1-11
- Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women – effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. *Hum Reprod* 2006;21:2857-2861
- Heng M, Heng S, Allen S. Coinfection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus. *Lancet* 1994;343:255-258.
- Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:843-849.
- Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Jan, 186:21-7.
- Li RK, Frankel R, Kirkpatrick WR, et al. Mycology, molecular epidemiology, and drug susceptibility of yeasts from vulvo-vaginal candidiasis in HIV-infected women. *Am Soc Microbiol* 1997, 97:270 (Abst F63).
- Lillo FB, Ferrari D, Veglia F et al. Human papilloma-virus infection and associated cervical disease in HIV-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001, 184: 547-551.
- Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006. Link: www.dggg.de.
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie (AGII), Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V., Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche STD-Gesellschaft e.V., Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V., Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale Stand 6/2008. Link: www.dggg.de
- Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynaecol Oncol* 2004, 92:225-31.
- Luque AE, Demeter LM, Reichman RC. Association of human papillomavirus infection and disease with magnitude of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among women with HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 1999, 179:1405-1409.
- Mbulaitwe SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J AIDS* 2003, 32:527-33.
- Maiman M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;23:43-49.
- Massad LS, Ahdieh L, Benning L., Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J AIDS* 2001, 27:432-442.
- Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, et al. Low incidence of invasive cervical cancer among HIV-infected US women in a prevention program. *AIDS* 2004, 18:109-13.

- Massad LS, Riestler KA, Anastos KM et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 33-41.
- Moore AL, Sabin CA, Madge S, Mocroft A, Reid W, Johnson MA. Highly active antiretroviral therapy and cervical intraepithelial neoplasia. *AIDS* 2002, 16: 927-929.
- Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, et al. Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-1 levels. *JID* 2008, 198:241-9.
- Phelps RM, Smith DK, Heilig CM, et al. Cancer incidence in women with or at risk for HIV. *Int J Cancer* 2001, 94:753-7.
- Rabkin CS, Biggar RJ, Melbye M, et al. Second primary cancers following anal and cervical carcinoma: Evidence of shared etiologic factors. *Am J Epidemiol* 1992;136:54-58.
- Rebbapragada A, Wachihhi C, Pettengell C, et al. Negative mucosal synergy between Herpes simplex type 2 and HIV in the female genital tract. *AIDS* 2007, 21:589-98.
- Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997, 126:689-696.
- Schuman P, Sobel J, Ohmit SE, et al. Mucosal candidal colonization and candidiasis in women with or at risk for hiv infection. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1161-1167
- Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* 2003; 188:128-136.
- Sen P, Barton SE, Genital herpes and its management *BMJ. British Medical Journal* 2007, 334:1048-1052
- Shah PN, Smith JR, Wells C, et al. Menstrual symptoms in women infected by the HIV. *Obstet Gynecol* 1994, 83:397-400.
- Silverberg MJ, Ahdieh L, Munoz A, et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis* 2002, 29:427-435.
- Sobel JD, Ohmit SE, Schuman P, et al. The evolution of candida species and fluconazole susceptibility among oral and vaginal isolates recovered from human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* 2001;183:286-293.
- Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:577-86.
- Stringer EM, Kaseba C, Levy J, A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs. hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197: 144.e1-144.e8.
- Uberti-Foppa C, Origoni M, Maillard M, et al. Evaluation of the detection of human papillomavirus genotypes in cervical specimens by hybrid capture as screening for precancerous lesions in HIV-positive women. *J Med Virol* 1998;56:133-137.
- Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among Candida species isolates from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1069-1075.
- Warren D, Klein RS, Sobel J, et al. A multicenter study of bacterial vaginosis in women with or at risk for HIV infection. *Inf Dis Obst Gyn* 2001, 9:133-141.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *NEJM* 2008, 358:1560-71.
- Watts DH, Springer G, Minkoff H, et al. Occurrence of vaginal infections among HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women: longitudinal findings of the Women's Interagency HIV Study. *J AIDS* 2006, 43:161-168.
- Watts J, Park S, Cohn S et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception* 2008, 77: 84 - 90.
- Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, et al. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol* 2003, 41:2763-2767.

15. Беременность при ВИЧ-инфекции

Лечение ВИЧ-инфекции у матери и профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденного

Мехтхилд Вокс-Хаук

С введением антиретровирусной профилактики вертикальной передачи ВИЧ и рекомендаций по проведению планового кесарева сечения передача ВИЧ от матери ребенку (перинатальная) стала редкостью. В начале 90-х годов в Европе частота вертикальной передачи ВИЧ составляла около 15%, а в настоящее время она ниже 2% (Connor, 1994; European Collaborative Study, 2005; Jasseron, 2008; Townsend, 2008). Заражения ребенка ВИЧ после родов можно избежать, если ВИЧ-инфицированная мать не будет кормить ребенка грудью. Взгляды на лечение ВИЧ-инфекции во время беременности за это время тоже изменились. Сегодня беременность больше не служит противопоказанием к АРТ (Agangi, 2005; CDC, 2008a). В этой главе приводится краткий обзор германско-австрийских рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у беременных (DAIG, 2008). Также даются ссылки на британские (de Ruiter: British HIV Association, 2008), американские (CDC, 2008 a) и европейские (EACS, 2008) рекомендации. Подробные и регулярно обновляемые рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у беременных и по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку размещены на сайтах www.AIDSinfo.nih.gov и www.eacs.eu/guide/index.htm.

Лечение ВИЧ-инфекции во время беременности

Начало АРТ во время беременности

Важно различать случаи, когда у самой ВИЧ-инфицированной женщины есть показания к антиретровирусной терапии, и случаи, когда таких показаний нет. При необходимости лечения ВИЧ-инфекции у беременной АРТ обычно начинают с 13+0 недели беременности. При отсутствии показаний проводится только профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку, которую начинают при низкой вирусной нагрузке с 32+0 недели беременности, а при высокой вирусной нагрузке или беременности высокого риска — с 28+0 недели беременности (DAIG, 2008). Оценку показаний к АРТ и выбор препаратов проводят по тем же принципам, что и у небеременных (см. главу 6 «АРТ в 2009 году»). Поскольку у 10–20% беременных отмечается физиологическое снижение количества лимфоцитов CD4, при определении показаний к терапии необходимо скорректировать показатели абсолютного количества лимфоцитов CD4 в сторону увеличения. Согласно германско-австрийским рекомендациям и рекомендациям CDC, в отсутствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции показаниями к АРТ служат:

- количество лимфоцитов CD4 менее 200–350 мкл⁻¹ (процентное содержание 15–20%);
- вирусная нагрузка более 50 000–100 000 копий/мл (измерение методом ОТ-ПЦР или методом разветвленной ДНК, версия 3.0).

Перед началом АРТ следует определить резистентные свойства ВИЧ и, при необходимости, определить подтип ВИЧ (см. главу 10 «Определение резистентности ВИЧ»).

При составлении схемы АРТ важно помнить определенные правила:

- в схему терапии нужно обязательно включить зидовудин (Ретровир®), если вирус чувствителен к этому препарату (по результатам теста на резистентность) и нет оснований ожидать повышенной токсичности;
- эфавиренз (Сустива®, Стокрин®) противопоказан в I триместре беременности из-за риска тератогенного действия;
- комбинацию диданозина (Видекс®) со ставудином (Зерит®) у беременных применять нельзя. При максимальном подавлении репликации ВИЧ (<50 копий/мл) передача ВИЧ от матери ребенку маловероятна. В этой ситуации польза от стандартно рекомендуемого внутривенного введения зидовудина во время родов для профилактики передачи ВИЧ неясна (EACS, 2008) (см. ниже).

Таблица 15.1. Особенности лечения ВИЧ-инфекции у беременных

Разъяснение риска: только зидовудин одобрен для профилактики перинатальной передачи ВИЧ.
Исследование резистентных свойств ВИЧ; при необходимости определение подтипа ВИЧ.
Эфавиренз (Сустива®) противопоказан в I триместре беременности (тератогенное действие).
Противопоказана комбинация ставудина с диданозином (Зерит® + Видекс®) из-за токсического повреждения митохондрий.
Невирапин оказывает токсическое действие на печень у женщин с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹.
Токсичность комбинированной терапии выше, поэтому необходимо ежемесячно определять уровень лактата, активность печеночных трансаминаз, вирусную нагрузку и количество лимфоцитов CD4.
Требуется измерять концентрации препаратов в плазме крови (МТК) и при необходимости корректировать дозы.

Продолжение АРТ во время беременности

У все большего числа женщин беременность наступает на фоне лечения антиретровирусными препаратами. Как правило, если беременность диагностируется после первого триместра, АРТ следует продолжать. В целом эмбриональная токсичность антиретровирусных препаратов низкая (Watts, 2004). Перерыв в лечении может привести к росту вирусной нагрузки и нарушениям иммунитета, и, как следствие — к прогрессированию болезни и ухудшению иммунного статуса матери и плода. Зидовудин в составе комбинированной схемы следует назначать не позднее 32-й недели беременности.

Если беременность диагностируется в первом триместре, женщину следует проинформировать о пользе и риске антиретровирусной терапии в этом периоде. Прием АРТ можно продолжать в первом триместре при условии тщательного лабораторного контроля и регулярных ультразвуковых исследований, особенно у женщин с иммунодефицитом. На ранних сроках беременности следует избегать препаратов, оказывающих эмбриотоксическое действие (см. таблицу 15.1).

Перерыв в лечении в первом триместре

Женщины, которые были вынуждены прекратить прием антиретровирусных препаратов во время беременности, например, из-за неукротимой рвоты, должны возобновить лечение при первой возможности. В этом случае, как и в остальных, нужно соблюдать следующее правило: необходимо одновременно прекращать прием всех препаратов (НИОТ и ИП) и так же одновременно возобновлять их прием. Исключение составляют ННИОТ. Вследствие длительного периода полувыведения после отмены ННИОТ следует еще в течение трех недель продолжать прием НИОТ, чтобы не допустить развития резистентности. Можно за некоторое время до отмены АРТ заменить ННИОТ на усиленный ритонавиром ИП. В других случаях, особенно если беременность была выявлена очень рано, АРТ может быть прервана до конца первого триместра из-за опасений эмбриотоксического действия препаратов. Дефекты нервной трубки на фоне приема эфавиренза развиваются в течение первых 6 недель беременности.

Однако сообщалось, что после прерывания лечения во время беременности сложнее добиться полной супрессии репликации вируса (Liuzzi, 2006). Поскольку обычно нет возможности установить точный срок беременности, АРТ чаще всего возобновляют после 13 недель беременности. Постоянно обновляемый обзор накопленного опыта применения антиретровирусных препаратов во время беременности можно найти на сайте www.AIDSinfo.nih.gov.

Комбинированная терапия во время беременности

Все чаще и чаще беременным с вирусной нагрузкой в плазме крови всего 1000–10000 копий/мл предлагают начать прием комбинированной АРТ со второго триместра (CDC, 2008a) или с 32+0 недели беременности. Такой подход основан на предположении, что при любом снижении вирусной нагрузки происходит снижение риска передачи вируса ребенку. При вирусной нагрузке менее 1000 копий/мл кесарево сечение уже не дает дополнительного снижения риска вертикальной передачи ВИЧ по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути (Shapiro, 2004). Поэтому в США и в некоторых европейских странах у получающих АРТ женщин с вирусной нагрузкой к моменту родов менее 1000 копий/мл (или вирусной нагрузкой ниже порога определения) считается возможным вести роды через естественные родовые пути,

если нет риска акушерских осложнений. Частота таких акушерских ситуаций в Европе растет и уже составляет более 30% (Rodrigues, 2006; Boer, 2007; Townsend, 2008).

Наблюдение

Каждый месяц нужно определять концентрацию гемоглобина для исключения анемии, обусловленной зидовудином, активность трансаминаз для выявления гепатотоксичности и уровень лактата для выявления ранних признаков лактацидоза, а также количество лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку. Если схема включает ИП, очень важно тщательно следить за уровнем глюкозы крови (El Betuine, 2006). Резистентные свойства вируса и уровни препаратов в плазме крови определяются в начале терапии и, при необходимости, при неэффективности схемы лечения.

Особенности лечения ВИЧ-инфекции у беременных

В связи с риском эмбриотоксичности и изменениями печеночного метаболизма, а также (в некоторых случаях) со снижением сывороточных уровней препаратов в плазме крови, необходимо помнить об особенностях назначения АРТ беременным (CDC, 2008a) (см. таблицу 15.2). Важно понимать, что при вирусной нагрузке выше порога определения необходимо обязательно определить резистентные свойства ВИЧ. Устойчивость к зидовудину была обнаружена примерно у 17% беременных, получавших монопрофилактику зидовудином в 1991–1997 гг. (Palumbo, 2001). В 2006 году резистентные мутантные штаммы вируса были обнаружены у 23% зараженных перинатально ВИЧ-инфицированных детей. Наличие мутантных штаммов сужало выбор препаратов для лечения и, возможно, ухудшало прогноз (Vignoles, 2007).

Таблица 15.2. Антиретровирусные препараты при беременности

Предпочтительные НИОТ (хорошо проникают через плаценту)	AZT+3TC AZT+ddI	Зидовудин метаболизируется в плаценте; риск токсического повреждения митохондрий в порядке убывания: диданозин > ставудин > зидовудин > ламивудин > абакавир > тенофовир.
Альтернативные НИОТ (хорошо проникают через плаценту)	d4T+3TC Абакавир Тенофовир FTC	Побочные эффекты в исследовании PACTG 332 не выявлены. Некоторый опыт применения (при условии предварительного типирования на HLA B*5701). Нет данных о применении у человека. Альтернатива ламивудину, данных крайне мало.
ННИОТ (хорошо проникают через плаценту)	Невирапин Этравирин	Часто используется для перинатальной профилактики. Высокий риск гепатотоксичности, особенно при количестве лимфоцитов CD4 >250 мкл ⁻¹ ; индукция ферментов; быстро возникает резистентность. Нет данных.
ИП (плохо проникают через плаценту)	Нелфинавир Индинавир Ритонавир Лопинавир/ритонавир Саквинавир в мягких желатиновых капсулах Ампренавир Фосампренавир Атазанавир Типранавир Дарунавир	Ранее часто использовался; не усиливается ритонавиром. Гипербилирубинемия, нефротоксичность. Только для усиления активности других препаратов. Некоторый опыт использования; низкий уровень в плазме крови ↓. Низкие уровни в плазме, используется только при усилении ритонавиром. Некоторый опыт использования; раствор для приема внутрь противопоказан во время беременности. Малый опыт использования. Начальный опыт использования; непрямая гипербилирубинемия, также у новорожденных. Описаны отдельные случаи применения. Описаны отдельные случаи применения.
Ингибиторы слияния и блокаторы рецепторов CCR5	Энфувиртид Маравирик	Некоторый опыт использования. Нет данных.
Ингибитор интегразы	Ралтегравир	Нет данных.

Применение антиретровирусных препаратов во время беременности

НИОТ

НИОТ проникают через плаценту и могут оказывать токсическое действие на организм не только матери, но и плода. Накопленный опыт показывает, что основные побочные эффекты — это анемия и, при комбинированной терапии, лактацидоз.

По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности, часто используемые у беременных НИОТ, такие как зидовудин, ламивудин и ставудин, повышают риск тератогенности не более чем в два раза (Antiretroviral Pregnancy Registry, 2009). Самый большой опыт накоплен по применению зидовудина. Наблюдение за более чем 20 000 детей, получавших химиопрофилактику зидовудином, не выявило никаких серьезных побочных эффектов. Анализ причин смерти 223 детей, умерших в первые пять лет жизни, показал, что они не были связаны с антиретровирусными препаратами (The Perinatal Safety Review Working Group, 2000). В других исследованиях не было обнаружено повреждений митохондриальной ДНК или развития неврологических расстройств у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, получавшими АРТ (Alimenti, 2006).

Напротив, в проспективном исследовании (Bagret, 2003), в которое были включены 2644 не инфицированных ВИЧ ребенка, чьи матери получали АРТ во время беременности, в 0,26% случаев обнаружены неврологические симптомы со стойкой митохондриальной дисфункцией. Замедление слуховых вызванных потенциалов ствола головного мозга (Poblano, 2004), а также неспецифические изменения на МРТ головного мозга у детей, которые перинатально получали зидовудин (с ламивудином) (Tardieu, 2005) были расценены как проявления нейротоксичности. Через 24 мес после воздействия комбинации нуклеозидов у детей сохранялись повышенные уровни лактата и нарушения кроветворения. Даже через 8 лет у детей, получавших НИОТ в перинатальном периоде, количество нейтрофильных гранулоцитов в крови было снижено (ECS, 2004). Тяжелые токсические повреждения митохондрий (митохондриопатии) наблюдались при применении комбинации d4T+ddI. Установлено, что тенофовир и эмтрицитабин хорошо проникают через плаценту (Bonora, 2007; Hirt, 2008a и b).

ННИОТ

Невирапин, особенно в комбинации с зидовудином, успешно применяется для перинатальной профилактики. По причине повышенного риска гепатотоксичности в первые 18 недель лечения невирапином у женщин с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ необходимо регулярно определять показатели функции печени через короткие промежутки времени, особенно после повышения дозы (Boehringer, 2004). Назначать невирапин беременным с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ рекомендуется только после тщательной оценки соотношения риска и пользы (CDC, 2008a). В ретроспективном исследовании, включавшем 197 беременных, токсические побочные эффекты наблюдались в 5,6% случаев и привели к отмене терапии в 3,6% случаев (Joao, 2006).

Перинатальная химиопрофилактика передачи ВИЧ одной и двумя дозами невирапина привела к появлению мутаций резистентности в более чем 20% случаев (Flys, 2005). Добавление, например, тенофовира и эмтрицитабина позволяет снизить частоту развития резистентности по меньшей мере вдвое (Chi, 2007), однако прием во время родов одной дозы невирапина с целью химиопрофилактики НЕ рекомендуется CDC (2008b) и EACS (2008). Если от приема невирапина до рождения ребенка проходит менее 2 часов или если мать вообще не принимала невирапин, его следует дать ребенку сразу после рождения и повторно через 48–72 часа (Stringer, 2003). Из-за эмбриотоксического действия у макак-резусов и у человека (повреждение нервной трубки, Bristol-Myers Squibb, 2004) эфавиренз противопоказан в первом триместре беременности, а на более поздних сроках беременности должен применяться только в отсутствие альтернативных препаратов. У небеременных женщин эфавиренз можно применять только при условии надежной контрацепции (CDC, 2008b). После нескольких описаний отдельных случаев возникновения дефектов нервной трубки у плодов, матери которых принимали эфавиренз в

первом триместре беременности, на основании чего FDA отнесло эфавиренз в категорию D, о тератогенном действии эфавиренза больше не сообщалось (Beckermann, 2006).

ИП

При лечении ингибиторами протеазы (ИП) требуется тщательное наблюдение, особенно на поздних сроках беременности (ежемесячные обследования в третьем триместре), в связи с риском развития сахарного диабета (Beitune, 2005) и гепатотоксичности. Однако в недавно проведенном исследовании не было выявлено повышения частоты диабета беременных на фоне приема ИП (Hitti, 2007). Еще в одном исследовании было обнаружено повышение частоты возникновения гиперлипидемии (Florida, 2006).

На сегодняшний день больше всего опыта накоплено в отношении применения нелфинавира (Timmermans, 2005). Поскольку нелфинавир обладает более слабой антиретровирусной активностью, чем усиленные ритонавиром ИП, сейчас он применяется реже, чем раньше. Индинавир может вызывать гипербилирубинемия и нефролитиаз; его сывороточные уровни на фоне беременности могут быть снижены (Kosel, 2003). Как и индинавир, саквинавир беременным нужно назначать с усилением ритонавиром (Zorilla, 2007), можно один раз в сутки (Lopez-Cortes, 2007). Сывороточные уровни LPV/г во время беременности также снижаются, особенно в третьем триместре (Mirocknick, 2006; Manawi, 2007). При применении ATV/г описаны случаи легкой гипербилирубинемии у новорожденных (Morris, 2005b; Ferreira, 2008) при низком уровне проникновения препарата через плаценту (Ripamonti, 2007). Данные исследований показывают также безопасность и эффективность применения FPV/г у беременных (Martorelli, 2007).

Теория о повышении риска пороков развития плода на фоне приема ИП оказалась несостоятельной в первую очередь потому, что крупный размер молекул ИП не позволяет им легко преодолевать плацентарный барьер. Увеличение частоты преждевременных родов при применении схем АРТ с ИП (ECS, 2006; Cotter, 2006; Grosch-Wagner, 2008) также не было подтверждено результатами других исследований (Morris, 2005a; Tuomala, 2005; Kourtis, 2007). Еще в одном исследовании было высказано предположение о повышении риска эклампсии (Suy, 2006).

Возможно, на фоне приема схемы АРТ с ИП наблюдается снижение уровней альфа-фетопротеина (Brossard, 2006), хотя сывороточные уровни свободного эстриола и человеческого хорионадотропина (ХГЧ) не меняются (Einstein, 2004; Le Meaux, 2008).

Сейчас изучается эффективность монопрофилактики усиленным ритонавиром ИП в родовом периоде, например, IDV/г (Ghosn, 2008) или LPV/г (ANRS135 Primeva).

Ингибиторы слияния, блокаторы рецепторов CCR5 и ингибиторы интегразы

Энфувиртид применялся с некоторым успехом у женщин с полирезистентными штаммами вирусов, также в комбинации с типранавиром (Wensing, 2006). Описаны случаи неэффективности профилактики с рождением ВИЧ-инфицированных детей. Энфувиртид не преодолевает плацентарный барьер (Brennan-Benson, 2006). Как и энфувиртид, маравирок отнесен к категории В по классификации FDA (см. ниже), на сегодняшний день нет опыта применения этого препарата у беременных. Опыта применения ралтегравира у беременных тоже пока нет (этот препарат относится к категории С по классификации FDA).

Установленные FDA категории риска применения лекарственных препаратов во время беременности

Согласно классификации FDA по степени токсичности для беременных препараты делят на категории А–D. Все антиретровирусные препараты относятся к категориям В–D, поскольку ни один из них не отвечает требованиям категории А («безвредность, доказанная в клинических испытаниях»).

- **Категория В по классификации FDA** означает, что «в экспериментах у животных препарат был безопасен для плода, однако адекватных контролируемых клинических испытаний с участием беременных не проводилось». К этой категории относятся диданозин, эмтрицитабин, тенофовир, атазанавир, саквинавир, ритонавир, нелфинавир, энфувиртид и маравирок.

- **Категория С по классификации FDA** означает, что «в экспериментах на животных обнаружена токсичность препарата, однако адекватных контролируемых клинических испытаний с участием беременных не проводилось; препарат можно применять при условии тщательной оценки соотношения пользы и риска». В эту категорию входят все антиретровирусные препараты, кроме перечисленных в категории В и эфавиренза.
- **Категория D по классификации FDA** означает, что «в контролируемых клинических исследованиях с участием беременных или при наблюдении за беременными выявлен риск для плода; однако в ряде случаев ожидаемая польза от применения препарата может перевешивать риск». Например, лечение может быть оправдано при угрожающем жизни состоянии или заболевании, при котором более безопасные препараты использовать нельзя или они неэффективны. Эфавиренз относится к категории D, поскольку при применении в первом триместре беременности у человека вызывает дефекты нервной трубки.

Профилактика перинатальной передачи ВИЧ

Примерно в 75% случаев передача ВИЧ ребенку происходит в последние недели перед родами или в родах. Около 10% случаев происходят в первые два триместра беременности и 10–15% — во время грудного вскармливания.

Вероятность передачи ВИЧ новорожденному зависит от вирусной нагрузки (Warszawski, 2008). Это, по-видимому, также относится и к женщинам, получающим АРТ (см. таблицу 15.3). Если современными методами диагностики вирусная нагрузка не определяется, вероятность передачи ВИЧ крайне низка. Риск передачи ВИЧ ребенку выше при преждевременных родах и преждевременном излитии околоплодных вод.

Таблица 15.3. Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ

Высокая вирусная нагрузка у матери
Низкое количество лимфоцитов CD4
СПИД у матери
Роды через естественные родовые пути при вирусной нагрузке >1000 копий/мл без АРТ
Преждевременное излитие околоплодных вод (>4 часов до рождения ребенка)
Недоношенность (<37 недель беременности)
Кормление грудью

По этим причинам снижение вирусной нагрузки и улучшение иммунного статуса у беременной являются важнейшими профилактическими мерами. Если беременная получает антиретровирусные препараты, то она по возможности должна продолжать их прием в родах через установленные промежутки времени, чтобы максимально снизить риск передачи ВИЧ ребенку и риск формирования резистентности вируса.

Беременную следует предупредить о необходимости соблюдения общих мер предосторожности — недопустимости употребления инъекционных наркотиков и незащищенных сексуальных контактов, поскольку при этом повышается риск передачи ВИЧ ребенку.

Помимо антиретровирусной терапии для матери (по показаниям или по выбору), для профилактики передачи ВИЧ ребенку проводят следующие мероприятия.

- Антиретровирусная профилактика во время родовой деятельности.
- Плановое кесарево сечение до начала родовой деятельности, поскольку роды через естественные родовые пути при вирусной нагрузке более 1000 копий/мл повышают риск передачи ВИЧ.
- Проведение постнатальной антиретровирусной профилактики ребенку (постконтактная профилактика).
- Отказ от грудного вскармливания.

Антиретровирусная профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку

Применение комбинированных схем АРТ для профилактики ПМР

При вирусной нагрузке $>10\,000$ копий/мл беременной следует назначить комбинированную схему АРТ, начиная с 28+0 недели беременности до окончания родов (см. таблицу 15.4). В случае беременности высокого риска (например, многоплодной) профилактический прием АРТ начинают с 29+0 недели. Профилактика ПМР только зидовудином или комбинацией AZT+3ТС обладает существенным недостатком — риском формирования резистентности вируса (Mandelbrot, 2001). Поэтому все чаще для профилактики ПМР применяются комбинированные схемы АРТ с усиленным ритонавиром ИП. Из-за повышенной токсичности при количестве лимфоцитов $CD4 >250$ мкл⁻¹ комбинации с невирапином назначаются только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Таблица 15.4. Профилактика ПМР с помощью комбинированных схем АРТ, включающих зидовудин, при вирусной нагрузке $>10\,000$ копий/мл без дополнительных факторов риска

После определения резистентности ВИЧ, начиная с 32+0 недели беременности:

Зидовудин 250–300 мг 2 раза в сутки (редко в качестве монопрофилактики при вирусной нагрузке <3000 копий/мл (в руководстве CDC — <1000 копий/мл))

+ второй НИОТ

+ усиленный ритонавиром ИП.

Во время родов (плановое кесарево сечение с 37+0 до 37+6 недели беременности или роды через естественные родовые пути при вирусной нагрузке <50 копий/мл):

в/в введение зидовудина в качестве стандартной профилактики*:

2 мг/кг в/в в течение 1 часа в качестве «насыщающей дозы» примерно за 3 часа до операции (родоразрешения), затем

1 мг/кг в/в во время операции (родов) до извлечения ребенка.

Монопрофилактика зидовудином для новорожденных (начинать в течение первых 6 часов жизни):

2 (4) мг/кг внутрь каждые 6 (12) часов в течение 2–4** недель или

1,5 мг/кг внутривенно каждые 6 часов в течение 10 дней.

* Польза от внутривенного введения зидовудина при комбинированной терапии и вирусной нагрузке <50 копий/мл сомнительна (EACS, 2008).

** 4–6 недель при вирусной нагрузке у матери 3000–10 000 копий/мл.

Профилактика ПМР у женщин, получавших АРТ до беременности

Примерно половина ВИЧ-инфицированных беременных получали АРТ до беременности. Этим женщинам необходимо включить в схему терапии зидовудин, начиная с 32+0 недели беременности. При анемии или наличии резистентности вируса к зидовудину применяется другой НИОТ, например, ламивудин/эмтрицитабин, диданозин, абакавир (после типирования на HLA B*5701) или тенофовир. Если беременная получает эффективную АРТ с применением комбинированных препаратов с фиксированными дозами, представляется целесообразным оставить текущую схему АРТ и не стремиться заменить какой-либо НИОТ из схемы на зидовудин.

Профилактика ПМР при беременности высокого риска

При наличии факторов риска, перечисленных в таблице 15.5, необходимы более интенсивные меры профилактики. В этом случае работает все то же правило — риск передачи ВИЧ ребенку уменьшается на фоне эффективной АРТ. Например, при преждевременных родах передача ВИЧ происходит только в случаях, когда мать не получала никакой химиопрофилактики или получала только монопрофилактику зидовудином (Aagaard-Tillery, 2006).

Профилактика в родах у женщин, не получавших дородовой профилактики

Если ВИЧ-инфекция диагностирована только к моменту родов, то при высоком риске вертикальной передачи (высокая вирусная нагрузка, осложнения в родах) мать и ребенок должны получить двух- или трехкомпонентную профилактику (зидовудин + ламивудин ± невирапин). Из-за быстрого развития резистентности невирапин следует назначать только в комбинации с другими препаратами.

Монопрофилактика (однокомпонентная профилактика)

В настоящее время монопрофилактика зидовудином применяется крайне редко. Ее изредка назначают начиная с 32-й недели беременности женщинам с достаточно высокими показателями лимфоцитов CD4 (не требующими назначения АРТ) и низкой вирусной нагрузкой (значительно ниже 10 000 копий/мл, а по требованиям CDC — ниже 1000 копий/мл), у которых беременность не относится к категории высокого риска и протекает без осложнений. В соответствии с рекомендациями CDC и EACS (2008), со второго триместра рекомендуется начинать комбинированную АРТ тремя препаратами, самое позднее на 28-й неделе беременности (чем раньше, тем лучше), поскольку такая профилактика более эффективна, чем монопрофилактика зидовудином. Монопрофилактика зидовудином не рекомендуется, однако остается среди возможностей выбора при вирусной нагрузке ниже 3000 копий/мл (CDC: <1000 копий/мл) в сочетании с плановым кесаревым сечением для снижения риска тератогенного эффекта антиретровирусных препаратов. Учитывая короткий период приема препарата (менее двух месяцев), риск развития резистентности к зидовудину остается низким (Read, 2008).

Тактика ведения родов

Плановое кесарево сечение при неосложненной беременности

Кесарево сечение должно выполняться быстро опытными акушерами до начала родовой деятельности на сроке беременности от 37+0 до 37+6 недель методом Мисгав-Ладах для уменьшения кровотечения. Наилучший вариант — тупое отделение плодных оболочек и извлечение ребенка в целом плодном пузыре (Schdfer, 2001). У женщин, длительно принимающих АРТ, у которых вирусная нагрузка ниже порога определения, плановое кесарево сечение не снижает риск передачи ВИЧ по сравнению с родами через естественные родовые пути. Поэтому в Германии все чаще отказываются от кесарева сечения в пользу естественных родов на более позднем сроке беременности.

Беременность высокого риска

При многоплодной беременности кесарево сечение нужно выполнять тем же методом, как и при одноплодной беременности. В этом случае навыки и опыт хирурга особенно важны. Кесарево сечение в случае недоношенности позволяет предотвратить гипоксию у новорожденного; особенности антиретровирусной профилактики описаны выше.

При преждевременном излитии околоплодных вод кесарево сечение с профилактической целью оправдано только в первые 4 часа после излития вод (при условии, что акушерская ситуация позволяет выполнить кесарево сечение). Если после излития околоплодных вод прошло более 4 часов, кесарево сечение не дает преимуществ по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути. Тем не менее, родоразрешение должно произойти как можно быстрее, поскольку риск передачи ВИЧ увеличивается примерно на 2% в час. Важно применять расширенную схему профилактики передачи ВИЧ (см. таблицы 15.5 и 15.6).

Неизвестный ВИЧ-статус в случае риска заражения ВИЧ

Если на момент родов ВИЧ-статус не известен, но известно, что пациентка могла заразиться ВИЧ, ей необходимо предложить пройти исследование на ВИЧ (Bulterys, 2004). Хотя специфичность экспресс-тестов высокая, их результаты считаются недостаточными для установления точного диагноза. Поэтому желательно использовать два экспресс-теста разных фирм-изготовителей. Если один из тестов даст отрицательный результат, вероятно, инфекции нет.

Таблица 15.5. Расширенная химиопрофилактика в случае повышенного риска передачи ВИЧ от матери ребенку

Факторы повышенного риска	Мать	Ребенок
Многоплодная беременность	Возможна монопрофилактика зидовудином; схемы профилактики, например, AZT + 3ТС + ИП/г с 29+0 беременности	Начиная с первых 6 часов жизни: зидовудин 2 мг/кг 4 раза в сутки (или 4 мг/кг 2 раза в сутки) внутрь в течение 4 недель (при необходимости первые 10 дней вводить внутривенно, затем перейти на пероральное введение)
Преждевременные роды	Комбинированная схема профилактики, например, AZT + 3ТС + ИП/г	Начиная с первых 6 часов жизни: зидовудин 2 мг/кг 4 раза в сутки (или 4 мг/кг 2 раза в сутки) внутрь в течение 4–6 недель Дозы зидовудина для недоношенных с гестационным возрастом <36 недель: зидовудин 2 мг/кг 2 раза в сутки внутрь или 1,5 мг/кг 2 раза в сутки в/в; с 15 го дня жизни: 2 мг/кг 3 раза в сутки внутрь (у детей с гестационным возрастом <30 недель следует переходить на дозу 2 мг/кг 3 раза в сутки внутрь с 29 го дня)
Недоношенные с гестационным возрастом от 33+0 до 36+6 недель*** Продолжительность химиопрофилактики зидовудином у матери <4 недель	Добавить невирапин к монопрофилактике зидовудином или комбинированной профилактике	См. выше

* Новорожденным с гестационным возрастом >36+0 недель можно назначать зидовудин 4 мг/кг 2 раза в сутки для лучшего соблюдения режима терапии.

** См. раздел про ННИОТ.

*** Недоношенным можно назначать также трехкомпонентную профилактику (см. ниже), но использовать ламивудин следует с осторожностью.

Таблица 15.6. Химиопрофилактика в случаях крайне высокого риска передачи ВИЧ от матери ребенку

Крайне высокий риск передачи ВИЧ от матери ребенку	Мать	Ребенок
Недоношенность < 33+0 недель беременности Преждевременное излитие околоплодных вод > 4 часов Инфекционный амнионит Повышение вирусной нагрузки в конце беременности	В дополнение к монопрофилактике зидовудином или комбинированной профилактике: невирапин*	Зидовудин (дозы см. выше) в течение 4–6 недель плюс ламивудин** 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4–6 недель плюс невирапин* 2 мг/кг через 2–48 часов после рождения + вторая доза через 48–72 часа после рождения (если мать не получала невирапин до родов или если прошло менее двух часов между приемом невирапина матерью и рождением ребенка) (Если мать принимала невирапин в родах, ребенку дают одну дозу невирапина через 48–72 часа после рождения)
Режущая травма ребенка Заглатывание геморрагической амниотической жидкости ВИЧ-инфекция у матери, диагностированная только после родов		См. выше

* См. раздел о ННИОТ.

** У недоношенных детей ламивудин следует применять крайне осторожно.

Профилактическое применение антиретровирусных препаратов у новорожденных

Стандартная постнатальная профилактика перинатальной передачи ВИЧ

По возможности постнатальную профилактику следует начинать в первые 6 часов после рождения. Зидовудин вводят перорально или — при наличии нарушений со стороны ЖКТ — внутривенно. В Германии длительность курса пероральной стандартной профилактики сократили с шести до двух (четырёх) недель (Vocks-Hauck, 2001).

Профилактика при повышенном риске перинатальной передачи ВИЧ (многоплодные роды, преждевременные роды)

При многоплодных родах новорожденным рекомендуется проводить профилактику зидовудином в течение 4 недель при отсутствии дополнительных факторов риска. Недоношенные новорожденные помимо зидовудина должны получить невирапин: одну дозу, если мать получила невирапин во время родов, или две дозы, если мать невирапин не получала. Если от приема невирапина матерью до рождения ребенка прошло менее часа, ребенок должен получить первую дозу невирапина в первые 48 часов после рождения (Stringer, 2003). Если мать принимала невирапин в составе комбинированной схемы АРТ, дозу для новорожденного нужно удвоить до 4 мг/кг в связи с возможной индукцией ферментов. Кроме того, новорожденные должны получить расширенную профилактику зидовудином по схеме для недоношенных (см. выше) длительностью от четырех (Ferguson, 2008) до шести (CDC, 2008a) недель.

Профилактика при крайне высоком риске перинатальной передачи ВИЧ

У новорожденных с дополнительными факторами риска рекомендуется комбинированная профилактика зидовудином в сочетании с ламивудином. Факторами очень высокого риска являются преждевременное излитие околоплодных вод, амнионит, высокая вирусная нагрузка у матери перед родами, отсутствие профилактики перинатальной передачи ВИЧ, режущая травма ребенка во время кесарева сечения, а также аспирация геморрагической амниотической жидкости из ЖКТ или дыхательных путей ребенка. При наличии дополнительных факторов риска рекомендуется назначать новорожденным комбинированную профилактику зидовудином и ламивудином, а также две дозы невирапина. Однако данных по фармакокинетике антиретровирусных препаратов у новорожденных крайне мало.

Профилактика в случаях, когда мать не получала ППМР во время беременности и в родах

Комбинированную профилактику зидовудином в сочетании с ламивудином нужно начинать в первые 6–12 часов после рождения ребенка. Кроме того, рекомендуется перинатальная профилактика невирапином.

Если ВИЧ-инфекция у матери диагностирована только после родов, комбинированная профилактика, начатая в первые 48 часов после рождения, намного эффективнее, чем монопрофилактика, начатая только после третьих суток (частота вертикальной передачи 9,2% по сравнению с 18,4%; Wade, 1998). Однако даже позднее начало профилактики зидовудином лучше, чем полное отсутствие профилактики (риск перинатального инфицирования 18,4% по сравнению с 26,6%) (см. таблицу 15.6). Даже совсем позднее начало постнатальной профилактики (> 3 дней) принесет пользу.

Дальнейшие исследования профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных

Обзор исследований фармакокинетики у новорожденных приведен в таблице 15.7 (Ronkavilit, 2001 и 2002; Mirochnik, 2005; Blum, 2006; Chadwick, 2008; Hirt, 2008).

Для постоянного совершенствования антиретровирусного лечения ВИЧ-инфекции у беременных и антиретровирусной профилактики перинатальной передачи ВИЧ необходимо тщательно регистрировать все клинические данные. В США действует Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности, который помогает отслеживать все возможные тератогенные эффекты антиретровирусных средств на основе сообщений о пороках развития

Таблица 15.7. Исследования антиретровирусной профилактики у новорожденных

Сокращение Торговое название	Средняя суточная доза	Наиболее частые побочные эффекты	Исследования
AZT Ретровир®	2 мг/кг 4 раза в сутки 2 мг/кг 2 раза в сутки; затем 2 мг/кг 3 раза в сутки — недоношенным <35 недель гестации с 15-го дня; недоношенным <30 недель гестации с 29-го дня	Анемия, нейтропения Митохондриопатия при применении в комбинации с ламивудином	(P)ACTG 076, 316, 321, 353, 354, 358; HIVNET 012 III PACTG 331(PI)
ЗТС Эпивир®	2 мг/кг 2 раза в сутки новорожденным (в возрасте <30 дней)	Нарушения со стороны ЖКТ, рвота, в комбинации с другими препаратами — токсическое повреждение митохондрий. Нельзя применять у недоношенных	PACTG 358
FTC Эмтрива	1 мг/кг сразу после рождения или 2 мг/кг через 12 часов после рождения; 3 мг/кг (новорожденным в возрасте < 3 мес)	Нарушения со стороны ЖКТ Митохондриопатия	ANRS 12109 Исследование фармакокинетики Gilead
ddI Видекс®	50мг/м ² 2 раза в сутки, начиная с 14-го дня жизни	Диарея, панкреатит, в комбинации с другими препаратами — токсическое повреждение митохондрий	PACTG 239, 249; HIV-NAT
d4T Зерит®	0,5 мг/кг 2 раза в сутки (новорожденным в возрасте <30 дней)	В комбинации с другими препаратами — токсическое повреждение митохондрий	PACTG 332, 356; HIV-NAT
ABC Зиаген®	2–4 мг/кг однократно (в возрасте <1 мес) и 8 мг/кг 2 раза в сутки (в возрасте >1 мес)	Реакция гиперчувствительности, митохондриопатия, лактацидоз	PACTG 321
TDF Вирид	4 мг/кг сразу после рождения, а также в 3-й и 5-й дни 13 мг/кг после родов (в рамках исследования)	Остеопения, нефротоксичность	NCT00120471, HPTN 057; ANRS 12109
NVP Вирамун®	2–4 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней или 120 мг/м ² однократно, затем 3,5–4 мг/кг 2 раза в сутки или 120 мг/м ² 2 раза в сутки (максимальная доза 200 мг 2 раза в сутки)	Сыпь, гепатотоксичность, гипербилирубинемия	PACTG 316, 356, HIVNET 012
NFV Вирасепт®	40–60 мг/кг 2 раза в сутки (в рамках исследования), у новорожденных в возрасте <6 недель	Нарушения со стороны ЖКТ: в особенности диарея	PACTG 353, 356 PENTA 7
RTV Норвир®	350–450 мг/м ² 2 раза в сутки у новорожденных в возрасте <4 недель (в рамках исследования)	Гипербилирубинемия, Нарушения со стороны ЖКТ, в особенности тошнота	PACTG 345, 354
LPV/r Калетра®	300/75 мг/м ² 2 раза в сутки у новорожденных в возрасте <6 недель	Нарушения со стороны ЖКТ, в особенности диарея	PACTG P 1030 IMPAACTG P1060

(P)ACTG – (Pediatric) AIDS Clinical Trials Group – Объединение медицинских учреждений, проводящих клинические исследования в области СПИДа (у детей).

HIV-NAT – HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration – Сотрудничество по проведению исследований в области ВИЧ-инфекции в Нидерландах, Австралии и Таиланде.

Примечание: за исключением зидовудина для применения у доношенных новорожденных, остальные препараты в указанных дозах применялись только в рамках исследований. По возможности, препараты, которые не одобрены для применения у новорожденных, следует использовать только в рамках клинических исследований.

и других отклонениях у новорожденных, чьи матери принимали антиретровирусные препараты во время беременности:

Antiretroviral Pregnancy Registry,
Research Park, 1011 Ashes Drive,
Wilmington NC 28405

Тел.: 1-800-258-4263

Факс: 1-800-800-1052.

Для Великобритании, Германии, Франции

Тел.: 0800-5913-1359

Факс: 00800-5812-1658

Дополнительная контактная информация: www.apregistry.com/contact.htm

Основные источники: британские (British HIV Association, 2008), американские (CDC, 2008a) и европейские (EACS, 2008) клинические стандарты. Кроме того, подробные и постоянно обновляющиеся рекомендации можно найти на сайтах www.AIDSinfo.nih.gov и www.eacs.eu/guide/index.htm.

Литература

Aagaard-Tillery KM, Lin MG, Lupo V, Buchbinder A, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes in hiv-infected women: a novel case series. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 14: 532-4.

Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics* 2006; 118: e1139-45.

Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17: 1769-85.

Beitune PE, Duarte G, Foss MC, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* 2005.

Beckerman K, Watts H, Covington D, et al. Assessing the risk of central nervous system birth defects associated with ART exposure during pregnancy, 13th CROI 2006; Denver. Abstract 713.

Birkhead G, Kowalski E, Hackel S, Pulver W, Glaros R, Warren B. The contribution of infection acquired during pregnancy to residual mother-to-child transmission rates in New York State. Abstract WePe0271. XVI IAC 2006; Toronto, Canada.

Blum MR, Ndiveni D, Chittick G, et al. Steady-state pharmacokinetic evaluation of Emtricitabine in neonates exposed to HIV in utero. 13th CROI 2006. Denver, Colorado. Abstract 568

Boer K, Nellen JF, Patel D, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG* 2007;114:148-55.

Bonara S, Gonzalez de Requena D, Chiesa E et al. Transplacental passage of tenofovir and other antiretrovirals at delivery. 14th CROI 2007, Los Angeles. Abstract 738a.

Brennan-Benson P, Pakianathan M, Rice P, et al. Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta. *AIDS* 2006; 20: 297-9.

Brossard P, Boulvain M, Coll O. et al. Is screening for fetal anomalies reliable in HIV-infected pregnant women? A multicentre Study. *AIDS* 2008; 22: 213-7.

Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter Study. *JAMA* 2004; 292: 269-71.

Capparelli E, Mirochnick M, Dankner WM, et al. Zidovudine pharmacokinetics in premature infants exposed to HIV. *J Pediatr* 2003; 142: 47-52.

Centers for Disease Control (CDC). Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. July 8, 2008 a. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>

Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. November 3, 2008 b. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>

Chadwick EG, Caparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, Safety and efficacy of LPV/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 weeks results. *AIDS* 2008; 22: 249-55.

Chi BH, Sinkala M, Mbewe F, et al. Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial. *Lancet* 2007; 370:1698-705.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.

Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *JID* 2006, 193:1195-201.

de Ruiter A, Mercey D, Anderson J et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. *HIV Med*: 9: 452-502.

Delaugerre C, Cornet D, Chaix ML, et al. Mechanisms of acquisition of ART drug-resistant virus in HIV-1-infected newborns in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS). Abstract 644, 13th CROI 2006, Denver.

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut et al. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft. Stand September 2008.

Einstein FH, Wright RL, Trentacoste R et al. The impact of protease inhibitors on maternal serum screening analyte levels in pregnant women who are HIV-positive. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191:1004-1008.

El Beitune P, Duarte G, Fos MC, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Di-*

betes Metab Res Rev 2006; 22: 59-63.

European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV infected Adults in Europe. Version 3-June 2008. <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>

European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-infected mothers. *AIDS* 2004; 18: 2009-2017.

European Collaborative Study. Mother- to- child transmission of HIV infection in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 458-65.

Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bührer C, et al. Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J AIDS* 2007;45:43-51.

Ferguson W, Goode M, Walsh A, et al. Four weeks neonatal antiretroviral therapy is sufficient to optimally prevent mother to children transmission of HIV. Abstract H-459, 48th ICAAC 2008. Washington DC.

Ferreira C, Floch-Tudal C, Meier F, et al. Atazanavir in pregnancy: Influence on neonatal hyperbilirubinemia. Abstract # 625, 15th CROI, 2008: Boston.

Florida M, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Lipide profil durino pregnancy in HIV-infected women. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 184-93.

Flys T, Nissley DV, Claasen CW et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose nevirapine. *J Infect Dis* 2005; 192: 24-9.

Ghosh J, De Montgolfier I, Cornélie C, et al. Antiretroviral therapy with a twice-daily regimen containing 400 milligrams of indinavir and 100 milligrams of ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected women during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 1542-4.

Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med* 2008; 9:6-13.

Hirt D, Urien S, Ekouévi D, et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 a Nov 5 (Epub ahead of print).

Hirt D, Urien S, Rey E, et al. Population pharmacokinetics of emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109). *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 b Dec 22. (Epub ahead of print).

Hitti J, Anderson J, McComsey G, et al. Effect of protease inhibitor-based ART on glucose tolerance in pregnancy: ACTG A 5084. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 331. e1-7.

Joao EC, Calvet GA, Menezes JA, et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 199-202.

Jasseron C, Mandelbrot L, Tubiana R. et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission: similar access for sub-Saharan African immigrants and for French women? *AIDS* 2008; 22: 1503-11

Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 2007; 21:607-15.

Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2003; 17: 1195-9.

Le Meaux JP, Tsatsaris V, Schmitz T, et al. Maternal biochemical serum screening for Down syndrome in pregnancy with human immunodeficiency virus infection. *Obstet. Gynecol*. 2008; 112: 223-30.

Liuzzi G, Mosti S, Lorenzini P, et al. HIV-resistance testing durino pregnancy: prevalence and determinants of viral suppression at delivery. Abstract CDB0400, XVI IAC 2006; Toronto.

Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Rivero A, et al. Efficacy of low-dose boosted saquinavir once daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in pregnant HIV-1-infected women with a therapeutic drug monitoring strategy. *Ther Drug Monit* 2007; 29:171-6.

Magder LS, Mofenson L, Paul ME, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 87-95.

Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekeciewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083-93.

Manawi K, McDonald A, Al-Sharqui A. Plasma lopinavir trough levels in a group of pregnant women on lopinavir, ritonavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS* 2007;21:643.

Martorelli C, Bermudez A, Theroux E et al. Safety and efficacy of fosamprenavir in pregnancy in a clinical practice (COL 108577). Abstract # CDC003, 4th IAS 2007. Sydney.

Mirochnick M, Caparelli. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:1071-87.

Mirochnick M, Stek A, Acevedo M et al. Safety and pharmacokinetics of nelfinavir coadministered with zidovudine and lamivudine in infants during the first 6 weeks of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005: 39.

Mirochnick M, Stek A, Caparelli E, et al. Adequate lopinavir exposure achieved with a higher dose during the third trimester of pregnancy. Abstract 710, 13th CROI 2006; Denver.

Mok J, Pembrey I, Tovo PA, Newell M; for the European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 572-574.

Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005a ; 40: 30-3.

Morris A, Juethner S, Theroux E. Atazanavir use in pregnancy. Abstract TuPe5.52P01, 3rd IAS 2005, Rio de Janeiro, Brazil.

Palumbo P, Holland B, Dobbs T, et al. Antiretroviral resistance mutations among pregnant human immunodeficiency virus type 1-infected women and their newborns in the United States: vertical transmission and clades. *J Infect Dis* 2001; 184: 1120-6.

Poblano A, Figueroa I, Figueroa-Damian, Schnaas I. Effects of prenatal exposure to Zidovudine and Lamivudine on brainstem auditory evoked potentials in infants from HIV-infected women. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 46-9.

Read P, Costelloe S, Mullen J et al. New mutations associated with resistance not detected following zidovudine monotherapy in pregnancy when used in accordance with British HIV Association Guidelines. *HIV Med* 2008; 9: 448-51.

Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007; 21:2409-15.

Rodrigues A, Faucher P, Batalian A, et al. Mode of delivery of HIV-infected women: a retrospective study of 358 pregnancies followed in the same hospital between 200 and 2004. *Gynecol Obstet Fert*. 2006: 304-11.

Rongkavilit C, Thaitumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3585-90.

Schäfer A. HIV und Schwangerschaft. L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Praxis und Klinik*. In Springer Verlag 2001; Bd 1: 1-18.

- Shapiro D, Tuomola R, Pollack H, et al. Mother-to-child transmission risk according to antiretrovirals, mode of delivery, and viral load in 2895 U.S. women (PACTG 367). Abstract 99, 11th CROI 2004, San Francisco.
- Stringer JS, Sinkala M, Chapman V, et al. Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single dose nevirapine. *AIDS* 2003; 17: 1165-69.
- Suy A, MartinezE, Coll D, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 59-66.
- Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 695-701.
- The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five united states cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 15: 261-8.
- Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS* 2005; 19: 795-9.
- Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. *BJOG*. 2008; 115: 1074-5.
- Tuomala RE, Watts DH, Li d, et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, 1-38.
- Vignoles M, Gonzáles-Ayala S, Barboni G, et al. High frequency of mutations associated to antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. Abstract 682, 13th CROI 2006; Denver.
- Vocks-Hauck M. HIV-Infektion und AIDS bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. In L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Springer Verlag 2001; Bd 1: 1-49.
- Wade NA, Bearhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the HIV. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409-14.
- Wade NA, Unadkad JD, Huang S, et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. *J Infect Dis* 2004; 190: 2167-74.
- Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J et al. Mother-to-child-transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289-99.
- Watts DH, Covington DL, Beckermann K, et al. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 985-92.
- Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, ban Dijken PJ, Geelen SP, Juttman JR. Prevention of mother-to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir. *AIDS* 2006; 26: 1465-7.
- Zorrilla CD, Van Dyke R, Bardeguéz A, et al. Clinical response and tolerability to and safety of saquinavir with low-dose ritonavir in hiv type 1-infected mothers and their infants. *Antimic Ag Chemoth* 2007; 51: 2208-10.

16. ВИЧ-инфекция и желание стать родителями

Ульрике Зонненберг-Шван, Кэрол Гиллинг-Смит, Михаэль Вайгель

Введение

Совершенствование антиретровирусной терапии привело к значительному увеличению продолжительности и улучшению качества жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, по крайней мере, в странах, где широко доступен АРТ. Все больше мужчин и женщин, живущих с ВИЧ, планируют в своей жизни детей. В настоящее время можно свести к минимуму риск заражения неинфицированного партнера в дискордантных парах при зачатии ребенка и риск рождения инфицированного ребенка. Успехи, достигнутые в области снижения риска перинатальной передачи ВИЧ, способствовали укреплению положительного отношения к плановой беременности у серопозитивных женщин. Во многих странах уже преодолены этические и юридические разногласия по данному вопросу.

Пара, в которой хотя бы один из партнеров ВИЧ-инфицирован, теоретически может реализовать свое желание иметь детей разными способами, от зачатия ребенка при незащищенном половом акте до использования различных методов искусственного оплодотворения, инсеминации донорской спермой или усыновления. Как правило, семейную пару стараются отговорить от проведения незащищенного полового акта, поскольку важнее всего профилактика заражения неинфицированного партнера и будущего ребенка.

Споры о возможностях ВИЧ-инфицированных людей становиться родителями были сильно подогреты «Заявлением ЕКАФ» (Vernazza, 2008; см. также главу 6 «АРТ в 2009 году»), в котором говорится о крайне малом риске заражения при половом контакте с ВИЧ-инфицированными, получающими эффективную АРТ. В январе 2008 года Швейцарская комиссия по вопросам СПИДа (Eidgenössische Kommission für Aids-Fragen, ЕКАФ) опубликовала сообщение, в котором утверждается, что врачи могут говорить своим пациентам о пренебрежимом риске передачи ВИЧ при половом контакте при соблюдении трех условий:

1. строгое соблюдение режима АРТ и регулярные обследования у врача в рамках диспансерного наблюдения;
2. вирусная нагрузка ниже порога определения не менее шести месяцев подряд;
3. у пациента и у его полового партнера нет других заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП).

В заявлении также подчеркивается, что окончательное решение о прекращении использования презервативов остается за ВИЧ-отрицательным партнером. В основу этого заявления легли результаты нескольких продольных исследований серодискордантных семейных пар. В ситуациях, когда серопозитивный партнер получал эффективную АРТ или вирусная нагрузка у не получающего АРТ ВИЧ-инфицированного партнера была менее 1000 копий/мл, случаев инфицирования серонегативного партнера зарегистрировано не было (см. раздел 12 главы 6 «АРТ в 2009 году»). В ретроспективном испанском исследовании (Vargiu, 2006) с участием 74 дискордантных семейных пар, которые вступали в плановые незащищенные половые акты с целью зачатия ребенка (76 беременностей), не было зарегистрировано ни одного случая инфицирования серонегативного партнера. У всех ВИЧ-инфицированных партнеров в этом исследовании вирусная нагрузка была ниже порога определения. Однако не было получено данных по дискордантным парам, которые не смогли зачать ребенка.

Согласно Швейцарскому заявлению, при вирусной нагрузке ниже порога определения процедура очищения спермы перед инсеминацией для профилактики передачи ВИЧ больше не нужна.

Критики указывают на недостаточное количество данных, на основании которых было сделано это заявление. В ходе исследований была выявлена высокая корреляция между уровнями вирусной нагрузки в крови и сперме, однако пока имеющихся данных недостаточно (Kalichman, 2008). Уровень вирусной нагрузки в сперме или секрете половых путей не всегда коррелирует с уровнем вирусной нагрузки в плазме крови, и ВИЧ может обнаруживаться в сперме или выделениях половых путей даже в случаях, когда вирусная нагрузка в плазме крови ниже порога определения.

Однако большинство германских специалистов по ВИЧ-инфекции и защитников интересов пациентов согласны с тем, что при выполнении указанных в заявлении ЕКАФ требований передача ВИЧ маловероятна.

Насколько нам известно, Швейцарское заявление сегодня широко обсуждается во время консультирования ВИЧ-дискордантных пар. Во время консультирования следует подробно обсудить как само заявление ЕКАФ, так и возможности, которые имеются у конкретной пары. Как правило, у каждой пары своя величина риска заражения и свои потребности в мерах предосторожности, которые могут существенно различаться между парами. В любом случае, за консультацией обращаются как пары, которые хотят исключить даже малейший риск заражения, так и пары, у которых возникли проблемы с зачатием ребенка. Кроме того, необходимо учитывать, что у некоторых серопозитивных партнеров вирусная нагрузка недостаточно подавлена, либо они не получают терапию по причине низкой вирусной нагрузки и хорошего состояния иммунной системы. По нашему мнению, в этих случаях предпочтительнее всего проводить инсеминацию очищенной спермой (при условии сохранности репродуктивной функции). Все чаще стал подниматься вопрос о начале ВААРТ у пациентов с низкой вирусной нагрузкой для предоставления им возможности зачатия естественным путем. В германском руководстве по диагностике и лечению семейных пар, в которых есть ВИЧ-инфицированные партнеры (Tandler-Schneider, 2008) сейчас предлагаются следующие варианты для осуществления зачатия:

- Если женщина ВИЧ-инфицирована, то она может самостоятельно ввести сперму партнера во влагалище или прибегнуть к другим методам искусственного оплодотворения, в зависимости от сохранности репродуктивной функции обоих партнеров.
- Если ВИЧ-инфицирован мужчина, то следует провести искусственное оплодотворение партнерши предварительно очищенной от ВИЧ спермой. Сейчас обсуждаются возможности применения доконтактной профилактики (ДКП), однако рекомендации по ДКП пока не разработаны по причине недостаточного количества данных.

Германские рекомендации сейчас пересматриваются; в них будет включен вариант естественного зачатия при наличии ВИЧ-инфекции у одного из партнеров на основании Швейцарского заявления.

Для небольшого количества пар альтернативным безопасным методом может стать инсеминация донорской спермой, однако вследствие нормативных ограничений данная услуга предоставляется очень малым количеством медицинских учреждений. Например, в Великобритании нет ограничений на инсеминацию донорской спермой, в то время как в Германии такой возможностью могут воспользоваться далеко не все. Кроме того, большинство пар хотят, чтобы их ребенок был генетически родным обоим родителям. Усыновление представляет собой лишь теоретический выход из ситуации, поскольку наличие ВИЧ-инфекции у одного из супругов, как правило, затрудняет процедуру усыновления, а в некоторых странах делает ее абсолютно невозможной (например, в Германии).

Во многих европейских странах, а также в США и Японии (Kato, 2006) услуги по искусственному оплодотворению дискордантным парам начали предоставляться только в последние несколько лет. Равные возможности использования методов искусственного оплодотворения ВИЧ-инфицированными женщинами и мужчинами признаны в большинстве этих стран, но не во всех.

Консультирование перед зачатием

Во время первичного консультирования следует не только предоставить подробную информацию обо всех доступных методах оплодотворения, диагностическом обследовании перед оплодотворением, показаниях и благоприятных условиях для проведения процедуры искусственного оплодотворения, но также уделить достаточно внимания психосоциальным проблемам пары. Очень важно обсудить финансовое положение семьи, любые имеющиеся психосоциальные проблемы, важность социальной поддержки со стороны остальных членов семьи или друзей, поговорить о планах и перспективах дальнейшей семейной жизни, в том числе о том, что произойдет в случае потери трудоспособности или смерти одного из супругов (Nakhuda, 2005). Рекомендуется во время беседы проявлять сочувствие, поддержку и понимание, поскольку демонстрация сомнений в отношении прав или желания пары иметь детей могут нанести психологическую травму. Необходимо оценить риск заражения при незащищенном половом акте или неправильном использовании презерватива, а также обсудить вопросы индивидуального восприятия риска заражения и возможности снижения риска для конкретной пары. В случаях, когда к оказанию помощи ВИЧ-инфицированным не привлечены профессиональные службы психологической помощи, рекомендуется наладить сотрудничество с организациями, предоставляющими услуги консультирования ВИЧ-инфицированным, а также с группами самопомощи.

В ходе консультирования следует рассказать о различных проблемах, которые могут выявиться при диагностическом обследовании или возникнуть в процессе проведения процедуры искусственного оплодотворения, и о путях их решения, а также обсудить все сомнения и опасения, возникающие у пары. Например, многие пары боятся, что результаты обследования покажут невозможность иметь детей.

Если инфицирован мужчина, то паре следует знать, что риск передачи ВИЧ-инфекции может быть сведен к минимуму, но не исключен полностью. Инфицированную женщину нужно информировать о риске перинатальной передачи ВИЧ и необходимых мерах ее профилактики. В любом случае пару следует предупредить о том, что даже при использовании самых современных методик искусственного оплодотворения наступление беременности гарантировать невозможно.

В таблице 16.1 перечислены обследования в соответствии с германским руководством «Диагностика и лечение конкордантных и дискордантных по ВИЧ-инфекции пар, которые хотят иметь детей» (*Diagnostics and treatment of HIV-affected Couples Who Wish to Have Children*, Tandler-Schneider, 2008). Рекомендации, принятые в Великобритании, приведены в публикации Кэрл Гиллинг-Смит 2003 года (Gilling-Smith, 2003).

Таблица 16.1. Обследование перед проведением искусственного оплодотворения

Общее	Подробный медицинский и психосоциальный анамнез
Обследование женщины	Гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование, исследование проходимости труб (ультразвуковая гистеросальпингография, при необходимости лапароскопия)
	Эндокринологическое обследование (эстрадиол, ЛГ, прогестерон, ДГЭА-С, ФСГ, тестостерон, ГСПГ, ТТГ, пролактин)
	Мазок с шейки матки (Пап-мазок, ПЦР на хламидии) (Великобритания: 2–5 измерений уровня ФСГ/ЛГ и уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы для установления способности женщины к зачатию)
	Серологическое исследование (краснуха, вирус varicella-zoster, РПГА на сифилис, цитомегаловирусная инфекция, гепатиты В и С)
Обследование для определения степени тяжести ВИЧ-инфекции	Симптомы ВИЧ-инфекции и заболеваний, осложняющих ее течение
	Уровень глюкозы крови, АЛТ, АСТ, ГГТ, полный клинический анализ крови
	Высокочувствительная ПЦР на ВИЧ, уровни лимфоцитов CD4 и CD8, при необходимости определение резистентных свойств вируса
	Определение антител к ВИЧ у серонегативного партнера
Обследование мужчины	Спермограмма, посев спермы
	Серологическое исследование (на гепатиты В и С)

ВИЧ-инфекция у мужчины

После принятия решения о зачатии ребенка с помощью искусственного оплодотворения, пара должна пройти комплексное обследование на предмет сохранности репродуктивных функций и наличия инфекционных заболеваний, включая получение информации о течении ВИЧ-инфекции у мужчины. Необходимо обязательно убедиться в отсутствии ВИЧ-инфекции у партнерши. В некоторых случаях перед началом процедуры искусственного оплодотворения партнерам следует излечиться от инфекций половых путей.

После отделения живых сперматозоидов и тестирования полученной взвеси на ВИЧ можно применить любую из трех методик искусственного оплодотворения, в зависимости от состояния репродуктивного здоровья пары — внутриматочную инсеминацию (ВМИ), экстракорпоральное оплодотворение обычным методом (ЭКО) или методом введения сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) с последующим переносом эмбриона в полость матки. Согласно рекомендациям, принятым в Германии, при выборе метода оплодотворения следует учитывать результаты гинекологического и андрологического обследования, а также предпочтения супругов. Было установлено, что вероятность успеха ВМИ снижается, если отмытые сперматозоиды подвергались замораживанию (криоконсервации). Замораживать сперматозоиды приходится в тех учреждениях, где нет возможности быстро получить результаты ПЦР на ВИЧ образца отмытой взвеси сперматозоидов и поэтому нельзя выполнить инсеминацию в день забора спермы. Это обстоятельство в сочетании с тем, у некоторых ВИЧ-инфицированных мужчин страдает качество спермы (Duloust, 2002; Müller, 2003; Pena, 2003; Nicoroullous, 2004), приводит к тому, что в ряде случаев рекомендуется ЭКО или ИКСИ.

Пару необходимо предупредить о ряде важных обстоятельств.

- Отмывание сперматозоидов с последующей проверкой на ВИЧ в значительной степени снижает риск инфицирования, но не исключает его полностью. Однако, судя по результатам недавно проведенных исследований, риск инфицирования существует только теоретически, и не может быть оценен в процентах.
- На фоне проведения искусственного оплодотворения важно пользоваться презервативами, особенно если вирусная нагрузка у партнера выше порога определения. Инфицирование женщины на раннем сроке беременности повышает риск передачи ВИЧ ребенку.
- Большинство пар, обращающихся в медицинские учреждения Европы за услугами искусственного оплодотворения, должны оплачивать их сами. Стоимость услуги зависит от применяемого метода и составляет от 500 до 5000 евро за одну попытку. Исключением является Франция, где парам предоставляются эти услуги бесплатно. В Германии медицинские страховые компании могут взять на себя часть расходов, но не обязаны это делать.
- Даже применение самых сложных методик искусственного оплодотворения не может гарантировать успешный результат.
- После успешной процедуры искусственного оплодотворения женщину и ее ребенка наблюдают в течение 6–12 месяцев после родов (в зависимости от медицинского учреждения), регулярно определяя их ВИЧ-статус.

Безопасность применения очищенной спермы

Описание технологии очистки спермы ВИЧ-инфицированных мужчин перед инсеминацией неинфицированных партнерш было впервые опубликовано Semprini в 1992 году. Первые инсеминации очищенной от ВИЧ спермой (т. е. отмытыми живыми сперматозоидами) были проведены в Италии в 1989 году и в Германии в 1991 году. К середине 2003 года было проведено более 4500 инсеминаций отмытыми сперматозоидами с применением различных методик искусственного оплодотворения; такой процедуре (в том числе неоднократно) подверглись более 1800 пар. В результате родилось более 500 детей, при этом в медицинских учреждениях, строго соблюдавших технологию очистки и тестирования спермы на ВИЧ перед проведением процедуры искусственного оплодотворения, не было зарегистрировано ни одного случая сероконверсии.

Выделяют три основные составляющие нативного эякулята — сперматозоиды, спермоплазму и сопутствующие ядерные клетки. Из семенной жидкости был выделен вирус, а встроенная ДНК ВИЧ обнаруживалась в сопутствующих клетках и даже в неподвижных сперматозоидах. На основании результатов нескольких исследований был сделан вывод, что жизнеспособные подвижные сперматозоиды, как правило, не несут в себе ВИЧ (Pena, 2003; Gilling-Smith, 2003).

Подвижные сперматозоиды можно выделить из эякулята стандартизованными методами. После отделения сперматозоидов от спермоплазмы и сопутствующих клеток их промывают дважды жидкой питательной средой, а затем помещают в свежую питательную среду и инкубируют в течение 20–60 минут. За это время подвижные сперматозоиды всплывают на поверхность среды, верхний слой которой (супернатант) забирают для проведения оплодотворения. Чтобы убедиться в отсутствии вирусных частиц в супернатанте, его проверяют на наличие нуклеиновой кислоты ВИЧ, используя высокочувствительные методы (Weigel, 2001; Gilling-Smith, 2003; Pasquier, 2006). У наиболее высокочувствительных методов порог чувствительности составляет 10 копий/мл. На основании результатов оценки эффективности нескольких методик очистки спермы Андерсон (Anderson, 2005) сделал вывод о том, что сочетание метода центрифугирования в градиенте плотности и метода флотации (swim-up) позволяет снизить концентрацию ВИЧ-1 в сперме в 10 000 раз. Поскольку теоретически не исключено, что содержание ВИЧ в супернатанте ниже порога чувствительности, метод очищения спермы в настоящее время рассматривается как высокоэффективный способ снижения риска передачи ВИЧ до минимального, но не как полностью безопасный метод.

Большинство европейских медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения дискордантным парам, входят в сеть CREATHE (European Network of Centres Providing Reproductive Assistance to Couples with Sexually Transmitted Infections — Европейскую сеть медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения парам, страдающим инфекциями, передающимися половым путем), которая позволяет объединить усилия по повышению эффективности и безопасности методик оплодотворения, а также вести общую базу данных. Объединенные данные нескольких центров указывают на безопасность и надежность очистки спермы (Vujan, 2007).

Доконтактная профилактика (ДКП)

ДКП может предоставить новую возможность снижения риска при зачатии для пар, в которых инфицирован мужчина. Первая программа была начата в Швейцарии в 2004 году (Vernazza, 2007). Была выдвинута гипотеза, что двукратный прием антиретровирусных препаратов перед половым контактом в периовуляторном периоде позволит снизить риск заражения серонегативной партнерши в дискордантной паре. Пары воздерживались от применения презервативов только в дни, благоприятные для зачатия. Критериями включения в программу были вирусная нагрузка ниже порога определения у партнера, отсутствие инфекций, передающихся половым путем, а также сохранная репродуктивная функция у обоих партнеров. Отмечалась высокая степень соблюдения предписаний в парах. С 2004 по 2007 год беременность наступила у 15 из 21 женщины, у 11 из них после трех менструальных циклов. Случаев заражения ВИЧ не было. Положительный опыт швейцарцев лег в основу аналогичной германской программы, начатой в 2007 году в Мюнхене. На сегодняшний день количество воспользовавшихся этим методом пар очень невелико. В целом данные исследований ДКП следует считать предварительными.

ВИЧ-инфекция у женщины

Для многих серопозитивных женщин рождение ребенка является важной частью планов на будущее (Fiore, 2008). Во Франции 32% сероположительных женщин репродуктивного возраста хотят иметь детей (Heard, 2007).

В некоторых европейских странах ВИЧ-инфицированным женщинам с сохранной репродуктивной функцией предлагается либо зачать ребенка естественным путем (на основании Швейцарского заявления) либо ввести сперму партнера в половые пути. Если не получается зачать ребенка при самостоятельном введении спермы партнера в половые пути, можно выполнить внутриматочную инсеминацию (ВМИ). Рекомендуется пройти диагностическое обследование для уточнения особенностей течения ВИЧ-инфекции и наличия инфекционных заболеваний. Если в течение 6–12 месяцев беременность не наступает, следует проверить сохранность репродуктивной функции (можно выполнить такое обследование раньше, по желанию пары) (см. таблицу 16.1). При подозрении на снижение репродуктивной функции у одного или обоих партнеров диагностическое обследование для оценки репродуктивной функции следует провести еще на ранней стадии консультирования.

ВИЧ-положительные женщины, у которых нет нарушений репродуктивной функции, могут зачать ребенка при помощи введения спермы партнера в половые пути. В некоторых случаях может потребоваться стимуляция яичников. При проведении стимуляции яичников требуется высококвалифицированное наблюдение, чтобы исключить наступление многоплодной беременности.

Очень важно точно установить момент овуляции (например, с помощью ультразвукового исследования или экспресс-анализов мочи на ЛГ). Простой и недорогой способ выяснить, являются ли циклы овуляторными, который подходит женщинам с регулярным менструальным циклом, заключается в ежедневном измерении базальной температуры в течение трех месяцев перед первой попыткой зачатия с помощью введения спермы.

В день овуляции пары могут или провести защищенный половой акт, используя презерватив без спермицидной смазки, и затем ввести эякулят во влагалище, или получить сперму при помощи мастурбации и либо ввести ее во влагалище шприцем без иглы, либо надеть на шейку матки колпачок со спермой. Так можно избежать постороннего вмешательства в процесс зачатия.

Не рекомендуется проводить более двух инсеминаций в течение одного цикла, поскольку количество подвижных сперматозоидов с каждой последующей попыткой может уменьшаться. Кроме того, пара может испытывать психологический дискомфорт.

После 6–12 месяцев безуспешных самостоятельных попыток забеременеть паре необходимо пройти обследование на предмет репродуктивных нарушений и определения показаний к применению методов искусственного оплодотворения.

Нарушения репродуктивной функции

В некоторых случаях женщины могут зачать только путем искусственного оплодотворения. В зависимости от состояния репродуктивного здоровья супругов методами выбора являются ЭКО и ИКСИ.

У ВИЧ-положительных женщин, по-видимому, чаще встречаются нарушения репродуктивной функции, чем у ВИЧ-отрицательных женщин, принадлежащих к тем же возрастным группам (Ohl, 2005), что может привести к снижению частоты успешных попыток искусственного оплодотворения (Coll, 2006), хотя пока полученные данные несколько противоречивы. Причинами нарушения репродуктивной функции могут быть инфекции верхних половых путей (воспалительные заболевания органов малого таза, ВЗОМТ) (Sobel, 2000), перенесенные хирургические вмешательства по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Gilles, 2005) или снижение концентрации митохондриальной ДНК в ооцитах (Garrabou, 2006; Lopez, 2008).

Последние данные Страсбургской программы указывают на наличие проблем с зачатием у большинства ВИЧ-инфицированных женщин. ЭКО и ИКСИ были намного более эффективными, чем ВМИ (Ohl, 2005). В Барселонской программе (Coll, 2006) наблюдалась более низкая

частота беременностей у ВИЧ-инфицированных женщин после ЭКО по сравнению с подобранной по возрасту контрольной группой из не инфицированных ВИЧ женщин и группой ВИЧ-инфицированных женщин, у которых для оплодотворения использовались донорские яйцеклетки. У ВИЧ-инфицированных женщин наблюдался сниженный ответ яичников на гиперстимуляцию. Слабо выраженное нарушение ответа яичников на стимуляцию у 29 ВИЧ-инфицированных женщин во время 66 циклов ИКСИ также было описано Terriou (2005). Исследователь из Брюсселя Martinet (2006) не обнаружил различий в ответе яичников на стимуляцию у ВИЧ-инфицированных и не инфицированных ВИЧ женщин.

Данные, указывающие на возможную связь между АРТ и нарушениями репродуктивной функции у женщин, ограничены (van Leeuwen, 2006).

Хотя услуги по искусственному оплодотворению для серопозитивных женщин с нарушениями репродуктивной функции предоставляются как в разных странах Европы, так и в США, их доступность пока ограничена.

ВИЧ-инфекция у обоих партнеров

Все больше ВИЧ-конкордантных пар (пар, в которых оба партнера инфицированы ВИЧ) обращаются за консультированием по репродуктивным вопросам. В некоторых медицинских учреждениях этим парам также предоставляются услуги искусственного оплодотворения. Одним из способов зачатия для пар без нарушений репродуктивной функции служит проведение незащищенных половых актов в дни, наиболее благоприятные для зачатия. До сих пор ведутся споры об опасности передачи мутантных штаммов вирусов, устойчивых к лекарственным препаратам, от одного партнера другому. Пока в литературе описано очень мало случаев суперинфекции, при этом они возникали только у лиц, не получающих ВААРТ.

Таким парам следует предложить консультирование перед зачатием и диагностическое обследование в том же объеме, что и ВИЧ-дискордантным парам. Перед зачатием супругам надлежит пройти тщательное обследование у лечащего врача-специалиста по ВИЧ-инфекции, который должен составить подробный отчет о состоянии здоровья каждого супруга.

Психосоциальные аспекты

- Опыт консультирования по репродуктивным вопросам, накопленный более чем за десятилетие, свидетельствует о важности предоставления парам профессиональной психосоциальной поддержки до, во время и после искусственного оплодотворения.
- Одобрение консультантом желания стать родителями, предоставление паре возможности обсудить глубинные предпосылки, лежащие в основе стремления родить ребенка, а также сопереживание по поводу сложившейся психосоциальной ситуации способствуют тому, что пара сможет в процессе консультирования осознать наличие различных препятствий к осуществлению своих замыслов, а также сумеет построить планы на будущее с учетом того, что их желание может не осуществиться.
- Безуспешные попытки искусственного оплодотворения или случаи невынашивания могут вызывать разочарование, напряженность в отношениях, чувство безысходности. Наличие психических расстройств у одного или обоих партнеров (т. е. злоупотребление психоактивными веществами, психозы) может служить показанием к тому, чтобы по крайней мере отложить проведение искусственного оплодотворения. В таких случаях необходимо обращение к специалисту для установления диагноза и дальнейшего наблюдения.
- Часто случается так, что при проведении медицинского и психосоциального консультирования парам, иммигрировавшим в страну, их желанию стать родителями не придается должного значения. Наличие языкового барьера, сложности при общении, незнание культурных особенностей и неприятие иного образа жизни вызывают у пар ощущения дискриминации, отчуждения, беспомощности и отчаяния.

- Во время консультирования необходимо открыто обсуждать вопросы, касающиеся здоровья будущего ребенка (Frodsham, 2004). Многие пары опасаются, что прием антиретровирусных препаратов может неблагоприятно сказаться на здоровье их будущих детей. Тяжелые нарушения состояния здоровья будущих родителей вызывают беспокойство по поводу возможностей воспитания и обеспечения ребенка.

Взгляд в будущее

Вслед за существенным снижением заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, медицинские работники столкнулись с новым явлением — увеличивающимся количеством супружеских пар и отдельных лиц, желающих родить ребенка. Считается, что рождение ребенка делает семью полноценной, и воспитание детей — очень важная часть жизни. Для пар с ВИЧ/СПИДом дети не менее важны. При оказании медицинской помощи и психосоциальной поддержки очень важно создать открытую и дружескую атмосферу, в которой пациенты могли бы свободно обсуждать свои репродуктивные проблемы и планы в отношении родительства.

Приоритетные направления деятельности включают непрерывный сбор данных о применяющихся технологиях и методиках, о получаемых результатах, о побочных эффектах, а также сбор данных в ходе последующего наблюдения за супружескими парами (Giles, 2005). Уже были сделаны первые шаги в направлении оптимизации процедур очистки спермы, а именно — улучшение контроля качества определения вируса в очищенной сперме и обеспечение техники безопасности в лабораторной работе (Politch, 2004; Pasquier, 2006; Gilling-Smith, 2005).

Meikle (2006) указывает на отсутствие комплексной информации о предоставлении ВИЧ-инфицированным услуг по лечению бесплодия. Сведения об отдаленных последствиях у пар, воспользовавшихся услугами искусственного оплодотворения, показатели здоровья и благополучия детей (как медицинские, так и психосоциальные), а также консенсусные рекомендации по лучшей клинической практике и контролю качества медицинской помощи, предоставляемой клиниками, пока не привлекли всеобщего внимания.

Большое количество пар не способны оплатить высокую стоимость лечения или не могут приехать издалека в специализированный центр, иногда располагающийся в другой стране. Сейчас возникла острая необходимость разработать стратегии консультирования и оказания финансовой поддержки таким парам.

Применение донорских яйцеклеток в процедуре искусственного оплодотворения ВИЧ-инфицированных женщин (Coll, 2006) в некоторых странах ограничивается юридическими и этическими нормами. Этот метод позволяет зачать ребенка даже женщине, достигшей возраста, в котором искусственное оплодотворение обычно уже не предлагается из-за высокого риска невынашивания и пороков развития, а также низкой частоты успеха различных методик искусственного оплодотворения.

Достижения в медицине и технический прогресс открывают широкие возможности помощи, однако, помимо сравнения вероятностей успешных попыток зачатия, сейчас существует острая потребность в обсуждении психологических и психосоциальных аспектов, касающихся благополучия родителей и их будущего ребенка.

Литература

- Barreiro P, del Romero J, Leal M et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J AIDS* 2006; 43:324-6.
- Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. Safety and Efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREATH network. *AIDS* 2007, 21:1909-1914.
- Coll O, Suy A, Figueras F, et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS* 2006; 20:121-3.
- Dulioust E, Du AL, Costagliola D, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002; 17: 2112-8.
- Fiore S, Heard I, Thorne C et al. Reproductive experience of HIV-infected women living in Europe. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2140-4.
- Frodsham LC, Smith JR, Gilling-Smith C. Assessment of welfare of the child in HIV positive couples. *Human Reproduction* 2004, 19: 2420-3.
- Gilling-Smith C. Fertility management of HIV-discordant couples. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2003; 13: 307-13.
- Gilling-Smith C, Emiliani S, Almeida P et al. Laboratory safety during assisted reproduction in patients with blood-borne viruses. *Hum Reprod* 2005, Jun; 20 (6): 1433-8.
- Heard I, Sitta R, Lert F et al. Reproductive choice in men and women living with HIV: evidence from a large representative sample of outpatients attending Franech hospitals (ANRS-EN12-VESPA Study). *AIDS* 2007, 21 (suppl 1): 77-82.
- López S, Coll O, Durban M. Mitochondrial DNA depletion in oocytes of HIV-infected antiretroviral-treated infertile women. *Antivir Ther* 2008, 13:833-8.
- Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Géant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997, 349: 850-1.
- Kalichman SC, Di Berto G, Eaton L. HIV viral load in blood plasma and semen: review and implication of empirical findings. *Sex Transm Dis* 2008, 35: 55-60.
- Nicopoulos JD, Almeida PA, Ramsay JW, Gilling-Smith C. The effects of HIV on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Human Reproduction* 2004, 19: 2289-97.
- Ohl J, Partisani M, Wittemer C, et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women with assisted reproduction. *Human Reproduction* 2005, 20:3136-40.
- Pena JE, Thornton MH, Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in HIV type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 356-62.
- Sauer MV. Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review. *Reprod BioMed Online* 2005; 10: 135-140.
- Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Human Reproduction* 2007, 22:772-77732.
- Semprini AE, Vucetich A, Morandi E, et al. Removal of p18 immunoreactive cells from the semen of HTLV-III/LAV seropositive men. *Colloque INSERM* 1987; 154:462.
- Semprini AE. European clinical experience with assisted reproductive technology in HIV-discordant couples. *Annual WHIN Meeting & Symposium* 2005, San Juan, PuertoRico.
- Sobel JD. Gynecologic infections in HIV-infected women. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1225-33.
- Tandler-Schneider A, Sonnenberg-Schwan U, Gengelmaier A et al. Diagnostics and treatment of HIV-affected couples who wish to have children. *Eur J Med Res* 2008, 13, 12, 5546-551.
- van Leeuwen E, Prins JM, Jurrjaans S, et al. Reproduction and fertility in HIV type-1 infection. *Hum Reprod* 2007, 13, 197-206.
- Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE, et al. HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS* 2006, 20: 635-6.
- Vernazza P, Brenner I, Graf I. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *Abstract MoPDC01, IAC* 2007, Sydney.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen one andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Arztezeitung* 2008; 89:5, 165-169.
- Weigel MM, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Gölz J et al. Diagnostics and treatment of HIV-discordant couples who wish to have children. *Eur J Med Res* 2001; 6: 317-21.

17. Антиретровирусная терапия у детей

Тим Ниехаес

Особенности ВИЧ-инфекции в детском возрасте

Дети инфицируются в результате перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку (вертикальный путь передачи) более чем в 95% случаев. Случаи заражения при переливании крови, употреблении инъекционных наркотиков и половым путем встречаются гораздо реже. В большинстве случаев (75–90%) ВИЧ передается перед родами или во время родов, и лишь небольшая часть детей (10–25%) инфицируется внутриутробно.

Передача ВИЧ при кормлении грудью намного чаще происходит в странах с ограниченными ресурсами; в развитых странах, где ВИЧ-инфицированным женщинам настоятельно рекомендуют отказаться от кормления грудью, такие случаи редки. Благодаря углубленному изучению механизмов вертикальной передачи ВИЧ была разработана высокоэффективная профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), которая позволила в значительной степени сократить частоту передачи ВИЧ — до 2% и менее. И все же случаи вертикальной передачи ВИЧ еще встречаются:

- если ВИЧ-статус матери неизвестен;
- если проведен неполный курс профилактики ПМР;
- если мать не получала профилактику ПМР во время беременности.

В отсутствие антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция у перинатально заразившихся детей протекает по одному из двух вариантов: у 10–25% детей инфекция быстро прогрессирует с развитием СПИДа и смертельных осложнений на первом году жизни, а у 75–90% детей инфекция прогрессирует значительно медленнее, у них до появления первых симптомов СПИДа проходит в среднем 8 лет. Сегодня прогрессирование инфекции зависит в основном от эффективности АРТ.

Обычно при рождении вирусная нагрузка составляет менее 10 000 копий/мл, затем в течение первых двух месяцев жизни она медленно растет до 100 000 копий/мл, а потом медленно снижается к 4–5 годам. Такая динамика вирусной нагрузки существенно отличается от динамики вирусной нагрузки у взрослых, у которых в течение нескольких месяцев после острой стадии ВИЧ-инфекции наблюдается быстрый подъем и быстрое снижение вирусной нагрузки (см. рис. 17.1).

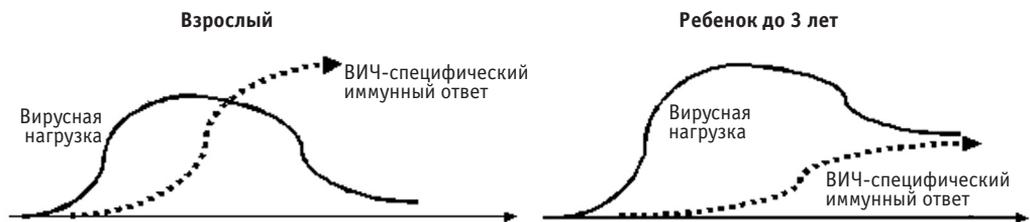


Рис. 17.1. Различия естественной динамики вирусной нагрузки и ВИЧ-специфического иммунного ответа у взрослых и детей младшего возраста (до 3 лет).

У детей высокая вирусная нагрузка связана с соматическим ростом лимфатической системы и неспособностью незрелой иммунной системы ребенка к формированию специфического иммунного ответа на ВИЧ. При оценке иммунитета у детей очень важно сравнивать количество лимфоцитов CD4 с возрастными нормами (например, среднее количество лимфоцитов у шестимесячного ребенка составляет $3,0 \times 10^9/\text{л}$). На первом году жизни количество лимфоцитов у детей очень высокое, к 6 годам жизни оно снижается и становится таким же, как у взрослых (см. таблицу 17.1).

Таблица 17.1. Классификация ВИЧ-инфекции у детей (ВОЗ, 2006 г.): иммунологические категории с учетом возрастных изменений количества лимфоцитов CD4

Тяжесть иммунодефицита при ВИЧ-инфекции	Показатели содержания лимфоцитов CD4 в зависимости от возраста			
	<11 месяцев	12–35 месяцев (процентное содержание лимфоцитов CD4)	36–59 месяцев (процентное содержание лимфоцитов CD4)	>5 лет (абсолютное количество лимфоцитов CD4 в мкл ⁻¹ или процентное содержание лимфоцитов CD4)
Иммунодефицит отсутствует или незначительный	>35	>30	>25	>500
Иммунодефицит легкой степени	30–35	25–30	20–25	350–499
Иммунодефицит умеренной степени	25–29	20–24	15–19	200–349
Иммунодефицит тяжелой степени	<25	<20	<15	<200 или <15%

У взрослых типичными проявлениями острой стадии ВИЧ-инфекции и сероконверсии служат лихорадка, боль в горле, увеличение лимфоузлов и мононуклеозоподобный синдром. У детей с перинатальным заражением ВИЧ проявлений острой ВИЧ-инфекции не бывает. Симптоматическую ВИЧ-инфекцию у детей классифицируют в зависимости от тяжести симптомов (см. табл. 17.2 и www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/index.html).

Таблица 17.2. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции у детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции (ВОЗ)

Клиническая стадия 1

- Бессимптомное течение
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия 2

- Персистирующая гепатоспленомегалия неясного генеза
- Папулезная зудящая сыпь
- Грибковые поражения ногтей
- Ангулярный хейлит
- Краевая гингивальная эритема
- Обширное поражение кожи и слизистых, обусловленное инфекцией ВПЧ
- Обширное поражение кожи контактирующим моллюском
- Рецидивирующие язвы слизистой ротовой полости
- Персистирующее увеличение околоушных слюнных желез неясного генеза
- Опоясывающий лишай
- Рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (отиты, оторрея, синусит или тонзиллит)

Клиническая стадия 3

- Умеренное нарушение питания или истощение неясного генеза, устойчивые к проводимой стандартной терапии
- Персистирующая диарея неясного генеза (в течение 14 дней или больше)
- Персистирующая лихорадка неясного генеза (выше 37,5°C, интермиттирующая или постоянная, длительностью более месяца)
- Персистирующий кандидозный стоматит (после 6–8 недель жизни)
- Волосатая лейкоплакия слизистой полости рта
- Острый язвенно-некротический гингивит или периодонтит
- Туберкулез лимфатических узлов
- Легочный туберкулез
- Тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии
- Симптоматическая лимфоидная интерстициальная пневмония
- Хроническое ВИЧ-ассоциированное заболевание легких, включая бронхоэктазы
- Анемия неясного генеза (<80 г/л), нейтропения (<1000 мкл⁻¹) и (или) хроническая тромбоцитопения (<50 000 мкл⁻¹)

Клиническая стадия 4

- Тяжелое истощение неясного генеза, задержка роста или тяжелое нарушение питания, устойчивые к проводимой стандартной терапии
- Пневмоцистная пневмония
- Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции (например, эмпиема, пиомиозит, инфекции костей и суставов, менингит) за исключением пневмоний
- Хронические инфекции вирусом простого герпеса (высыпания на слизистой рта и губах или на коже продолжительностью более месяца или поражение внутренних органов любой локализации)
- Кандидозный эзофагит (или кандидозное поражение трахеи, бронхов или легких)
- Внегочный туберкулез
- Саркома Капоши
- Цитомегаловирусная инфекция: ретинит или цитомегаловирусное поражение другого органа, развившееся у ребенка в возрасте старше месяца
- Токсоплазмоз ЦНС (у ребенка в возрасте старше месяца)
- Внегочный криптококкоз (в том числе менингит)
- ВИЧ-энцефалопатия
- Диссеминирующий эндемический микоз (кокцидиоидомикоз или гистоплазмоз)
- Диссеминирующая нетуберкулезная микобактериальная инфекция
- Хронический криптоспориديоз (с диареей)
- Хронический изоспориаз
- Неходжкинская лимфома, В-клеточная или с поражением головного мозга
- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
- Симптоматическая ВИЧ-ассоциированная нефропатия или ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия

Если АРТ эффективна, оппортунистические инфекции у детей развиваются редко. Однако оппортунистические инфекции наблюдаются у детей, у которых ВИЧ-инфекция выявляется при обследовании по поводу каких-либо нарушений (например, у детей, рожденных женщинами с неизвестным ВИЧ-статусом и поэтому не получавших антиретровирусную профилактику).

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей

Обнаружение антител к ВИЧ не доказывает наличие ВИЧ-инфекции у детей до 1,5 лет. Антитела к ВИЧ класса IgG в высоком титре проникают через плаценту из крови матери в кровь плода. Материнские антитела могут обнаруживаться у детей до 18 месяцев. Поэтому для диагностики ВИЧ-инфекции у детей необходимо пользоваться методом, напрямую определяющим наличие вирусных частиц. Метод ПЦР обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления ВИЧ. Пуповинную кровь нельзя использовать для анализа на ВИЧ, поскольку в ней могут присутствовать материнские клетки, что может привести к получению ложноположительного результата. ВИЧ обнаруживается в первые 48 часов у 38% инфицированных детей, а в двухнедельном возрасте у 93% детей (Dunn, 1995).

После получения положительного результата ПЦР на ВИЧ спустя короткое время следует взять второй образец крови для повторного анализа. Поскольку есть разные подтипы ВИЧ, рекомендуется проводить ПЦР с образцами крови матери и ребенка одновременно. Если вирус в крови матери не амплифицируется с помощью стандартного набора праймеров, то следует использовать другой набор праймеров или определить наличие вируса в крови другим методом, чтобы избежать ложноотрицательного результата в диагностике ВИЧ-инфекции у ребенка. Исчезновение материнских антител к ВИЧ класса IgG необходимо подтвердить лабораторными методами несколько раз, прежде чем можно будет достоверно исключить наличие ВИЧ-инфекции у ребенка. Методики обнаружения антител к ВИЧ повышенной чувствительности применять нецелесообразно, поскольку они способны обнаруживать материнские антитела к ВИЧ до 28-месячного возраста. Такие результаты анализов вызовут ненужные тревогу и смутнение в семье ребенка (Nastouli, 2007).

У детей старше 18 месяцев ВИЧ-инфекция диагностируется как у взрослых (см. главу 2 «Тестирование на ВИЧ»).

Когда начинать АРТ

Принимая решение о начале АРТ у ребенка, нужно помнить о следующем:

- обычно в экстренном начале лечения ВИЧ-инфекции у детей нет необходимости;
- на принятие решения об АРТ отведите столько времени, сколько требуется.

В проведенном в ЮАР рандомизированном исследовании CHER (Children with HIV Early Antiretroviral Therapy [раннее начало антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей]), включавшем 377 детей в возрасте до трех лет, сравнивались результаты немедленного начала лечения после установления диагноза ВИЧ-инфекции (AZT+3ТС+LPV/r) и откладывания начала АРТ до снижения процентного содержания лимфоцитов CD4 до величины <25% (Violari, 2008). Откладывание начала лечения сопровождалось повышением смертности (16% по сравнению с 4%). До сих пор в клинических стандартах и руководствах не рекомендовалось лечить всех ВИЧ-инфицированных детей, поэтому результаты этого исследования являются основанием для фундаментального пересмотра стандартов. Многие специалисты откладывают лечение ВИЧ-инфекции у детей, у которых ВИЧ-инфекция была диагностирована в возрасте старше одного года и у которых нет клинических проявлений, низкая вирусная нагрузка и нет иммунодефицита. Слишком раннее начало АРТ сопровождается риском отдаленных побочных эффектов и раннего истощения ограниченного резерва антиретровирусных препаратов, которые можно безопасно использовать у детей. Таким образом, показания к АРТ определяются количеством лимфоцитов CD4, вирусной нагрузкой и клиническими критериями.

В метаанализе 17 исследований, включавших 3941 ребенка, не получавшего АРТ или получавшего монотерапию зидовудином, было доказано, что вирусная нагрузка и количество лимфоцитов CD4 являются независимыми прогностическими маркерами развития терминальной стадии инфекции, СПИДа и смерти (Dunn, 2003). На основании данных этой большой когорты детей была разработана компьютерная программа-калькулятор для оценки риска развития СПИДа и наступления смерти в течение 6 или 12 месяцев. Программа рассчитывает величину риска исходя из возраста ребенка и либо количества лимфоцитов CD4, либо величины вирусной нагрузки (Программа-калькулятор PENTA, <http://www.hppmcs.org/>).

Обновленные рекомендации:

- Европейские рекомендации: www.pentatrials.org/guidelines.htm
- Американские рекомендации: www.aidsinfo.nih.gov/guidelines
- Рекомендации ВОЗ для стран с ограниченными ресурсами: www.who.int/hiv/pub/guidelines/art/en/index.html

Таблица 17.3. Рекомендованные пороговые величины количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки, которые служат показаниями к началу АРТ (PENTA, 2009 г.) <http://www.pentatrials.org/guidelines.htm>

Показатель	Рекомендации по началу АРТ в зависимости от возраста			
	<12 месяцев	1–3 года	3–5 лет	≥5 лет
Клиническая стадия	Назначать АРТ всем детям	Категории В и С по классификации CDC или стадии 3 и 4 по классификации ВОЗ	Категории В и С по классификации CDC или стадии 3 и 4 по классификации ВОЗ	Категории В и С по классификации CDC или стадии 3 и 4 по классификации ВОЗ
Процентное содержание или кол-во лимфоцитов CD4	Назначать АРТ всем детям	<25% или <1000 мкл ⁻¹ *	<20% или <500 мкл ⁻¹ *	≤350 мкл ⁻¹ *
Вирусная нагрузка	Назначать АРТ всем детям	РНК ВИЧ >100 000 копий/мл		

* После снижения количества лимфоцитов CD4 (процентного содержания или абсолютного количества) до пороговой величины рекомендуется начинать АРТ немедленно.

Классификация CDC: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm

Общие вопросы лечения ВИЧ-инфекции у детей

Сложность проведения антиретровирусной терапии у детей возрастает. Для того чтобы добиться успеха, необходим многопрофильный подход к оказанию помощи ребенку и членам его семьи. Антиретровирусная терапия не бывает успешной без строгого соблюдения назначений. В проспективном исследовании PACTG 377 критерием соблюдения назначений было отсутствие пропусков в приеме препаратов за последние 3 дня. Согласно этому критерию только 70% детей соблюдали назначения (125 детей за 48 недель наблюдения) (Van Dyke, 2002). Эти данные показывают, что постоянное мотивирование детей и ухаживающих за ними взрослых имеет очень большое значение. Расписание ежедневного приема препаратов нужно подробно обсудить с ухаживающими за ребенком взрослыми и согласовать его с распорядком дня и недели. Необходимо установить четкие цели, например, прием 90% предписанных доз. Необходимо консультировать пациента и членов семьи по вопросам, связанным с антиретровирусными препаратами. Иногда полезно госпитализировать пациента на короткий срок для начала АРТ в стационаре, поскольку это даст возможность обучить пациента и членов его семьи и оценить переносимость терапии. У подростков добиться соблюдения режима терапии бывает особенно сложно. В этом возрасте за соблюдением назначений нужно следить особенно тщательно, привлекая к сопровождению ребенка психологов и социальных работников. Молодым людям также помогает участие в программах поддержки со стороны сверстников (peer support). У этой группы пациентов возможны перерывы в приеме АРТ несмотря на угрозу здоровью, и врачу следует относиться к этому с пониманием. Перспективным представляется повышение степени соблюдения режима терапии у детей и подростков с помощью назначения схем терапии для приема один раз в сутки. В исследовании PACTG P1021 изучалась эффективность схемы ddI+FTC+EFV, принимаемой один раз в сутки, у детей. В исследование было включено 37 детей в возрасте от 3 до 21 года, ранее не получавших АРТ. Продолжительность наблюдения составила ≥ 96 недель (McKinney, 2007). При приеме этой схемы АРТ у достаточно большой доли детей вирусная нагрузка длительное время сохранялась ниже порога определения (у 70% через 2 года), однако в исследовании не было контрольной группы, которая бы принимала схему лечения с режимом приема 2 раза в сутки. В повседневной практике при лечении детей часто назначаются недостаточные дозы антиретровирусных препаратов (Menson, 2006). Расчет дозы с учетом веса тела (ко-



Рис. 17.2. Многопрофильный подход к оказанию помощи детям и семьям с ВИЧ-инфекцией

торый в некоторых старых руководствах указывается как альтернативный способ) вместо расчета дозы с учетом площади поверхности тела может привести к назначению недостаточной дозировки, поскольку при этом не учитывается рост ребенка. Это подчеркивает необходимость частых осмотров ВИЧ-инфицированных детей, особенно получающих терапию малышом до трех лет, которые растут очень быстро и которым по этой причине требуется пересчитывать дозы антиретровирусных препаратов каждые 4–6 недель. У людей с определенными генотипами наблюдается ускоренный метаболизм ИП и ННИОТ. Можно определить сывороточные уровни ННИОТ и ИП (мониторинг фармакологических концентраций) для выявления различий в метаболизме препаратов и получения подтверждения недостаточного соблюдения режима лечения, а также для выявления необходимости коррекции дозы, чтобы, с одной стороны, не допустить субтерапевтических концентраций, а с другой стороны, превышения порога токсичности.

Прежде чем начинать или менять АРТ, нужно получить результаты исследования не менее двух отдельно взятых образцов крови. Вирусная нагрузка и количество лимфоцитов CD4 могут меняться на фоне интеркуррентных инфекций и после вакцинации. Поэтому не рекомендуется принимать решения на основе данных, полученных в течение 14 суток после выздоровления от инфекции или вакцинации.

Стратегия

В настоящее время невозможно добиться полного излечения ВИЧ-инфекции. У некоторых детей вирусная нагрузка остается ниже порога определения в течение нескольких лет, и специфические антитела к ВИЧ у них не определяются. ВИЧ у таких детей обнаруживается только с помощью ультрачувствительного анализа (Persaud, 2004). Поэтому соотношение риска и пользы АРТ необходимо оценивать для каждого ребенка индивидуально. АРТ с перерывами в лечении или плохим соблюдением назначений может принести больше вреда, чем откладывание начала АРТ. Решение о начале терапии имеет для ребенка и его семьи кардинальное значение. Обычно это означает, что ребенок отныне должен будет принимать антиретровирусные препараты всю жизнь. Плановые перерывы в лечении у детей и подростков в контролируемых исследованиях не изучались. При ретроспективном анализе было установлено, что unplanned перерывы в лечении приводят к существенному снижению процентной доли лимфоцитов CD4 на 6,6% в год (Gibb, 2004). PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS [Европейская сеть по лечению СПИДа у детей]) провела рандомизированное исследование по изучению плановых перерывов в АРТ у детей в зависимости от количества лимфоцитов CD4 (PENTA11). В исследовании не было зарегистрировано серьезных негативных клинических последствий. У детей более младшего возраста наблюдалось более быстрое восстановление количества лимфоцитов CD4 после плановых перерывов в АРТ (PENTA 11).

Таблица 17.4. Лечение ВИЧ-инфицированных детей

Схема лечения	Рекомендация
НИОТ* 1 + НИОТ 2 + ИП** или НИОТ 1 + НИОТ 2 +ННИОТ***	Включать детей в многоцентровые клинические исследования

* AZT, ddI, 3TC, d4T, ABC, FTC, TDF. Предпочтительная комбинация: ABC+3TC, которая превосходит по долгосрочной эффективности комбинацию AZT+3TC и может назначаться один раз в сутки детям старше трех лет.

** Среди ИП препаратом выбора является LPV/r. Подросткам, возможно, предпочтительнее назначать ATV/r, поскольку его можно принимать один раз в сутки. ИП, не усиленные ритонавиром, больше не рекомендуются. ATV/r, FPV/r, DRV/r и SQV/r по эффективности у взрослых сравнимы с LPV/r. В Европе FPV/r одобрен для применения у детей старше 6 лет. ATV/r и DRV/r допущены для применения у детей в США и, возможно, будут лицензированы для применения у детей в Европе в 2009 году.

*** Среди ННИОТ препаратами выбора являются: эфавиренз у детей ≥3 лет и невирапин у детей <3 лет или у детей, которым нужны препараты в жидких лекарственных формах.

В таблице 17.5 приведены схемы АРТ, рекомендуемые для применения у детей. Представляется целесообразным начинать лечение со схем, содержащих две группы препаратов (2 НИОТ + ИП или 2 НИОТ + ННИОТ), чтобы сохранить одну или две группы препаратов для будущих замен АРТ. Если не будет достигнуто полное подавление репликации вируса, высока вероятность формирования перекрестной устойчивости вируса к ННИОТ и ИП. Поэтому сохранение резервной группы препаратов может быть полезным для долгосрочной эффективности лечения.

В связи с малым количеством детей и подростков с ВИЧ-инфекцией в Европе, настоятельно рекомендуется всех детей, получающих АРТ, включать в многоцентровые клинические исследования (например исследование PENTA, <http://www.pentatrials.org>, обращаться к Диане Гибб (+ + 44 20 7670 4709) или Линде Харпер (+ + 44 20 7670 4791)). Сейчас проходит объединенное исследование PENРАСТ 1, в котором участвуют группы PENTA и РАСТG. Набор участников в него завершен, и вскоре ожидаются первые результаты. Это исследование в том числе должно дать ответ на вопрос, какая из схем у детей более эффективна — 2НИОТ + ИП или 2 НИОТ + ННИОТ.

В плацебо-контролируемом американском исследовании CNAА3006, включавшем детей, которые ранее получали антиретровирусные препараты, схемы из трех НИОТ были более эффективными, чем схемы из двух НИОТ (Saez-Llorens, 2001). Однако это исследование проводилось с участием детей, которые уже получали антиретровирусные препараты до включения в исследование. У взрослых комбинации трех НИОТ менее эффективны, чем комбинации двух НИОТ с ИП или ННИОТ. В настоящее время нет данных об использовании трех НИОТ в качестве начальной схемы лечения у детей.

Группы антиретровирусных препаратов

В этом разделе приведены описания различных групп антиретровирусных препаратов, которые сегодня используются в педиатрии и особенности их применения у детей. Все препараты могут вызывать тошноту, рвоту, лихорадку, головную боль, понос, сыпь и потерю аппетита.

НИОТ

Комбинация двух НИОТ в составе схем АРТ эффективна и хорошо переносится. Тяжелые побочные эффекты встречаются редко, но могут угрожать жизни, например лактацидоз и жировая дистрофия печени. Другие побочные эффекты — нейромышечная дисфункция, кардиомиопатия, панцитопения, панкреатит и нейропатия. По-видимому, все эти побочные эффекты обусловлены токсическим действием НИОТ на митохондрии. Из-за фармакологического антагонизма и взаимного снижения антиретровирусного эффекта, а также взаимного усиления нейротоксичности не рекомендуется применять следующие комбинации НИОТ: AZT+d4T и FTC+3TC. Распространенность липоатрофии у детей неизвестна, диагностические критерии липоатрофии не установлены. По возможности, d4T следует заменять на ABC или TDF.

Зидовудин (ZDV, AZT, Ретровир[®]) выпускается в виде сиропа, капсул, таблеток и концентрата для инъекций или в/в введения. Доза составляет 180 мг/м² внутрь каждые 12 часов. Максимальная доза — 300 мг каждые 12 часов.

Ламивудин (3TC, Эпивир[®]) выпускается в форме раствора для приема внутрь и таблеток. Доза составляет 4 мг/кг каждые 12 часов, максимальная доза 150 мг каждые 12 часов. Детям старшего возраста и подросткам (с массой тела более 35 кг) можно назначать в комбинации с зидовудином (Комбивир[®]) или абакавиром (Кивекса[®]/Эпзиком[®]) и таким образом сократить количество таблеток, которое необходимо принимать в сутки. У взрослых ламивудин оказывает противовирусный эффект против вируса гепатита В. У не инфицированных ВИЧ детей с хроническим гепатитом В ранее начало лечения ламивудином сопровождалось высокой частотой HBeAg- and HBsAg-сероконверсии (Choe, 2007). Данных о применении ламивудина у ВИЧ-инфицированных детей с гепатитом В нет. В исследовании PENTA 15 изучалась фармакокинетика, обоснованность и приемлемость применения разных доз абакавира и применения комбинации ABC + 3TC один раз в сутки у детей от 3 до 36 месяцев. Параметры AUC при

приеме один раз в сутки для АВС и ЗТС были биоэквивалентны режиму приема этих препаратов два раза в сутки.

Диданозин (ddI, Видекс®) выпускается в виде раствора для приема внутрь и в таблетках. Доза составляет 200 мг/м² 1 раз в сутки. Максимальная доза 400 мг (при массе тела ≥60 кг) или 250 мг (при массе тела <60 кг). Диданозин не рекомендуется назначать в комбинации с тенофовиром. Порошок для приготовления раствора для приема внутрь разводится водой с добавлением суспензии антацида Миланта (Mylanta Extra strength) или Маалокс плюс (MaaloxPlus). Диданозин следует принимать натощак (через 2 часа после или за один час до приема пищи или молока). Капсулы можно вскрывать и высыпать их содержимое в ложку с едой, например, с йогуртом, однако при этом уменьшается АУС (см. аннотацию на вкладыше в упаковку препарата).

Абакавир (АВС, Зиген®) выпускается в виде раствора для приема внутрь и в таблетках. Доза составляет 8 мг/кг каждые 12 часов, максимальная доза — 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки. Было показано, что режим приема один раз в сутки в комбинации с ЗТС столь же эффективен, как режим приема два раза в сутки (см. результаты исследования PENTA 15 выше). В исследовании PENTA 5 базовая комбинация НИОТ АВС+ЗТС превосходила по вирусологической эффективности комбинации AZT+АВС и AZT+ЗТС. Существует риск развития реакции гиперчувствительности на абакавир (РГЧ). При возникновении реакции гиперчувствительности препарат отменяют, и в дальнейшем лечение им не возобновляют, поскольку у взрослых описаны случаи смертельного исхода при возобновлении приема абакавира. К развитию реакции гиперчувствительности предрасположены носители аллеля HLA В*5701. У детей, являющихся носителями аллеля HLA В*5701, вместо абакавира должен применяться другой НИОТ.

Эмтрицитабин (FTC, Эмтрива®) выпускается в виде раствора для приема внутрь и в капсулах. Доза составляет 6 мг/кг один раз в сутки. При приеме препарата в капсулах уровень препарата в плазме крови выше на 20%. Максимальная доза составляет 200 мг один раз в сутки; при нарушении функции почек необходимо снизить дозу. Контролируемые исследования эффективности эмтрицитабина у детей не проводились.

Тенофовир (ТДФ, Вирид®) в настоящее время выпускается только в таблетках (300 мг). Доза для детей составляет 8 мг/кг один раз в сутки; детям старше 8 лет: 210 мг/м² один раз в сутки. Максимальная доза составляет 300 мг один раз в сутки. Препарат принимают во время еды. Контролируемые исследования эффективности тенофовира у детей не проводились. У тенофовира выявлены побочные эффекты (нарушения функции почек и метаболизма костной ткани), которые могут нанести существенный вред детям, поэтому необходимо тщательно отслеживать их появление. Тенофовир также обладает активностью против вируса гепатита В. У ВИЧ-инфицированных детей с гепатитом В, которым требуется АРТ, следует рассмотреть возможность применения комбинации ТДФ+FTC (Трувада®) в качестве базовой комбинации НИОТ, поскольку она эффективна против обоих вирусов.

Ставудин (d4Т, Зерит®) выпускается в виде раствора для приема внутрь и в капсулах. Доза составляет 1 мг/кг каждые 12 часов. Максимальная доза — 40 мг каждые 12 часов. Препарат следует принимать натощак. Ставудин не рекомендуется включать в схемы первого ряда из-за высокого риска липодистрофии.

ННИОТ

У ННИОТ низкий генетический барьер к формированию резистентности ВИЧ. При недостаточной дозе (субоптимальной концентрации препарата в плазме крови) или недостаточном соблюдении режима терапии мутации перекрестной резистентности ко всем существующим ННИОТ появляются уже через несколько недель. ННИОТ выпускаются в жидких лекарственных формах, приятных на вкус, которые лучше переносятся детьми, чем жидкие лекарственные формы ИП. Необходимо помнить, что однократный прием невирапина в рамках профилактики перинатальной передачи ВИЧ может повлиять на дальнейшую эффективность схем с ННИОТ в случае их назначения детям до года в качестве начальной АРТ (Lockman, 2007).

Эфавиренз (EFV, Сузива® , Стокрин®) выпускается в капсулах и в виде раствора для приема внутрь. Доза при массе тела 10–15 кг составляет 200 мг, 15–20 кг — 250 мг, 20–25 кг — 300 мг, 25–33 кг — 350 мг, 33–40 кг — 400 мг, >40 кг — 600 мг 1 раз в сутки. Максимальная доза — 600 мг 1 раз в сутки. Препарат следует принимать натощак. Необходимо воздерживаться от употребления жирной пищи. Доза раствора для приема внутрь должна быть на 20% выше дозы в капсулах. Нарушения со стороны ЦНС (сонливость, бессонница, тревожные сновидения, спутанность сознания, нарушения мышления и концентрации внимания, амнезия, возбуждение, деперсонализация, галлюцинации, эйфория) у детей, по-видимому, встречаются реже, чем у взрослых. Сыпь возникает менее чем у 10% пациентов, редко бывает тяжелой и обычно проходит в течение нескольких дней на фоне продолжения приема препарата. У некоторых пациентов эфавиренз вызывает повышение уровня липидов крови.

Невирапин (NVP, Вирамун®) выпускается в таблетках и в виде суспензии. Доза составляет 150 мг/м² каждые 12 часов 1 раз в сутки в течение 14 сут, затем 150 мг/м² каждые 12 часов, при условии, что лабораторные показатели функции печени в пределах нормы. По результатам ретроспективного анализа прием препарата в дозе 300 мг/м² один раз в сутки (начиная с третьей недели лечения) столь же эффективен, как и прием два раза в сутки (Verweel, 2003). Самый частый побочный эффект невирапина — сыпь. Она появляется почти у 16% детей на первой неделе лечения, бывает очень тяжелой (8%) и требующей госпитализации. В редких случаях развиваются угрожающие жизни осложнения (синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз). Невирапин может вызвать лекарственное поражение печени, у взрослых даже описаны смертельные случаи, однако у детей гепатотоксичность встречается реже.

Этравирин (ETV, Интеленс®) выпускается в таблетках 100 мг и 25 мг (распространяются по программе «Сострадание» (compassionate use)). Таблетки растворяются в воде. Этравирин следует принимать во время еды. При приеме натощак АУС уменьшается на 50%. Доза для детей составляет 5,2 мг/кг (в настоящее время изучается в клинических исследованиях); для взрослых — 200 мг два раза в сутки. Побочные эффекты — зуд и сыпь. Сыпь обычно проходит в течение 1–2 недель на фоне приема препарата. Этравирин широко не применяется по причинам отсутствия лекарственной формы для детей, отсутствия данных о фармакокинетике у детей, об эффективности и безопасности применения препарата у детей, а также о применении у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты.

ИП

Все ингибиторы протеазы можно использовать в комбинации с двумя НИОТ. ИП различаются между собой по переносимости и побочным эффектам. Как и у взрослых, у детей при лечении ИП возможна дислипидемия (Lainka, 2002). Она проявляется повышением уровня общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП и снижением уровня холестерина ЛПВП. При липодистрофии уменьшается объем подкожной жировой клетчатки на конечностях и лице (липоатрофия) и (или) увеличиваются отложения подкожного и висцерального жира (липогипертрофия), в том числе появляются отложения жира по задней поверхности шеи («горб буйвола», «бычий горб») и увеличение соотношения окружности талии и окружности бедра. Липоатрофия проявляется уменьшением жировой ткани на лице, ягодицах и конечностях, при этом становятся очень заметны периферические вены. Обычно телосложение меняется постепенно, в течение нескольких месяцев или лет. Точная частота липодистрофии у детей неизвестна, кроме того, отсутствуют четкие диагностические критерии липодистрофии. Липодистрофия и дислипидемия сопутствуют друг другу, но их патогенетическая взаимосвязь неясна. В патогенезе липодистрофии могут играть роль и препараты других групп, в частности НИОТ (например ставудин) и ННИОТ (эфавиренз, но не невирапин). К побочным эффектам ИП относится также инсулинорезистентность, которая может проявляться гипергликемией натощак, с развитием сахарного диабета или декомпенсацией предшествующего сахарного диабета. Кроме того, ИП могут снижать минеральную плотность костей и влиять на метаболизм костной ткани (Мога, 2004). Суммируя вышесказанное, на сегодняшний день нельзя предсказать, как

может отразиться прием ИП-содержащих схем АРТ на физическом развитии ребенка в отдаленном времени.

Лопинавир/г (LPV/г, Калетра®) — комбинированный препарат, содержащий лопинавир и ритонавир в качестве фармакокинетического усилителя. Препарат выпускается в таблетках, содержащих 200 мг лопинавира и 50 мг ритонавира или 100 мг лопинавира и 25 мг ритонавира, а также (в некоторых странах) в капсулах, содержащих 133,3 мг лопинавира и 33,3 мг ритонавира. Кроме того, выпускается раствор для приема внутрь с неприятным вкусом (5 мл = 400 мг лопинавира и 100 мг ритонавира), который следует хранить в холодильнике. У детей, как ранее получавших, так и не получавших АРТ, комбинация LPV/г и НИОТ или ННИОТ была высокоэффективной (Saez-Llorens, 2003; Graaij, 2004). Доза для новорожденных и младенцев (14 дней—6 месяцев) составляет 300 мг/м² два раза в сутки; у детей более старшего возраста — 230—300 мг/м² (в большинстве центров применяется более высокая доза, 300 мг/м²) или 13 мг/кг лопинавира/3,25 мг/кг ритонавира два раза в сутки (при массе тела 7— <15 кг), 11 мг/кг/2,75 мг/кг (при массе тела 15—50 кг), 533 мг/133 мг (при массе тела >50 кг). Препарат следует принимать во время еды. В сочетании с ННИОТ может потребоваться повышение дозы до 30%, в этом случае бывает полезен мониторинг терапевтической концентрации препарата (МТК). Пациентам с печеночной недостаточностью препарат следует назначать с осторожностью.

Фосампренавир (FPV, Телзир®) выпускается в таблетках по 700 мг и в форме раствора для приема внутрь с концентрацией 50 мг/мл. Раствор для приема внутрь дается во время еды или сразу после еды для улучшения вкусового восприятия. Таблетки принимают вне приема пищи. Дозы у детей составляют 30 мг/кг два раза в сутки (2—5 лет); 18 мг/кг два раза в сутки с ритонавиром 3 мг/кг два раза в сутки (6 лет, 25—32 кг); 18 мг/кг два раза в сутки с ритонавиром 100 мг два раза в сутки во время еды (33—38 кг); 700 мг фосампренавира два раза в сутки с ритонавиром 100 мг два раза в сутки (39 кг). Максимальная доза составляет 700 мг два раза в сутки.

Нелфинавир (NFV, Вирасепт®) выпускается в таблетках и в виде порошка. Большинство детей хорошо переносят этот препарат. Доза составляет 55 мг/кг каждые 12 часов, за исключением детей первых 3 месяцев жизни, которым требуется доза 75 мг/кг каждые 12 часов. Максимальная доза составляет 1250 мг каждые 12 часов. Некоторым детям старшего возраста требуется доза 1500 мг каждые 12 часов, что превышает дозу для взрослых. Полезен мониторинг терапевтических концентраций (МТК) препарата. В исследовании PENTA 7 у детей первых 3 месяцев жизни комбинация нелфинавира со ставудином и диданозином плохо всасывалась, концентрация препаратов в плазме и подавление вирусной нагрузки были недостаточными (Aboulker, 2004). Препарат следует принимать во время еды. Самый частый побочный эффект — диарея, но отменять из-за нее препарат требуется редко. Для облегчения приема нелфинавира таблетки можно крошить и растворять в воде. В исследовании PENTA 5 порошок нелфинавира отличался плохой переносимостью. В мае 2007 года при производстве нелфинавира произошло его загрязнение веществом с мутагенными и карциногенными свойствами этилмезилатом (этиловым эфиром метансульфоновой кислоты), который является побочным продуктом производства. Этилмезилат был найден в некоторых партиях нелфинавира, произведенных в Европе. Детям либо меняли нелфинавир на другой препарат, либо продолжали давать нелфинавир, но только американского производства. Международные регистры, собирающие данные о проживающих в Европе детях, которые получают нелфинавир или чьи матери получали нелфинавир во время беременности, собираются отслеживать любые побочные эффекты возможного воздействия этилмезилата.

Ритонавир (RTV, Норвир®) выпускается в виде раствора для приема внутрь и в капсулах. Однако большинство детей не переносят вкус раствора. Доза составляет 350—400 мг/м² каждые 12 часов, максимальная доза — 600 мг каждые 12 часов. Препарат следует принимать во время еды. Сегодня ритонавир применяется почти исключительно для усиления фармакокинетики других ингибиторов протеазы, для чего используется в дозе 75 мг/м² каждые 12 часов.

Индинавир (IDV, Криксиван®) выпускается в капсулах. Доза составляет 500 мг/м² каждые 12 часов в комбинации с ритонавиром в дозе 75 мг/м² каждые 12 часов. Препарат следует принимать натощак. Побочные эффекты включают нефролитиаз, особенно при высокой концентрации препарата в крови.

Саквинавир (SQV, Инвираз®) выпускается в таблетках. Доза для детей не установлена. Есть небольшой опыт применения препарата в дозе 50 мг/кг каждые 12 часов. Вследствие плохой биодоступности саквинавир применяется только в сочетании с ритонавиром. Препарат следует принимать во время еды.

Атазанавир (ATV, Рейатаз®) выпускается в капсулах. Препарат следует принимать во время еды. Противопоказано одновременное применение с омепразолом и другими ингибиторами протонной помпы. Нежелательно применять одновременно со средствами для лечения расстройств ЖКТ. Применение ATV у детей представляется перспективным вследствие возможности приема в режиме один раз в сутки и низкой частоты дислипидемии. Дозы для детей: 150 мг один раз в сутки одновременно с ритонавиром 80 мг один раз в сутки (при массе тела 15–25 кг); 200 мг один раз в сутки одновременно с ритонавиром 100 мг один раз в сутки (при массе тела 25–32 кг); 250 мг один раз в сутки одновременно с ритонавиром 100 мг один раз в сутки (при массе тела 32–39 кг); 300 мг один раз в сутки одновременно с ритонавиром 100 мг один раз в сутки (при массе тела >39 кг). У некоторых пациентов развивается желтуха. Усиление ритонавиром существенно улучшает фармакокинетику атазанавира.

Типранавир (TPV, Аптивус®) выпускается в капсулах с мягкой желатиновой оболочкой (250 мг), которые принимают во время или после еды. Дозы (с двухлетнего возраста) — 14 мг/кг два раза в сутки с ритонавиром 6 мг/кг два раза в сутки или 375 мг/м² два раза в сутки с ритонавиром 150 мг/м² два раза в сутки. У взрослых препарат вызывает значимые проявления гепатотоксичности. Типранавир вступает в лекарственные взаимодействия с абакавиром и зидовудином, что приводит к снижению уровней типранавира.

Дарунавир (DRV, ТМС114, Презиста®) выпускается в капсулах по 300 мг, 400 мг и 600 мг. Которые принимают во время или после еды. Разрабатывается жидкая форма препарата для приема внутрь. Дозы для детей: 375 мг дарунавира два раза в сутки + 50 мг ритонавира два раза в сутки (>6 лет, при массе тела 20–30 кг); 450 мг дарунавира два раза в сутки + 60 мг ритонавира два раза в сутки (при массе тела 30–40 кг); 600 мг дарунавира два раза в сутки + 100 мг ритонавира два раза в сутки (при массе тела >40 кг).

Ингибиторы проникновения и ингибиторы интегразы

Энфувиртид (Т-20, Фузеон®) можно назначать детям старше 6 лет. Препарат вводится подкожно в дозе 2 мг/кг каждые 12 часов. В исследовании у 14 детей побочных эффектов не было, но через 2 года только 6 из 14 детей продолжали получать энфувиртид (Church, 2004). Причинами отмены препарата были отказ от инъекций, местные реакции, недостаточное снижение вирусной нагрузки, тромбоцитопения и отеки. Контролируемые исследования энфувиртида у детей не проводились.

Маравирок (MVC, Селзенгри®) выпускается в таблетках по 150 и 300 мг. У взрослых пациентов доказаны его эффективность и безопасность. Перед применением необходимо определить тропизм вируса. Данных по применению маравирока у детей нет.

Ралтегравир (RAL, Исентресс®) выпускается в таблетках по 400 мг. Данных по применению ралтегравира у детей нет. Однако готовится клиническое исследование.

Лекарственные взаимодействия

Антиретровирусную терапию могут осложнить многочисленные лекарственные взаимодействия с другими препаратами. В особенности — с препаратами для лечения туберкулеза и инфекций, вызванных атипичными микобактериями. Поэтому необходимо тщательное наблюдение и привлечение опытных специалистов.

Наблюдение для оценки эффективности терапии

Не у всех детей удается достичь полного подавления репликации вируса, и нередко в условиях селективного отбора, создаваемых иммунным ответом и неэффективными концентрациями антиретровирусных препаратов, происходит формирование резистентных штаммов вируса. Общепринятого определения неэффективности антиретровирусной терапии у детей не существует. Поэтому четких показаний к замене схемы АРТ не установлено. Сейчас проходит исследование PENPACT 1 результаты которого помогут точнее определить эти показания. В этом исследовании дети рандомизированы в группы для замены схемы лечения при низкой или высокой вирусной нагрузке (>1000 и >30 000 копий/мл соответственно). Критерием неэффективности терапии также может быть снижение количества лимфоцитов CD4, например, снижение абсолютного количества лимфоцитов CD4 не менее чем на треть меньше чем за 6 месяцев. У детей с относительно низким количеством лимфоцитов CD4 (менее 15%) о неэффективности терапии может уже свидетельствовать снижение более чем на 5%. Клинические критерии, например токсичность препаратов, прогрессирование болезни по классификации CDC, повышение восприимчивости к инфекциям, энцефалопатия или задержка физического развития, также могут указывать на неэффективность лечения.

У многих детей благодаря многопрофильному подходу к оказанию помощи удается длительно (>5 лет) сдерживать вирусную нагрузку на фоне приема начальной схемы (схемы первого ряда), и чем дольше продолжается подавление репликации вируса, тем лучше. За последние годы, благодаря появлению новых препаратов для лечения детей, удалось добиться значительных успехов в лечении маленьких пациентов. Самая частая причина неэффективности лечения — недостаточное соблюдение режима терапии, которое можно выявить у 25–30% детей. Оценка степени соблюдения терапии может быть затруднена, поскольку опросники не всегда надежны. Для оценки степени соблюдения режима лечения и более эффективного контроля АРТ также могут использоваться измерение сывороточных концентраций препаратов и определение резистентных свойств вируса (например, повторное выявление дикого штамма вируса).

Изменение схемы лечения

Четких рекомендаций о том, когда и как следует менять АРТ у ВИЧ-инфицированных детей, которые были бы основаны на систематическом сборе данных, нет. Степень подавления вирусной нагрузки, которой можно достичь с помощью второй и третьей схем терапии, зависит от предшествующей схемы терапии и резистентных свойств вируса. Чем дольше и интенсивнее была предшествующая АРТ, тем меньшего снижения вирусной нагрузки можно ожидать. При назначении новой комбинации антиретровирусных препаратов нужно учитывать возраст ребенка, доступность необходимых лекарственных форм (например, для грудных детей необходим раствор для приема внутрь), побочные эффекты и лекарственные взаимодействия с другими препаратами. В настоящее время неясно, можно ли уменьшить проявления дислипидемии и липодистрофии путем замены схемы с ИП на схему с ННИОТ (McComsey, 2003). Результаты рандомизированных и проспективных исследований показали, что у взрослых замена АРТ по результатам тестов на резистентность дает лучшие результаты. Также было проведено небольшое проспективное исследование с участием детей (Englund, 2004). Обычно начальная схема терапии содержит базовую комбинацию из двух НИОТ (например, AZT+3ТС или ABC+3ТС). При замене терапии представляется целесообразным включить в новую схему два других НИОТ и препарат новой группы. Применение схем мега-АРТ, включающих 5 или 6 антиретровирусных препаратов, у детей не изучалось. В отдельных случаях назначение комбинации, включающей

до пяти препаратов, может быть оправдано, если предшествующая терапия разными трехкомпонентными схемами была неэффективной.

Первичная и вторичная профилактика ОИ

Опportunистические инфекции у перинатально инфицированных детей, у которых на фоне АРТ наблюдается восстановление иммунной системы, стали редкостью. Большинство таких детей болеют респираторными и другими инфекциями не чаще здоровых сверстников. У получающих АРТ ВИЧ-инфицированных детей, находящихся в стабильном клиническом состоянии, после вакцинации живой вакциной против вируса varicella-zoster наблюдалось даже формирование специфического иммунного ответа, что служит впечатляющим доказательством успешного восстановления функции иммунной системы (Armenian, 2006). Подавляющему большинству детей, получающих эффективную АРТ, больше не требуется введение в/в иммуноглобулинов и профилактика пневмоцистной пневмонии (Nachman, 2005b).

Однако до сих пор встречаются случаи развития угрожающих жизни инфекций и смертей от ВИЧ-инфекции, если перинатальное заражение ВИЧ не было своевременно распознано или если на фоне АРТ не произошло восстановление иммунной системы. Описание таких инфекций у взрослых приведено в других частях этой книги. Великолепное подробное руководство по лечению опportunистических инфекций у детей размещено на сайте <http://www.cdc.gov/mmwr/>.

Заключение

Во многом ВИЧ-инфекция у детей отличается от ВИЧ-инфекции у взрослых. Растущий организм, особая динамика вирусной нагрузки и незрелость иммунной системы у детей делают ответ на ВИЧ не таким, как у взрослых. Это имеет важное значение для диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у детей. Цель лечения — достичь максимального успеха и избежать при этом отдаленных побочных эффектов. Для достижения стабильного успеха в лечении ВИЧ-инфекции у детей нужны:

- многопрофильный подход;
- стандартизованные протоколы лечения;
- участие в многоцентровых исследованиях;
- разработка новых препаратов и тактики лечения детей.

В развитых странах клиническая картина ВИЧ-инфекции у детей изменилась: смертельное заболевание перешло в категорию хронических и поддающихся лечению инфекций. В развивающихся странах картина совсем другая: большинство детей не имеют возможности получать АРТ (Prendergast, 2007). По данным ВОЗ от ВИЧ-инфекции и ее осложнений в 2006 году умерли 380 000 детей. И это при том, что заболевание поддается лечению и, что еще более важно — его можно предотвратить.

Литература

- Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. HAART started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS* 2004;18:237-45. <http://amedeo.com/lit.php?id=15075541>
- Bekker V, Westerlaken GH, Scherpbier H, et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS* 2006; 20: 2321-2329. <http://amedeo.com/lit.php?id=17117018>
- Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, et al. Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005, 10: 239-46. <http://amedeo.com/lit.php?id=15865218>
- Bitnun A, Sochett E, Dick PT, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive HIV-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:168-74. <http://amedeo.com/lit.php?id=15483082>
- Bologna R, Rugina S, Cahn P, et al. Safety and efficacy of darunavir co-administered with low-dose ritonavir in treatment-experienced children and adolescents at week 24. Abstract LB78, 15th CROI 2008, Boston.
- Brambilla P, Bricalli D, Sala N, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15:2415-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=11740192>
- Burri M, Wiltshire H, Kahler C, Wouters G, Rudin C. Oral valganciclovir in children: single dose pharmacokinetics in a six-year-old girl. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:263-6 <http://amedeo.com/lit.php?id=15014306>
- Chadwick EG, Capparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of LPV/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS* 2008;22:249-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18097227>
- Choe BH, Lee JH, Jang YC et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:92-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=17204960>
- Church JA, Hughes M, Chen J, et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:713-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=15295220>
- Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9:F7-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=8527070>
- Dunn D; HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362:1605-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=14630440>
- Englund JA, Raskino C, Vavro C, et al. Mutations linked to drug resistance, HIV type 1 biologic phenotype and their association with disease progression in children receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:15-22. <http://amedeo.com/lit.php?id=14743040>
- Fraaij PL, Neubert J, Bergshoeff AS, et al. Safety and efficacy of a NRTI-sparing HAART regimen of efavirenz and LPV/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther* 2004; 9:297-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=15134193>
- Galli L, de Martino M, Tovo PA, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. Italian Register for HIV Infection in Children. *AIDS* 1995; 9:455-61. <http://amedeo.com/lit.php?id=7639970>
- Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics* 2006; 118. <http://amedeo.com/lit.php?id=16923923>
- Ghaffari G, Passalacqua DJ, Caicedo JL, et al. Two-year clinical and immune outcomes in HIV-infected children who reconstitute CD4 T cells without control of viral replication after combination antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2004, 114:604-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=5492356>
- Gibb DM, Duong T, Leclézio VA, et al. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of HAART in children with HIV type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:446-50. <http://amedeo.com/lit.php?id=15131469>
- Grosch-Wörner I, Schäfer A, Obladen M, et al. An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14:2903-11. <http://amedeo.com/lit.php?id=11153672>
- Hazra R, Balis FM, Tullio AN, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:124-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=1469352>
- Kovacs A, Montepiedra G, Carey V, et al. Immune reconstitution after receipt of HAART in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis* 2005, 192:296-302. <http://amedeo.com/lit.php?id=15962224>
- Lainka E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. Marked dyslipidemia in HIV-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2002;110:e56. <http://amedeo.com/lit.php?id=12415062>
- Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007;356:135-47. <http://amedeo.com/lit.php?id=17215531>
- McKinney RE Jr, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naive children and adolescents. *Pediatrics* 2007;120: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17646352>
- Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, et al.; PACTG 356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med* 2004;350:2471-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=15190139>
- McCormey G, Bhumra N, Ma JF, et al. Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003;111:e275-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=12612284>
- Menson EN, Walker AS, Sharland M, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005: cohort study. *BMJ* 2006; 332: 1183-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=16709991>
- Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-14):1-92. <http://amedeo.com/lit.php?id=1557752>
- Mora S, Zamproni I, Beccio S, et al. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:24-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=4715822>
- Nachman SA, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:492-8. <http://amedeo.com/lit.php?id=11579244>
- Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, et al. Growth of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24:352-7. <http://amedeo.com/lit.php?id=15818296>
- Nachman S, Gona P, Dankner W, et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. *Pediatrics* 2005, 115:e488-94. <http://amedeo.com/lit.php?id=15772172>

- Nastouli E, Atkins M, Seery P, Hamadache D, Muir D, Lyall H. False-positive HIV antibody results with ultrasensitive serological assays in uninfected infants born to mothers with HIV. *AIDS* 2007; 21:1222-3. <http://amedeo.com/lit.php?id=17502739>
- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nevirapine in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002; 359:733-40. <http://amedeo.com/lit.php?id=11888583>
- Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. *J Virol* 2004;78:968-79. <http://amedeo.com/lit.php?id=14694128>
- Prendergast A, Tudor-Williams G, Jeena P, Burchett S, Goulder P. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. *Lancet* 2007;370:68-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=17617274>
- Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2008;152:582-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18346519>
- Resino S, Galan I, Perez A, et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pre-treated HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005, 21:398-406. <http://amedeo.com/lit.php?id=15929702>
- Rudin C, Burri M, Shen Y, Rode R, Nadal D. Long-Term Safety and Effectiveness of Ritonavir, Nelfinavir, and LPV/ritonavir in Antiretroviral-Experienced HIV-Infected Children. *Pediatr Infect Dis J* 2008. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18382386>
- Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated HIV type 1-infected children. The CNA3006 Study Team. *Pediatrics* 2001, 107:E4. <http://amedeo.com/lit.php?id=11134468>
- Saez-Llorens X, Violari A, Ndiweni D, et al. Long-term safety and efficacy results of once-daily emtricitabine-based highly active antiretroviral therapy regimens in human immunodeficiency virus-infected pediatric subjects. *Pediatrics* 2008;121. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=18332076>
- Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of LPV/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22:216-24. <http://amedeo.com/lit.php?id=12634581>
- Urschel S, Ramos J, Mellado M, et al; the European PCP-withdrawal Study Group. Withdrawal of *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis in HIV-infected children under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005, 19:2103-2108. <http://amedeo.com/lit.php?id=16284459>
- Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 2002; 109:e61. <http://amedeo.com/lit.php?id=11927734>
- van Rossum AM, Fraaij PL, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:93-102 <http://amedeo.com/lit.php?id=11901656>
- Verweel G, Sharland M, Lyall H, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS* 2003, 17:1639-47. <http://amedeo.com/lit.php?id=12853746>
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA; CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2233-44. PMID: 19020325
- Wang LH, Wiznia AA, Rathore MH, et al. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of emtricitabine in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:183-91. <http://amedeo.com/lit.php?id=4693538>
- Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children, National Pediatric and Family Resource Center (NPHRC), Health Resources and Services Administration (HRSA) and National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, March 2005, <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>

ЧАСТЬ 5
ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ

18. ВИЧ-инфекция и гепатиты В и С

Ян-Кристиан Васмут и Юрген Рокштро

1. Сопутствующий гепатит С

Эпидемиология и передача инфекции

Сочетание ВИЧ-инфекции с гепатитом С встречается часто, что объясняется общими путями передачи инфекции (парентеральный, половой, вертикальный). В США насчитывается 240 000 таких больных, что составляет 30% от общего количества ВИЧ-инфицированных.

В некоторых европейских странах частота сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС еще выше. Так, в Испании по меньшей мере 50% из 130 000 ВИЧ-инфицированных инфицированы также вирусом гепатита С, что объясняется высокой долей потребителей инъекционных наркотиков среди ВИЧ-инфицированных. По меньшей мере у 90% пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС в крови обнаруживается РНК вируса гепатита С (признак хронического гепатита С).

В связи с тем, что при заражении через кровь вероятность заразиться вирусом гепатита С в 10 раз выше, чем вероятность заразиться ВИЧ, риск сочетанной инфекции особенно высок у пациентов, которым переливают кровь и ее компоненты, а также у потребителей инъекционных наркотиков. Вероятность заражения при уколе иглой, загрязненной кровью больного гепатитом С, составляет менее 2%, в то время как при уколе иглой, инфицированной ВИЧ, вероятность заражения только 0,3%.

С другой стороны, заражение вирусом гепатита С половым путем происходит значительно реже, чем заражение вирусом гепатита В и ВИЧ (риск заражения при гетеросексуальном контакте составляет <1%). Тем не менее, наблюдались кластерные вспышки случаев острого гепатита С среди ВИЧ-инфицированных гомосексуальных мужчин в Амстердаме, Берлине, Лондоне и Париже, что явно свидетельствует о возможности передачи вируса гепатита С половым путем. Риск заражения, по-видимому, тем выше, чем больше половых партнеров и чем более вероятно повреждение слизистых при практикующей технике секса (Vogel, 2005). В целом примерно 4–8% ВИЧ-инфицированных МСМ инфицированы также вирусом гепатита С.

Перинатальная передача вируса гепатита С при отсутствии иммунодефицита происходит редко (менее чем в 1% случаев). Риск инфицирования плода тем выше, чем более выражен иммунодефицит у ВИЧ-инфицированной матери, и достигает 20%. С другой стороны, при проведении эффективной АРТ повышения риска передачи вируса гепатита С от ВИЧ-инфицированной матери ребенку не отмечается (<3% при условии выполнения кесарева сечения) (Pembrey, 2005).

Клиническое течение и патогенез

Течение гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции

Течение сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС зависит от тяжести иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Усугубление иммунодефицита ускоряет прогрессирование гепатита С. По оценкам, длительность латентного периода течения гепатита С до появления признаков печеночной недостаточности или печеночноклеточного рака у пациентов с сочетанной инфекцией составляет 10–20 лет, в то время как у пациентов, инфицированных только вирусом гепатита С, он составляет 30–40 лет. Появление более эффективных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции привело к увеличению продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных, которые стали доживать до срока развития печеночной недостаточности, вызываемой вирусом гепатита С. В некоторых лечебных учреждениях печеночная недостаточность стала самой частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных. Однако вирус гепатита С не оказывает существенного влияния на течение ВИЧ-инфекции (Rockstroh, 2005).

Антиретровирусная терапия может способствовать улучшению неблагоприятного течения гепатита С и отдалить появление симптомов печеночной недостаточности. Это в особенности касается пациентов, у которых был достигнут хороший иммунологический ответ на АРТ.

С другой стороны, на фоне гепатита С гепатотоксическое действие некоторых антиретровирусных препаратов может быть более выраженным. До 10% пациентов вынуждены прекращать прием АРТ из-за тяжелой гепатотоксичности. Риск лекарственного поражения печени в особенности велик при приеме так называемых «d-нуклеозидов» (ddI - диданозина, ddC — зальцитабина, d4T — ставудина). Эти препараты противопоказаны пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС. Невирапин и типранавир следует применять с осторожностью.

У некоторых пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС после начала АРТ отмечается временное повышение активности печеночных трансаминаз в крови. Этот эффект, скорее всего, обусловлен усилением воспалительного процесса в печени на фоне восстановления иммунной системы. Однако дальнейшее наблюдение за больными свидетельствует о благоприятных изменениях в течении гепатита С на фоне АРТ. У всех пациентов с сочетанной инфекцией необходимо тщательно проверять наличие показаний к началу АРТ в соответствии с действующими рекомендациями.

Диагностика

Диагностика гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции проводится так же, как у не инфицированных ВИЧ больных (см. таблицу 18.1.1). Выявление антител к вирусу гепатита С свидетельствует об инфицировании в прошлом, но не позволяет отличить выздоровевшего человека от больного хроническим гепатитом С. Диагноз хронического гепатита С устанавливают при обнаружении вирусемии, то есть наличия в крови РНК вируса гепатита С. Необходимо помнить, что у ВИЧ-инфицированных вследствие угнетения иммунитета антитела к вирусу гепатита С могут исчезнуть, хотя сегодня этот феномен встречается редко, возможно, из-за повышения чувствительности применяющихся тест-систем. Поэтому даже при отсутствии антител к ВГС при выраженном иммунодефиците (в том числе вызванном химиотерапией) или при подозрении на хронический гепатит С целесообразно определять уровень РНК вируса гепатита С в крови (вирусную нагрузку). Определять вирусную нагрузку ВГС следует также при подозрении на острый (первичный) гепатит С, поскольку антитела к ВГС у таких больных в концентрации выше порога определения появляются только через 1–5 месяцев после заражения.

У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС уровень РНК вируса гепатита С в крови значительно выше, чем у не инфицированных ВИЧ пациентов (примерно на 1 lg, т. е. в 10 раз). Исходя из накопленных данных, уровень вирусемии ВГС не имеет прогностической ценности в отношении течения гепатита С. Однако данные когортного исследования EuroSIDA указывают на возможность корреляции между уровнем вирусемии и клиническими исходами (конечными точками исследования), в том числе частотой смерти от печеночной недостаточности (Rockstroh, 2009). Регулярно измерять концентрацию РНК ВГС в крови всем пациентам нет необходимости. Однако следует помнить, что у некоторых пациентов на фоне прогрессирования иммунодефицита уровень РНК ВГС опускается ниже порога определения, а при восстановлении иммунной системы на фоне АРТ развивается обострение гепатита С с клинической симптоматикой (Kim, 2006). Поэтому представляется целесообразным регулярно проверять вирусную нагрузку ВГС после начала АРТ.

По уровню вирусемии ВГС возможно предсказать ответ на лечение гепатита С: если концентрация РНК ВГС не превышает 400 000–500 000 МЕ/мл, то вероятность устойчивого вирусологического ответа (УВО) существенно выше, чем при вирусной нагрузке >400 000 МЕ/мл (400 000 МЕ/мл соответствует приблизительно 1 миллиону копий/мл; переводной коэффициент в зависимости от методики может составлять от 1 до 5).

Для выбора тактики лечения гепатита С необходимо определить генотип вируса. На сегодняшний день известны шесть генотипов вируса гепатита С (каждый с множеством подтипов). Установлены существенные географические различия в распространении разных генотипов. Так, генотипы 1 и 3 встречаются в основном в Европе, в то время как генотипы 4 и 5 обнаруживаются в Африке, а генотип 6 — в Азии. Генотипирование имеет прогностическое значение. Например, при гепатите С, вызванном генотипами 2 или 3, лечение интерфероном особенно эффективно. У одного и того же больного могут обнаруживаться несколько генотипов вируса гепатита С.

Для определения показаний к лечению гепатита С очень важно оценить степень выраженности фиброза ткани печени. Среди нескольких применяющихся неинвазивных методов наибольшего внимания заслуживает аппарат «Фиброскан®». Это устройство измеряет жесткость ткани печени, которая напрямую коррелирует со степенью выраженности фиброза. В основе работы аппарата лежит метод кратковременной эластометрии. Роль биопсии печени была пересмотрена: согласно действующим консенсусным рекомендациям, в случаях невозможности выполнения биопсии печени лечение проводят при принадлежности возбудителя к генотипу 2 или 3, а также к генотипу 1 при условии низкой вирусной нагрузки. Если в биоптате печени не обнаружен выраженный фиброз, немедленное лечение обычно не требуется независимо от генотипа вируса.

Для оценки выраженности фиброза печени существует несколько гистологических классификаций. В Европе наиболее часто применяется шкала гистологических изменений METAVIR. По шкале METAVIR выделяется 5 стадий фиброза (F0 = фиброз отсутствует, F1 = портальный фиброз без перегородок (септ), F2 = небольшие перегородки (септы), F3 = выраженные перегородки (септы) без цирроза, F4 = цирроз). Активность гепатита оценивается по интенсивности некротически-воспалительных изменений (A0 = нет активности, A1 = минимальная активность, A2 = умеренная активность, A3 = выраженная активность). Лечение рекомендуется проводить при гистологических изменениях, соответствующих F2–F4; его можно отложить при гистологических изменениях, соответствующих F0–F1 (см. ниже).

Разработано несколько тестов косвенной оценки выраженности фиброза печени по сывороточным маркерам. К ним относятся APRI, FIB-4, гиалуроновая кислота, Fibrometer, Fibrotect, Forns и др. Установлено, что более сложные тесты (например, Fibrometer, Fibrotect) дают более точную оценку степени выраженности фиброза печени, чем простые биохимические тесты (например, APRI, FIB-4 и Forns). Однако роль этих тестов в повседневной клинической работе разных специалистов неясна.

Если на основании клинической картины возникает подозрение о наличии внепеченочного поражения (васкулита, гломерулонефрита, системной криоглобулинемии), могут потребоваться дополнительные исследования, например, биопсия кожи, анализ мочи, биопсия почки, анализ крови на криоглобулины.

Единых рекомендаций в отношении исследования крови на аутоантитела для исключения аутоиммунных заболеваний нет. Кроме того, интерпретировать результаты этих исследований достаточно трудно. Примерно у 60% больных гепатитом С в крови обнаруживают аутоантитела, в частности, антиядерные (ANA), ревматоидный фактор (RF), антитела к кардиолипину, к гладким мышцам (SMA), к микросомальным антигенам печени и почек (анти-LKM1). Наличие этих антител рассматривают как сопутствующий гепатиту С аутоиммунный феномен, который не имеет клинического значения. Если на фоне терапии интерфероном титры этих антител нарастают (или они появляются впервые), необходимости в отмене препарата обычно не возникает. Таким образом, целесообразность анализа крови на аутоантитела сомнительна. Тем не менее, перед назначением интерферона для исключения аутоиммунного гепатита необходимо определить титры антиядерных антител (ANA), антител к гладким мышцам (SMA), антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) и антител к микросомальным антигенам печени и почек (анти-LKM1). В случае положительного результата необходимо тщательно следить за показателями функции печени во время лечения интерфероном; ухудшение функции печени указывает на активное течение аутоиммунного гепатита. В этом случае интерферон отменяют. Вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии в каждом случае решается индивидуально.

Всем пациентам перед назначением интерферона следует определять уровень тиреотропного гормона (ТТГ) для исключения болезни щитовидной железы. При нормальной функции щитовидной железы достаточно проверять ТТГ один раз в три месяца. Перед началом интерферонотерапии при гипотиреозе рекомендуется начинать заместительную терапию левотироксином, а в случае гипертиреоза назначают тиреостатические средства. После медикаментозной коррекции функции щитовидной железы начинают лечение интерфероном под контролем уровня

ТТГ в крови (каждые 4 недели). Функция щитовидной железы на фоне терапии интерфероном нарушается примерно у 5% больных; обычно это происходит в первые три месяца лечения. При развитии гипотиреоза терапию интерфероном можно продолжить, назначив заместительную терапию левотироксином. При появлении первых признаков гипертиреоза большинство специалистов интерферон отменяют, хотя в некоторых случаях лечение можно было бы продолжить. После отмены интерферона у большинства пациентов функция щитовидной железы нормализуется. В некоторых случаях после отмены интерферона нарушение функции щитовидной железы сохраняется. Тактика лечения в таких случаях определяется индивидуально.

Антитиреоидные антитела, в частности, аутоантитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО), тиреоглобулину и рецептору ТТГ, выявляются перед началом интерферонотерапии у $\leq 12\%$ больных гепатитом С. У этих больных риск нарушения функции щитовидной железы на фоне лечения интерфероном существенно выше. По возможности анализ на антитиреоидные антитела перед началом лечения интерфероном следует проводить всем больным. Если же такой возможности нет, нужно обследовать на антитиреоидные антитела хотя бы тех пациентов, у которых был обнаружен патологический уровень ТТГ в крови. Знание исходных уровней антител в крови необходимо для последующей оценки изменений уровней антител в динамике на фоне интерферонотерапии.

Если лечение откладывается, необходимо каждые 6–12 месяцев проводить скрининговое обследование на печеночноклеточный рак, включающее определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) и ультразвуковое исследование печени. Особое внимание требуется пациентам с фиброзными изменениями в ткани печени, соответствующими стадиям F3–F4. Поскольку у ВИЧ-инфицированных гепатит С прогрессирует быстрее, и у 10–30% пациентов рак печени развивается еще до наступления стадии цирроза, регулярные скрининговые обследования целесообразно проводить также пациентам с менее выраженными изменениями ткани печени. Некоторые специалисты рекомендуют проводить скрининговые обследования чаще, однако в большинстве случаев это неосуществимо.

Таблица 18.1.1. Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов по поводу сочетанной инфекции вирусом гепатита С (Rockstroh, 2008)

Диагностика гепатита С
Антитела к ВГС (выявляются через 1–5 месяцев после инфицирования, иногда могут исчезать при иммунодефиците).
Уровень РНК ВГС (не является прогностическим фактором в отношении прогрессирования инфекции; можно оценить вероятность ответа на лечение; см. выше).
Оценка состояния печени
Оценка степени выраженности фиброза (например, «Фиброскан», биопсия печени, сывороточные маркеры).
Оценка белково-синтетической функции печени (в том числе параметры свертываемости крови, уровни общего белка и альбумина, активность холинэстеразы).
Ультразвуковое исследование печени и АФП каждые 6 месяцев при наличии цирроза печени. Гастроскопия после выявления цирроза печени и затем каждые 1–2 года.
Перед началом лечения
Определение генотипа ВГС и уровня РНК ВГС в крови.
Анализ на аутоантитела (антиядерные антитела (ANA), антитела к гладким мышцам (SMA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) и антитела к микросомальным антигенам печени и почек (анти LKM1)).
ТТГ, антитиреоидные антитела при необходимости.
Во время лечения
Полный клинический анализ крови (с лейкоцитарной формулой) и определение активности ферментов печени — каждые 2–4 недели.
Уровень РНК ВГС — через 4 недели лечения (для оценки раннего вирусологического ответа), затем через 12, 24 и 48 недель лечения (72 недели при длительном лечении), а также через 24 недели после окончания лечения.
Количество лимфоцитов CD4 — каждые 12 недель.
ТТГ — каждые 12 недель.

Лечение

Наиболее важные аргументы, указывающие на необходимость лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных: неблагоприятное течение гепатита С при наличии ВИЧ-инфекции, повышение смертности от заболеваний печени, повышение риска гепатотоксического действия лекарственных препаратов. Кроме того, успешное излечение от гепатита С увеличивает ожидаемую продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного.

Цель лечения — добиться полного исчезновения из крови РНК вируса гепатита С. Если РНК вируса гепатита С отсутствует в крови через шесть месяцев после завершения лечения, говорят о достижении *стойкой ремиссии (устойчивого вирусологического ответа, УВО)*.

Исчезновение РНК вируса гепатита С из крови к моменту завершения лечения называют *ремиссией по окончании лечения (первичной ремиссией)*. Если лечение сопровождается нормализацией активности печеночных трансаминаз в крови, говорят о *биохимической ремиссии*. Однако зависимости между биохимической ремиссией и дальнейшим клиническим течением гепатита С нет, поэтому биохимические показатели в качестве критерия эффективности лечения в настоящее время не используются. Если к концу лечения РНК ВГС в крови сохраняется, говорят о *неэффективности лечения*.

В дальнейшем под ответом на лечение будет подразумеваться только достижение устойчивого вирусологического ответа, поскольку только в этом случае возможно обратное развитие фиброза и внепеченочных проявлений и исключается дальнейшая передача инфекции.

Повторное появление в крови РНК вируса гепатита С, которая не выявлялась в течение некоторого времени после лечения, свидетельствует о *рецидиве* гепатита С. Вероятность рецидива особенно высока в течение первых месяцев после завершения терапии, затем она постепенно уменьшается. Поэтому об эффективности лечения судят по результатам обследования, проведенного через шесть месяцев после окончания терапии. В некоторых случаях рецидив может наступить и в более поздние сроки, иногда даже через несколько лет. Поэтому даже после успешного лечения необходимо длительное наблюдение, включающее определение активности трансаминаз в крови, а при подозрении на рецидив — определение РНК вируса гепатита С.

Лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных и не инфицированных ВИЧ проводится одинаково. Стандартная схема лечения гепатита С включает пегилированный интерферон и рибавирин. Ответ на терапию достигается примерно у 50% пациентов (Torriani, 2004; Nucez, 2006). Инфекции, вызванные генотипами 2 и 3, лучше поддаются лечению (ответ на терапию достигается примерно у 80% пациентов), чем инфекции, вызванные генотипами 1 и 4 (ответ на терапию достигается примерно у 40% пациентов). Стандартная продолжительность курса лечения составляет 48 недель. У пациентов с гепатитом С, вызванным генотипами 1 и 4, курс лечения можно продлить, если вирусологический ответ запаздывает (Nucez, 2006). Если через 4 недели вирусная нагрузка перестает определяться, возможно укорочение курса терапии (по крайней мере при принадлежности возбудителя к генотипу 2 или 3). Пациентам с циррозом печени, имеющим противопоказания к интерферонотерапии, возможно проведение пересадки печени.

Опасения, что назначение интерферона может неблагоприятно сказаться на течении ВИЧ-инфекции, до сих пор не подтвердились. Более того, благодаря своему противовирусному действию интерферон способствует уменьшению концентрации РНК ВИЧ в крови у большинства больных. Абсолютное количество лимфоцитов CD4 может несколько уменьшиться вследствие временной лейкопении, но процентная доля обычно растет. Ни в одном исследовании, посвященном интерферонотерапии гепатита С у ВИЧ-инфицированных, существенного отрицательного влияния этого препарата на течение ВИЧ-инфекции не отмечалось (Soriano, 2007).

Для больных с резистентным к интерферонотерапии гепатитом С и для больных с рецидивами гепатита С после достижения первичной ремиссии эффективной терапии пока нет. Пациентам, которые раньше получали монотерапию интерфероном, можно назначить пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином. Стандартных рекомендаций на случай неэффективности пегилированного интерферона нет. Можно провести повторный курс лечения пегилированным интерфероном (в большей степени показан пациентам, которые недостаточно соблюдали

режим лечения во время первого курса терапии из-за побочных эффектов). Кроме того, сообщалось об отдельных случаях успешного применения трехкомпонентной схемы терапии, включающей пегилированный интерферон, рибавирин и амантадин (100 мг 2 раза в сутки), хотя достоверных статистических данных по этому методу терапии пока не получено. Сейчас проводятся исследования эффективности и безопасности ингибиторов протеазы ВГС и ингибиторов полимераз ВГС для лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных. Ожидается, что первые препараты (боцепревер, телапревер) будут одобрены для применения в 2010–2011 гг. для лечения моноинфекции гепатитом С, а также откроют новые возможности для лечения пациентов с сочетанной инфекцией.

Практические рекомендации по лечению гепатита С у ВИЧ-инфицированных

Далее приводятся рекомендации по лечению гепатита С у ВИЧ-инфицированных, собранные из разных источников.

Показания и противопоказания

Поскольку на фоне ВИЧ-инфекции течение гепатита С отличается более быстрым прогрессированием, а также поскольку на фоне гепатита С возрастает риск гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов, **у каждого больного** с сочетанной инфекцией необходимо проверять наличие показаний к лечению гепатита С.

Лечение гепатита С показано в особенности пациентам, у которых в биоптате печени были обнаружены фиброзные изменения, соответствующие стадиям F2–F4. Внепеченочные проявления гепатита С (васкулит, гломерулонефрит, криоглобулинемия) также служат показаниями к терапии.

Прогностические факторы, указывающие на высокую вероятность эффективности терапии:

- РНК ВГС <400 000–500 000 МЕ/мл (+ генотип 1)
- Принадлежность возбудителя к генотипу 2 или 3
- Возраст <50 лет
- Низкая степень выраженности фиброза печени по данным гистологического исследования
- Нормальная активность γ -глутамилтрансферазы
- Стабильное течение ВИЧ-инфекции

Кроме того, следует оценить противопоказания к терапии гепатита С:

- Декомпенсированное течение цирроза печени или декомпенсация цирроза печени в анамнезе (но не компенсированное течение цирроза, т. е. класс А по шкале Чайлда-Пью!)
- Лейкопения (<1500 мкл⁻¹)
- Тромбоцитопения (<50 000 мкл⁻¹)
- Анемия (гемоглобин <100 г/л)
- Тяжелая дисфункция щитовидной железы, не компенсированная медикаментозно
- Количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ (относительное противопоказание, см. ниже)
- Тяжелое психическое заболевание, активное употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем
- Симптоматическое заболевание сердца
- Активное течение оппортунистической инфекции
- АРТ с ddI (AZT и d4T также крайне нежелательны)
- На фоне приема абакавира, возможно, снижается вероятность ответа на лечение

Заместительная терапия метадонотом или поламидонотом **не является** противопоказанием к лечению гепатита С, если возможно тщательное медицинское наблюдение за состоянием больного в течение всего курса лечения. Тем не менее, больные наркоманией и алкоголизмом должны перед началом лечения интерфероном пройти курс детоксификации в наркологической клинике.

Сроки начала лечения гепатита С и АРТ

При принятии решения о возможности начала лечения гепатита С необходимо принимать во внимание состояние иммунной системы пациента и состав текущей схемы антиретровирусной терапии (см. таблицу 18.1.2).

За несколько недель до планируемого начала терапии гепатита С следует внести необходимые коррективы в схему АРТ. На фоне терапии гепатита С противопоказан диданозин: он может вызвать панкреатит, оказывает токсическое действие на митохондрии и способствует декомпенсации цирроза печени. Кроме того, крайне желательно убрать из схемы терапии зидовудин и ставудин, чтобы не допустить усиления токсических эффектов (АЗТ: анемия и лейкопения; d4Т: токсическое повреждение митохондрий).

Применение абакавира, возможно, снижает вероятность ответа на терапию, хотя причины этого феномена неизвестны. Замена схемы АРТ не должна приводить к снижению эффективности антиретровирусной терапии. Лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных можно начинать только на фоне стабильного течения ВИЧ-инфекции (т. е. при условии полного подавления репликации вируса и устранения побочных эффектов АРТ).

Таблица 18.1.2. Тактика проведения АРТ и лечения гепатита С

Больные, не получающие АРТ	
Если позволяет состояние больного, сначала проводят лечение гепатита С и лишь затем назначают АРТ. Такой подход диктуется тем, что на фоне гепатита сильнее проявляется гепатотоксический эффект антиретровирусных препаратов. Кроме того, гепатит С препятствует восстановлению иммунной системы на фоне АРТ. И, наконец, при последовательном лечении устраняется риск лекарственных взаимодействий и улучшается соблюдение больными режима приема препаратов.	
CD4 >350 мкл ⁻¹ (РНК ВИЧ <50 000 копий/мл)	Лечение гепатита С можно начинать без опасений. Пока нет ответа на вопрос, является ли высокая вирусная нагрузка ВИЧ (>50 000 копий/мл) показанием к назначению АРТ до начала терапии гепатита С.
CD4 200–350 мкл ⁻¹	Если вирусная нагрузка ВИЧ не превышает 5000 копий/мл, то лечение гепатита С может быть успешным. Если вирусная нагрузка превышает это значение, показано назначение АРТ.
CD4 <200 мкл ⁻¹	Относительное противопоказание к лечению гепатита С. Таким больным сначала назначают АРТ. После адекватного восстановления количества лимфоцитов CD4 снова решают вопрос о возможности проведения терапии интерфероном.
Больные, получающие АРТ	
Уровень РНК ВИЧ должен быть меньше порога определения (<50 копий/мл). Если вирусная нагрузка выше порога определения, необходимо сначала оптимизировать схему АРТ.	
CD4 >350 мкл ⁻¹	Можно начать лечение гепатита С.
CD4 200–350 мкл ⁻¹	Решение о лечении гепатита С принимается индивидуально (с учетом тяжести гепатита, генотипа вируса гепатита С, особенностей течения ВИЧ-инфекции).
CD4 <200 мкл ⁻¹	Относительное противопоказание к лечению гепатита С. Врач должен оценить оправданность риска попытки лечения интерфероном (учитывая возможную неэффективность интерферона и опасность дальнейшего снижения количества лимфоцитов CD4).

Тактика ведения пациента во время лечения гепатита С

Стандартный курс лечения гепатита С — пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином в течение 48 недель. Необходимо корректировать продолжительность курса лечения в зависимости от генотипа вируса и динамики снижения вирусной нагрузки ВГС на фоне лечения (Soriano, 2007; Rockstroh, 2008).

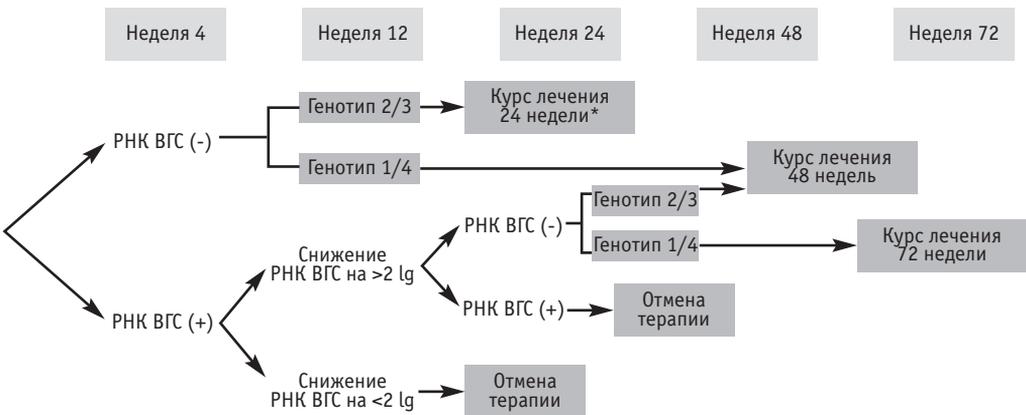
В настоящее время выпускаются два препарата пегилированного интерферона: ПегИнtron® и Пегасис®. ПегИнtron® вводят подкожно в дозе 1,5 мкг на 1 кг массы тела. Пегасис® вводят подкожно в дозе 180 мкг. Оба препарата назначают 1 раз в неделю. Препараты должны храниться в холодильнике.

Доза рибавирина зависит от веса тела пациента: пациентам с массой тела менее 75 кг препарат назначают в дозе 1000 мг/сут; пациентам с массой тела более 75 кг — в дозе 1200 мг/сут. Доза не зависит от генотипа вируса. Рибавирин одобрен к применению в режиме приема 2 раза в сутки. Однако из-за длительного периода полувыведения возможен прием один раз в сутки. Приемлемость такого режима приема рибавирина изучалась в нескольких клинических исследованиях. Пациентов следует предупреждать о том, что и интерферон, и рибавирин обладают тератогенными свойствами. Поэтому крайне важно пользоваться надежными средствами контрацепции в течение всего периода лечения и еще в течение не менее 6 месяцев после завершения курса лечения.

В процессе лечения необходимо наблюдать за состоянием больных. Вначале больных осматривают каждые 2 недели, в дальнейшем — не реже одного раза в 4 недели. Лабораторный контроль включает (см. таблицу 18.1.1):

- клинический анализ крови и определение активности трансаминаз каждые 2–4 недели;
- определение показателей функции щитовидной железы каждые 12 недель (или чаще, если до начала лечения функция щитовидной железы была нарушена);
- определение иммунного статуса каждые 12 недель;
- определение уровня лактата каждые 4 недели у больных, принимающих ставудин;
- определение концентрации РНК ВГС — наиболее важного показателя, позволяющего судить об эффективности лечения гепатита. Ее определяют через 4, 12 и 24 недели для определения оптимальной продолжительности курса лечения.

Продолжительность лечения зависит от динамики вирусной нагрузки. При раннем вирусологическом ответе (РНК ВГС становится отрицательной через 4 недели) курс лечения может быть укорочен при условии принадлежности возбудителя к генотипу 2 или 3 (в сочетании с исходно низкой вирусной нагрузкой ВГС и низкой степенью выраженности фиброзных изменений в печени). Если через 12 недель уровень РНК ВГС снижается менее чем на 2 lg (менее чем в 100 раз), лечение прекращают независимо от генотипа возбудителя, поскольку в этом случае ответ на терапию крайне маловероятен («правило отмены терапии при снижении <2 lg»).



* У пациентов с исходно низкой вирусной нагрузкой и минимальной степенью выраженности фиброза ткани печени

Рис. 18.1.1. Алгоритм лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных (Rockstroh, 2008; с изменениями)

Лечение побочных эффектов

Устранение побочных эффектов зачастую имеет решающее значение для успешного результата лечения (см. таблицу 18.1.2). Большая частота случаев досрочного прекращения лечения в прошлом (в ранних клинических исследованиях она достигала 30%), по-видимому, объясняется отсутствием опыта проведения комбинированной терапии. Правильное лечение побочных эффектов существенно повышает вероятность ответа на терапию (примерно на 15%).

Перед началом терапии больным необходимо подробно рассказывать о возможных побочных эффектах терапии гепатита С. Обязательно следует обращать внимание больных на то, что побочные эффекты обратимы и пройдут после завершения лечения. Особенно подробно следует остановиться на трех аспектах, описанных ниже.

Почти у всех пациентов после начала лечения появляются симптомы, похожие на проявления гриппа, или общее недомогание. Поскольку тяжесть симптомов нельзя предугадать, лечение не следует начинать перед важными событиями на работе или в личной жизни пациента (например, лучше начать терапию перед выходными, на которые ничего не запланировано). В первые дни лечения у больного должна быть возможность без промедления обратиться к лечащему врачу. Кроме того, для купирования симптомов назначается парацетамол (доза подбирается индивидуально; доза для однократного приема = 1000 мг). Симптомы обычно уменьшаются в течение первых двух или четырех недель. Поэтому, по возможности, не следует прекращать терапию до окончания первого месяца лечения.

Большинство больных переносят препараты хорошо и продолжают вести привычный образ жизни. Но бывает и так, что на несколько дней утрачивается трудоспособность, особенно на первых порах. В редких случаях побочные эффекты бывают настолько выражены, что пациенты теряют трудоспособность на весь период лечения. Об этом тоже следует заранее предупредить больного.

Рибавирин у $\leq 20\%$ больных вызывает гемолитическую анемию. Это осложнение можно лечить эритропоэтином-альфа. Существуют разные рекомендации по применению этого препарата; стандартная доза составляет приблизительно 100 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю. Однако назначение эритропоэтина в дозе 40 000 МЕ один раз в неделю также существенно уменьшало выраженность вызванной рибавирином анемии (Sulkowski, 2005). При необходимости можно дозу рибавирина уменьшить вдвое (при уровне гемоглобина ниже 100 г/л) или совсем отменить этот препарат (при уровне гемоглобина ниже 85 г/л). Однако уменьшать или отменять рибавирин следует только в случае неэффективности эритропоэтина. Результаты недавних исследований показали, что у пациентов, получавших рибавирин в оптимальной дозе, частота ответа на терапию была выше. Для снижения токсического действия рибавирина на костный мозг рекомендуется назначать фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут.

Препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) уменьшают лейкопению, вызываемую интерфероном. Клинический опыт применения этих препаратов пока небольшой. Однако, учитывая необходимость продолжения введения интерферона в прежней дозе даже при развитии выраженной лейкопении (нейтропения < 500 мкл⁻¹), назначение препаратов Г-КСФ представляется оправданным. Дозы подбираются индивидуально. В большинстве случаев достаточно назначить низкую дозу, поскольку в данной ситуации гемопоэз не нарушается (например, Филграстим 30 млн МЕ один раз в неделю).

Нарушения психики следует оценивать во время каждого медицинского осмотра. Большую пользу могут принести наблюдения членов семьи и друзей. Легкую депрессию на фоне лечения интерфероном следует лечить антидепрессантами с хорошей переносимостью (например, пароксетин 20 мг/сут). В некоторых случаях можно назначить пароксетин для профилактики депрессии. При развитии тяжелой депрессии или при появлении суицидальных мыслей лечение интерфероном немедленно прекращают.

Выраженность часто наблюдаемой потери веса можно уменьшить с помощью правильно подобранной диеты. Важно обеспечить регулярный прием пищи, которая при этом отвечает вку-

совым пристрастиям пациента (например, при стационарном лечении страдающих наркома-нией). Также необходимо пересмотреть схему АРТ; лучше, если она будет включать НИОТ с меньшим риском развития липоатрофии (например, Труваду®).

Таблица 18.1.3. Наиболее важные побочные эффекты лечения гепатита С пегинтерфероном и рибавирином и способы их устранения

Побочные эффекты	Лечение
Связанные с интерфероном	
Гриппоподобные симптомы	Парацетамол
Лейкопения, тромбоцитопения	Снижение дозы интерферона, возможно, Г-КСФ
Нарушения психики	Антидепрессанты, отмена интерферона
Потеря веса	Диета, регулярные приемы пищи
Аутоиммунные	Отмена интерферона
Связанные с рибавирином	
Гемолиз	Фолиевая кислота, эритропозтин, снижение дозы рибавирина

Появление нарушений функции щитовидной железы не всегда служит показанием к отмене терапии (см. выше раздел «Диагностика»). В большинстве случаев сначала развивается гипертиреоз, который при продолжении лечения интерфероном может перейти в гипотиреоз. Большинство клиницистов при выявлении признаков гипертиреоза сразу отменяют терапию. У большинства пациентов дисфункция щитовидной железы проходит после отмены интерферона. Однако при продолжении лечения может развиваться необратимый гипотиреоз, требующий пожизненного приема заместительной гормональной терапии.

Рекомендации по лечению гепатита С постоянно обновляются. Поэтому при необходимости получения дополнительной информации или консультации по поводу ведения сложных случаев следует связываться с ведущими клиниками, занимающимися лечением гепатита С.

Пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС лечить трудно. Поэтому при любой возможности таких больных нужно включать в клинические исследования.

Острый гепатит С

В последнее время наблюдается рост случаев острого гепатита С среди МСМ. Болеют в основном лица, вступающие в половые контакты с высоким риском заражения (например, незащищенный анальный половой акт, применение секс-игрушек, фистинг). Диагноз острого гепатита С устанавливается на основании анамнестических данных, повышенной активности ферментов печени (лучше всего, если есть результаты прошлых анализов, в которых уровни ферментов были в пределах нормы) и обнаружения РНК ВГС в крови. Во многих случаях результат анализа на антитела к ВГС будет отрицательным по причине длительного нарастания концентрации антител до уровня выше порога определения.

Оптимальная тактика лечения острого гепатита С не установлена. По имеющимся данным в случае раннего лечения острого гепатита С частота ответа на терапию составляет около 60% (80% при генотипах 2 и 3), что превышает частоту ответа при лечении хронического гепатита С (Vogel, 2005). С другой стороны, частота спонтанного излечения при остром гепатите С, по-видимому, недооценивается. Поэтому представляется целесообразной следующая тактика: всем пациентам с бессимптомным острым гепатитом С (случайное выявление при очередном обследовании в рамках диспансерного наблюдения) начинать лечение немедленно, а за пациентами с симптоматическим гепатитом (особенно с желтухой) наблюдать в течение 12 недель, поскольку в этом случае возможно спонтанное излечение. Если спонтанного излечения не происходит, мы рекомендуем провести курс лечения в зависимости от генотипа ВГС: при генотипах 2 и 3 назначается 24-недельный курс монотерапии пегинтерфероном, а при генотипах 1 и 4 назначается 48-недельный курс пегинтерфероном и рибавирином. Однако оптимальная

тактика ведения таких больных пока неясна. По возможности, такие пациенты должны получать лечение в рамках проспективных клинических исследований.

Литература

- Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42:615-624.
- Kim AY, zur Wiesch JS, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med* 2006; 3:e492.
- Nuñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007, 23:972-82.
- Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005; 43:515-25.
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192:992-1002.
- Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9:82-88.
- Rockstroh J, Peter L, Soriano V, et al. High hepatitis C viremia is associated with an increased risk for mortality in HIV/HCV-coinfected individuals. Abstract 101, 16th CROI 2009, Montréal.
- Sulkowski MS, Dieterich DT, Bini EJ, et al. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:504-506.
- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007,21:1073-1089.
- Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50.
- Vogel M, Biniek B, Jessen H, et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005; 12:207-211.

2. Сопутствующий гепатит В

Введение

Среди патогенных для человека микроорганизмов вирус гепатита В (ВГВ) — один из самых распространенных во всем мире. До 95% всех ВИЧ-инфицированных заражены также вирусом гепатита В, причем 10–15% из них страдают хроническим гепатитом В. Эти цифры колеблются в зависимости от места жительства ВИЧ-инфицированных и принадлежности их к группам риска. По оценкам, в США насчитывается примерно 100 000 ВИЧ-инфицированных с хроническим гепатитом В. Наиболее часто заражение гепатитом В происходит половым путем. Вероятность передачи вируса гепатита В через кровь выше, чем вероятность передачи ВИЧ: после укола инфицированной иглой заражение гепатитом В происходит в 30% случаев (для вируса гепатита С этот показатель составляет <2%, а для ВИЧ — примерно 0,3%).

Первичная инфекция вирусом гепатита В завершается формированием хронического гепатита В у 2–5% взрослых без иммунодефицита, у ВИЧ-инфицированных это происходит примерно в 5 раз чаще. Причина, по-видимому, кроется в связанном с ВИЧ-инфекцией иммунодефиците, поскольку оказалось, что ни уровень виремии ВГВ, ни его генотип не оказывают существенного влияния на риск перехода первичной инфекции в хроническую форму.

ВИЧ и вирус гепатита В имеют много общего, несмотря на то, что геном последнего представлен кольцевой ДНК. Вирус гепатита В — один из нескольких известных вирусов, которые не относятся к ретровирусам, но тем не менее используют обратную транскрипцию в процессе репликации. Поэтому НИОТ подавляют репликацию вируса гепатита В. Вирус проникает в клетку путем эндоцитоза после связывания с неизвестным рецептором. Вирусная ДНК обнаруживается в ядре клетки вскоре после проникновения в нее вируса. В ядре происходит транскрипция РНК на встроенной в геном клетки вирусной ДНК; этот процесс осуществляется собственными ферментами зараженной клетки.

Первоначально частично двухцепочечная ДНК вируса достраивается до полностью двухцепочечной и превращается в ковалентно-замкнутую кольцевую молекулу, которая служит основой для транскрипции мРНК. Вирус гепатита В реплицируется в основном в гепатоцитах. Вообще говоря, цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) способны полностью устранить ВГВ из организма, либо убивая инфицированные клетки, либо продуцируя противовирусные цитокины, способные «изгнать» вирус гепатита В из живых гепатоцитов. Однако у пациентов с ВИЧ-инфекцией вышеописанный иммунный ответ нарушен.

Диагностика гепатита В на фоне ВИЧ-инфекции проводится так же, как у не инфицированных ВИЧ больных. В таблице 18.2.1 представлена интерпретация результатов серологических исследований. У ВИЧ-инфицированных диагностику гепатита В начинают с определения HBsAg и антител к HBsAg и HBcAg. При выявлении HBsAg проводят исследования на HBeAg, антитела к HBeAg и ДНК вируса гепатита В. Возможность «скрытого» течения гепатита В, при котором вирус «ускользает» от иммунного ответа, спорна. Речь идет о случаях, когда у обследуемого в крови обнаруживают ДНК вируса гепатита В, а HBsAg при этом отсутствует. В ходе исследований последних лет не было найдено доказательств существования такого варианта инфекции, поэтому его распространенность и влияние на течение ВИЧ-инфекции неизвестны.

Больным хроническим гепатитом В в рамках скринингового обследования на печеночноклеточный рак каждые 6–12 месяцев необходимо определять уровень альфа-фетопротейна в крови и выполнять ультразвуковое исследование печени. Такой тактики следует придерживаться независимо от того, имеется у больного цирроз печени или нет, поскольку в 10–30% случаев печеночноклеточный рак развивается без предшествующего цирроза. Пациентов с хроническим гепатитом В необходимо также обследовать на наличие гепатита D.

Таблица 18.2.1. Интерпретация результатов серологических исследований на гепатит В

Интерпретация	HBsAg	Антитела к HBsAg	Антитела к HBcAg	HBeAg	Антитела к HBeAg	ДНК вируса гепатита В
Отсутствие контакта с ВГВ	–	–	–	–	–	–
Острый гепатит В	+	–	+ (IgM)	+	–	+
Перенесенный гепатит В с развитием иммунитета	–	+	+ (IgG)	–	+	–
Хронический гепатит В	+	–	+ (IgG)	+	–	+
Скрытый гепатит В ¹	–	–	+ (IgG)	–	–	+
Инфекция pre-core мутантным штаммом ²	+	–	+ (IgG)	–	+	+
Носительство	+	–	+ (IgG)	–	+	–
Иммунитет после вакцинации	–	+	–	–	–	–

¹ Существование скрытого гепатита В оспаривается (см. текст).

² Мутантные штаммы, у которых блокирована продукция HBeAg

Течение гепатита В на фоне ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция неблагоприятно влияет на течение гепатита В. Смертность от печеночных осложнений у ВИЧ-инфицированных с гепатитом В в 15 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных больных с гепатитом В, при этом она резко возросла с появлением АРТ. Кроме того, ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование гепатита В и повышает риск развития цирроза печени. Однако, несмотря на то, что гепатит В на фоне ВИЧ-инфекции в целом протекает тяжелее, первое время его клиническое течение обычно более благоприятно, несмотря на повышенную репликацию вируса гепатита В. Этот на первый взгляд противоречивый факт объясняется нарушением клеточного иммунитета, что, с одной стороны, способствует повышению репликации возбудителя, а с другой — уменьшает повреждение гепатоцитов иммунными клетками. Поэтому у многих больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ активность печеночных трансаминаз лишь незначительно повышена. Напротив, концентрация ДНК вируса гепатита В в крови, которая отражает интенсивность репликации возбудителя, у таких пациентов выше, чем у больных с нормальным иммунитетом. Соответственно, несмотря на менее выраженный воспалительный компонент, фиброз и цирроз печени у ВИЧ-инфицированных развиваются чаще. Этот феномен наблюдается и у других категорий пациентов с иммунодефицитом, например, у лиц с пересаженными органами.

Существует прямая связь между степенью угнетения иммунитета и интенсивностью репликации вируса гепатита В: у практически излечившихся от гепатита В пациентов (о чем свидетельствуют наличие в крови антител к HBeAg и HBsAg и отсутствие вирусной ДНК) прогрессирование иммунодефицита может привести к реактивации гепатита В. Примечательно, что описано также несколько случаев реактивации гепатита В на фоне восстановления иммунной системы после начала АРТ.

Наличие гепатита В, по-видимому, существенно не влияет на течение ВИЧ-инфекции. Однако риск связанной с антиретровирусными препаратами гепатотоксичности возрастает примерно втрое. Изменится ли прогноз для больных сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ на фоне применения АРТ и препаратов, обладающих активностью против гепатита В, еще предстоит выяснить. По данным некоторых исследований, эффективное лечение гепатита В приводит к уменьшению показателей смертности, связанной с гепатитом В (например, французское когортное исследование GERMIVIC).

Профилактика

Все ВИЧ-инфицированные, у которых серологические маркеры гепатита В отсутствуют, должны быть вакцинированы. Однако вследствие иммунодефицита вакцина может оказаться недостаточно эффективной. Если при нормальном иммунитете первичный иммунный ответ на

вакцину отсутствует у 2,5% вакцинируемых, то среди ВИЧ-инфицированных — примерно у 30%. Отсутствие иммунного ответа на вакцину особенно характерно для больных с количеством лимфоцитов CD4 менее 500 мкл⁻¹: частота иммунного ответа среди них составляет всего лишь 33%. Поэтому вакцинация по обычной схеме (20 мкг; 0, 1 и 12-й месяцы) возможна только при количестве лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹. Больным с количеством лимфоцитов CD4 <500 мкл⁻¹ вакцинацию проводят по интенсивной схеме (20 мкг; 0-й, 1-й и 2-й месяцы 0, 1, 2 и последняя доза между 6-м и 12-м месяцами). Если иммунного ответа нет (о чем судят по результатам серологического исследования, проводимого через 12 недель после завершения курса вакцинации), вакцинацию повторяют путем четырехкратного введения двойной дозы (40 мкг; 0-й, 1-й и 2-й месяцы 0, 1, 2 и последняя доза между 6-м и 12-м месяцами). Больным с количеством лимфоцитов CD4 меньше 200 мкл⁻¹, которые не принимают антиретровирусные препараты, сначала назначают АРТ и лишь затем проводят вакцинацию против гепатита В.

Защитное действие вакцины ежегодно утрачивается примерно у 30% вакцинированных с первичным иммунным ответом на вакцину. Поэтому каждый год необходимо определять титр антител к HBsAg и, если он ниже 100 МЕ/л, проводить однократную ревакцинацию «бустерной» дозой. ВИЧ-инфицированных, не иммунизированных или не полностью иммунизированных против гепатита В, следует ежегодно обследовать на гепатит В.

Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, у которых нет антител к вирусу гепатита А, подлежат вакцинации против гепатита А (0-й и 6-й месяцы), поскольку острый гепатит А у таких больных чаще протекает в крайне тяжелой форме или даже в форме фульминантного (молниеносного) гепатита. ВИЧ-инфицированных, восприимчивых к гепатиту В, и к гепатиту А, можно иммунизировать двухвалентной вакциной (0-й, 1-й и 6-й месяцы).

В ходе вакцинации пациентам следует рассказывать о мерах профилактики, необходимых для того, чтобы, с одной стороны, не допустить дальнейшей передачи имеющихся в их организме вирусов, а с другой стороны, не заразиться другими вирусами, например, вирусом гепатита С (защищенный секс, недопустимость пользования общими иглами и так далее). Кроме того, следует рассказать им также о факторах, усугубляющих поражение печени — алкоголе, курении (не доказано), фитопрепаратах, многие из которых токсичны для печени. Применять лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием (например, противотуберкулезные препараты), следует с большой осторожностью.

Новорожденным, чьи матери страдают хроническим гепатитом В, вводят иммуноглобулин против гепатита В и проводят вакцинацию против гепатита В.

Лечение

Лечение хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных представляет собой сложную задачу, поскольку проводится в условиях иммунодефицита. Добиться появления протективных антител к HBsAg и исчезновения из крови HBsAg очень трудно. Более достижимые цели лечения — сероконверсия по HBeAg (исчезновение HBeAg и появление антител к нему), исчезновение из крови вирусной ДНК, нормализация активности трансаминаз и профилактика развития печеночноклеточного рака. Кроме того, лечение гепатита В позволяет уменьшить риск дальнейшего распространения инфекции и, возможно, риск гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов. Как уже упоминалось, показатели связанной с гепатитом В смертности на фоне лечения, по-видимому, также снижаются.

Препараты, обладающие активностью против вируса гепатита В

Для лечения гепатита В могут применяться нуклеозидные аналоги, нуклеотидные аналоги и интерферон (см. таблицу 18.2.2). Поскольку некоторые НИОТ обладают активностью не только против ВГВ, но и против ВИЧ, эти НИОТ обычно включаются в состав схемы АРТ, если пациенту показана антиретровирусная терапия. Препараты, обладающие активностью против ВИЧ и ВГВ — ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир и энтекавир. Препараты, обладающие активностью только против вируса гепатита В — адефовир и телбивудин. Однако описание первого случая применения этого препарата у пациента с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ наводит

на мысль о том, что этот препарат, возможно, также обладает активностью против ВИЧ (Low, 2009). Насколько справедливы выводы, сделанные в этой публикации, пока неясно, поскольку в исследованиях *in vitro* у этого препарата не было обнаружено активности против ВИЧ (Avila, 2009). Интерферонотерапия, являющаяся стандартом при лечении моноинфекции гепатита В, не играет существенной роли при лечении пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ.

По антиретровирусной активности препараты можно расположить следующим образом: энтекавир > телбивудин > тенофовир > ламивудин > адефовир > эмтрицитабин. Энтекавир способен снизить вирусную нагрузку ВГВ на 7 lg (в 10 млн раз), тенофовир — на 6 lg (в 1 млн раз), ламивудин — на 5 lg (в 100 000 раз), а эмтрицитабин — на 3 lg (в 1000 раз). Однако эти различия пока не учитывались при составлении рекомендаций по лечению гепатита В, поскольку их клиническое значение пока не установлено.

Большую тревогу вызывает возможность развития у ВГВ резистентности к препаратам, обладающим активностью против ВИЧ. При монотерапии ламивудином появлялись штаммы с мутацией резистентности в YMDD-локусе гена полимеразы ВГВ (эта мутация, так же, как и мутация на участке pre-core, сопровождается прекращением продукции HBeAg). По данным литературы, резистентные мутантные штаммы появляются не менее чем у 20% больных ежегодно. Существует перекрестная резистентность между ламивудином, эмтрицитабином, энтекавиром и телбивудином. Ее можно преодолеть по меньшей мере частично путем увеличения дозы препаратов (например, энтекавир следует назначать в большей дозе после лечения ламивудином). В развитии резистентности к нуклеотидным аналогам тенофовиру и адефовиру задействованы разные механизмы, поэтому тенофовир, по-видимому, остается активным даже после лечения адефовиром.

Логично было бы предположить, что комбинация двух препаратов, обладающих активностью против ВГВ, будет оказывать более мощное противовирусное действие и позволит отсрочить селективный отбор резистентных штаммов. В маленьких когортных исследованиях, в которых применяется комбинация нуклеотидного и нуклеозидного аналога, до сих пор не было обнаружено ни одного случая формирования резистентности ВГВ. Однако пока нет «формального» доказательства большей эффективности комбинированной терапии. В свете урока, преподнесенного нам антиретровирусной терапией, представляется целесообразным применение не менее двух препаратов.

Оптимальная продолжительность курса лечения ВГВ не установлена. Поскольку полная элиминация вируса крайне маловероятна, возможно, требуется обеспечить длительное подавление репликации вируса, как и при ВИЧ-инфекции. Ну а поскольку пациент с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ в любом случае нуждается в длительном приеме АРТ, препараты против вируса гепатита В включаются в схему АРТ.

Таблица 18.2.2. Препараты, которые могут применяться для лечения хронического гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ

Препарат	Доза	Продолжительность лечения
Адефовир	10 мг 1 раз в сутки	6 месяцев после сероконверсии
Эмтрицитабин	200 мг 1 раз в сутки	6 месяцев после сероконверсии
Энтекавир	0,5 мг (ранее не получавшим ЗТС) 1,0 мг (ранее получавшим ЗТС)	6 месяцев после сероконверсии
Ламивудин	300 мг 1 раз в сутки	6 месяцев после сероконверсии
Телбивудин	600 мг 1 раз в сутки	6 месяцев после сероконверсии
Тенофовир	300 мг 1 раз в сутки	6 месяцев после сероконверсии
Интерферон-альфа	5 МЕ в сутки или 10 МЕ 3 дня в неделю	4–6 месяцев у HBeAg(+) пациентов 12 месяцев у HBeAg(-) пациентов
Пегилированный интерферон	Пегасис® 180 мкг один раз в неделю ПегИнтрон® 1,5 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю	Для лечения гепатита у пациентов с моноинфекцией ВГВ одобрен только Пегасис® Продолжительность курса лечения составляет 12 месяцев

После отмены препаратов, обладающих активностью против ВИЧ, может развиваться клинически активный гепатит. Описаны даже редкие случаи фульминантной печеночной недостаточности. Поэтому у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ любое прерывание лечения представляет опасность и должно быть тщательным образом обдуманно. В случае развития резистентности ВГВ лечение можно безопасно прекратить — в этом случае риска клинического ухудшения гепатита нет.

У пациентов с почечной недостаточностью необходимо корректировать дозы всех нуклеозидных и нуклеотидных аналогов.

Интерферон, возможно, является препаратом выбора при лечении определенной категории пациентов. Они не получают АРТ и у них есть благоприятные прогностические маркеры, указывающие на высокую вероятность ответа на терапию интерфероном: высокие показатели количества лимфоцитов CD4, HBeAg(+), повышенная активность АЛТ и низкий уровень ДНК ВГВ. Однако применение интерферона ограничивается его побочными эффектами. Интерферон противопоказан пациентам с декомпенсированным циррозом печени. Его следует крайне осторожно назначать пациентам с выраженными функциональными и гистологическими изменениями в печени. Наконец, некоторым больным с циррозом и (или) печеночноклеточным раком можно выполнить трансплантацию печени.

Практические рекомендации по лечению

Ввиду быстрого прогрессирования гепатита и более высокой смертности при сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС, необходимо относиться к каждому пациенту с сочетанной инфекцией как к потенциальному кандидату на лечение гепатита В и тщательно анализировать все подходящие ему методы лечения. Согласно текущим клиническим стандартам по лечению гепатита В (Alberti, 2005; Soriano, 2005; Rockstroh, 2008), показаниями к лечению гепатита В служат:

- ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл (1 МЕ/мл соответствует приблизительно 5 копиям/мл в зависимости от применяемого метода): существует прямая зависимость между вирусной нагрузкой и риском прогрессирования изменений ткани печени до цирроза и печеночноклеточного рака. Поэтому уровень вирусной нагрузки ВГВ необходимо учитывать в первую очередь при принятии решения о начале лечения гепатита В.
- АЛТ постоянно превышает верхнюю границу нормы в 2 раза (чем выше активность АЛТ перед началом лечения, тем лучше ответ на интерферон и ламивудин).

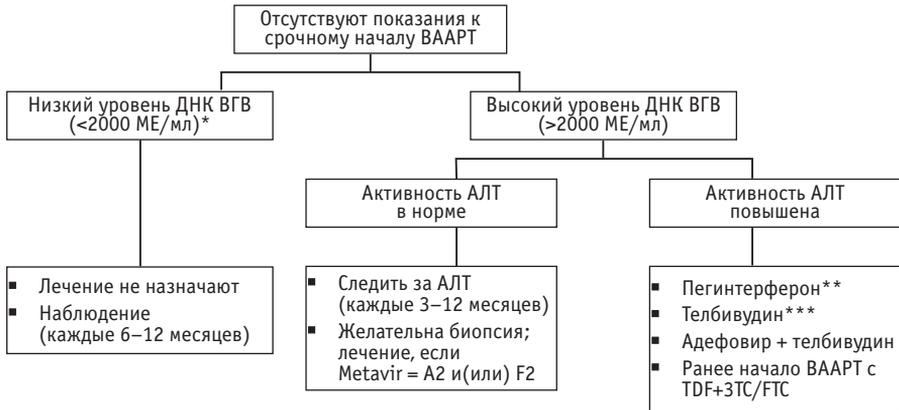
Биопсию печени в большинстве случаев выполнять необязательно. Можно оценить степень выраженности фиброза неинвазивными методами (например, при помощи аппарата Фиброскан[®], см. выше), которые в ближайшем будущем позволят отказаться от проведения биопсии у большинства пациентов. Биопсия печени наиболее показана пациентам с неактивным носительством (HBeAg(+)) при отсутствии других маркеров репликации).

Для оценки выраженности фиброза печени существует несколько гистологических классификаций. В Европе наиболее часто применяется шкала гистологических изменений METAVIR. По шкале METAVIR выделяется 5 стадий фиброза (F0 = фиброз отсутствует, F1 = портальный фиброз без перегородок (септ), F2 = небольшие перегородки (септы), F3 = выраженные перегородки (септы) без цирроза, F4 = цирроз). Активность гепатита оценивается по интенсивности некротически-воспалительных изменений (A0 = нет активности, A1 = минимальная активность, A2 = умеренная активность, A3 = выраженная активность). Лечение рекомендуется проводить при гистологических изменениях, соответствующих F2–F4; его можно отложить при гистологических изменениях, соответствующих F0–F1 (см. ниже).

Рекомендации для разных клинических ситуаций различаются (см. рис. 18.2.1 и 18.2.2). Очень важно — нельзя подвергать риску эффективное лечение ВИЧ-инфекции. В связи с этим ламивудин (ЗТС), эмтрицитабин (ФТС) и тенофовир, обладающие активностью против ВИЧ и ВГС, должны комбинироваться с другими препаратами, эффективными против ВИЧ, чтобы пациент получал полноценную схему АРТ. С другой стороны, адефовир (и телбивудин, см. выше) не обладают активностью против ВИЧ и не должны рассматриваться как компоненты схемы АРТ.

На выбор терапии против гепатита В в первую очередь влияет наличие у пациента потребности в АРТ.

- Если пациент не нуждается в АРТ, лучше всего назначить препараты, не обладающие активностью против ВИЧ (т. е., адефовир, телбивудин или интерферон; см. рис. 18.2.1). Ламивудин, эмтрицитабин и тенофовир в этом случае назначать нельзя.
- Если пациент получает АРТ или нуждается в начале АРТ ввиду низких показателей количества лимфоцитов CD4, в схему АРТ необходимо включить препараты, обладающие активностью как против ВИЧ, так и против ВГС (см. рис. 18.2.2). Ранее не получавшим АРТ пациентам, начинающим антиретровирусное лечение, предпочтительнее назначить схему АРТ, включающую комбинацию эмтрицитабина (или ламивудина) и тенофовира в качестве базовой комбинации НИОТ.

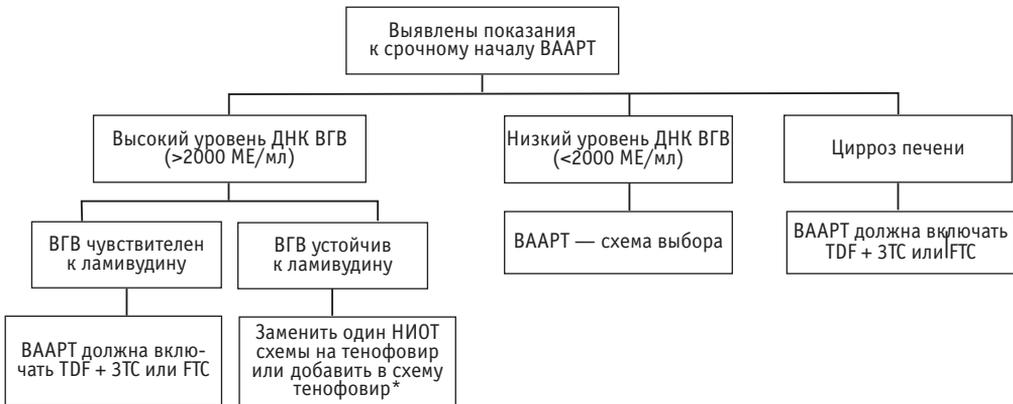


* 1 МЕ/мл соответствует приблизительно 5 копиям/мл в зависимости от применяемого метода

** Благоприятные прогностические факторы в отношении успешности лечения: HBeAg(+), генотип А, повышенная активность АЛТ и низкая концентрация ДНК ВГВ

*** Если ДНК ВГВ продолжает определяться через 24 недели терапии, следует добавить адефовир.

Рис. 18.2.1. Рекомендации по лечению пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС, у которых нет показаний к проведению АРТ (Rockstroh, 2008; с изменениями).



*Если сочетается со схемой АРТ.

Рис. 18.2.2. Рекомендации по лечению пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС, у которых есть показания к проведению АРТ (Rockstroh, 2008; с изменениями).

В начале терапии гепатита В может наблюдаться преходящее повышение трансаминаз, которое обычно бывает умеренным и непродолжительным. Оно обусловлено восстановлением иммунного ответа и, как следствие, усилением воспалительных процессов. В случае выраженного и (или) длительного повышения активности трансаминаз необходимо исключить другие причины этого симптома (например, повышение репликации ВГВ, резистентность ВГВ, лактацидоз, гепатотоксичность антиретровирусных препаратов, суперинфекция другими вирусами гепатитов).

В большинстве случаев при применении любого препарата для лечения гепатита В наблюдается начальная нормализация активности АЛТ и существенное снижение концентрации ДНК ВГВ. Не следует судить о выраженности воспалительной реакции по уровню активности АЛТ, поскольку на него влияет множество других факторов, в том числе гепатотоксическое действие антиретровирусных и других препаратов, прием алкоголя и восстановление иммунной системы. Таким образом, ценность этого показателя для наблюдения за эффективностью лечения невелика. Сероконверсия по HBeAg (исчезновение HBeAg и появление антител к нему) наблюдается у 25% больных. Самый желанный результат — исчезновение из крови HBsAg — достигается у 5–10% больных в течение первого года лечения интерфероном-альфа; при лечении нуклеозидными и нуклеотидными аналогами этот показатель еще ниже.

Поскольку острый гепатит В даже у ВИЧ-инфицированных в большинстве случаев заканчивается спонтанным выздоровлением, рекомендуется лишь симптоматическое лечение. Информации по этому вопросу (в частности, об угрозе развития лекарственной резистентности вируса при рано начатой терапии с потерей возможностей лечения в будущем) явно недостаточно.

Литература

Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42:615-624.

Avila C, Karwowska S, Lai C, Evans T. Telbivudine has no in vitro activity against laboratory and clinical HIV-1, including 5 clades and drug-resistant clinical isolates. Abstract 813b, 16th CROI 2009, Montréal.

Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19:593-601.

Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009, 23:546-7.

Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9:82-88.

Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS* 2005, 19:221-240.

Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al.; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360:1921-6.

19. Инфекция вирусом GBV типа С

Матиас Штоль

Гиппократ (V век до н. э) был первым, кто утверждал, что признаки воспаления служат не только симптомом болезни, но и признаком защитной реакции, которая ведет к выздоровлению. Эдвард Дженнер (XVIII век) продемонстрировал, что искусственное заражение безвредной коровьей оспой способно защитить от опасной натуральной оспы. Уильям Коули (XIX век) предотвращал рост злокачественных опухолей с помощью бактериальных токсинов (Coley, 1893). В 1927 году Нобелевская премия по медицине была присуждена австрийскому неврологу Юлиусу Вагнеру фон Яуреггу, который смог добиться улучшения состояния у больных с поздними стадиями симптоматического нейросифилиса, заражая их малярией. Таким образом, в определенных ситуациях одни инфекционные возбудители способны уменьшать вред, наносимый другими инфекционными возбудителями.

Вирус GBV типа С (GBV-C) — флавивирус, обладающий большим сходством с вирусом гепатита С. Название «GBV» вирус получил еще в ранних экспериментах по передаче острого гепатита от людей обезьянкам-мармозеткам. У одного из первых пациентов-источников инфекции, 34-летнего коллеги автора эксперимента, были инициалы «G.B.» (Deinhardt, 1967). Позднее от этих обезьянок были выделены 2 гепатотропных вируса, GBV типа А (GBV-A) и GBV типа В (GBV-B). В середине 1990-х годов две исследовательские группы независимо друг от друга выделили близкий к ним вирус GBV-C от больных гепатитами. Впоследствии разгорелась дискуссия о том, способен ли вирус GBV-C при сочетанной инфекции благоприятно влиять на естественное течение ВИЧ-инфекции. Кроме того, поскольку GBV-C был впервые выделен от больных гепатитом, а также по причине его большого сходства с вирусами гепатитов GBV-A и GBV-B, одна исследовательская группа назвала его «вирусом гепатита G (HGV)». Это название не должно больше применяться, поскольку с тех пор было установлено, что GBV-C не вызывает гепатит и не ухудшает течение имеющегося гепатита (Berenguer, 1996; Tillmann, 1998; Rambusch, 1998; Stark, 1999). Более того, GBV-C вовсе даже не гепатотропный, а лимфотропный вирус. Несмотря на интенсивные исследования, не удалось доказать, что GBV-C вызывает какое-либо известное заболевание у человека.

Таблица 19.1. Серологические маркеры и стадии GBV-C-инфекции

Маркер	Время GBV-C (РНК)	Антитела к E2
Метод определения	ПЦР/рДНК	ELISA
Отсутствие инфекции GBV-C	Отриц.	Отриц.
Активная инфекция GBV-C (репликация)	Положит.	Отриц.
Перенесенная инфекция GBV-C	Отриц.	Положит.

Вирус не так редко встречается у здоровых лиц: приблизительно у 10–30% доноров крови обнаруживаются специфические антитела к вирусу GBV-C, при этом у ≤5% из них обнаруживается репликация вируса GBV-C. Поскольку считается, что этот вирус непатогенен, эти доноры не отстраняются от сдачи крови, а обязательное серологическое исследование донорской крови на инфекцию GBV-C не проводится. Существует два серологических маркера на инфекцию GBV-C: вирусная нагрузка GBV-C, которая определяется с помощью ПЦР, и антитела к области наружной оболочки вируса E2 (антитела к E2), которые определяются методом ELISA (твердофазного иммуноферментного анализа) (см. таблицу 19.1). Поскольку они взаимно исключают друг друга, то у человека, инфицированного GBV-C, может обнаруживаться либо вирусемия GBV-C, либо антитела к E2 (см. таблицу 19.21). В большинстве случаев вирусемия GBV-C кратковременная и завершается сероконверсией с появлением антител к E2, обеспечивающих иммунитет к новому заражению. Однако, по всей видимости, иммунитет не пожизненный. Заражение вирусом GBV-C происходит парентерально и через слизистые оболочки, аналогично вирусам ВИЧ, ВГВ и ВГС.

Оказывает ли вирус GBV-C благоприятное влияние на течение ВИЧ-инфекции?

Первое сообщение об уменьшении прогрессирования ВИЧ-инфекции и связанной с ВИЧ-инфекцией смертности у пациентов с сочетанной инфекцией GBV-C было опубликовано в 1998 году германскими исследователями. Сначала эти результаты не привлекли особого внимания, хотя были подтверждены группами исследователей из Америки и Австралии, которые также обнаружили, что у лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и GBV-C уровни РНК ВИЧ в плазме крови были ниже (Toyoda, 1998; Heringlake, 1998; Leftere, 1999). В 2001 году в двух более крупных исследованиях с более длительным периодом наблюдения было показано, что у ВИЧ-инфицированных с вирусемией GBV-C прогноз в отношении ВИЧ-инфекции более благоприятный (Tillmann, 2001; Xiang, 2001). Об этих результатах было рассказано международными средствами массовой информации. Однако впоследствии доверие к информации про вирус GBV-C было подпорчено парой ненаучных статей в желтой прессе. Одновременно началось обсуждение полученных данных научным сообществом. В последние годы исследования сосредоточены на изучении влияния сопутствующей инфекции GBV-C на косвенные показатели и клиническое течение ВИЧ-инфекции.

Гетерогенность состава когорт ВИЧ-инфицированных с сопутствующей инфекцией GBV-C представляет большую методологическую проблему, поскольку не позволяет сравнивать результаты, полученные в разных исследованиях. В некоторых исследованиях не проводилось регулярных измерений вирусемии GBV-C в течение периода наблюдения. Серологический статус по инфекции GBV-C меняется со временем, и для интерпретации данных, полученных в исследовании, крайне важно различать три стадии инфекции GBV, которые были перечислены выше (см. таблицу 1). В целом, было признано, что ВИЧ-инфекция одинаково протекает у лиц, которые никогда не заражались GBV-C (GBV-C-отрицательные), и у лиц, у которых произошла сероконверсия (с положительным результатом анализа на антитела к E2). Вирусемия GBV-C (выявление в крови РНК GBV-C) на фоне ВИЧ-инфекции удлинняется. У подгрупп ВИЧ-инфицированных с персистирующей РНК GBV-C в крови в отличие от контрольных подгрупп ВИЧ-инфицированных без вирусемии GBV-C наблюдалось более медленное прогрессирование клинического течения ВИЧ-инфекции, меньшая смертность, менее выраженное снижение количества лимфоцитов CD4, более низкий уровень вирусемии и более высокое качество жизни (Toyoda, 1998; Heringlake, 1998; Yeo, 2000; Xiang, 2001) в большинстве исследований, проведенных до начала эпохи ВААРТ. В нескольких исследованиях, проведенных в эпоху ВААРТ, были получены подтверждающие результаты (Tillmann, 2001+2004+2006; Nunnari, 2003; Williams, 2004). Чем длиннее был период наблюдения за пациентами, тем более впечатляющими были результаты исследования.

В других исследованиях (в том числе с длительными периодами наблюдения) не было обнаружено влияния вирусемии GBV-C на течение ВИЧ-инфекции (Sabin, 1998; Birk, 2002; Bjorkman, 2004; van der Bij, 2005), включая два исследования среди женщин (Kaue, 2005; Williams, 2005). В одном из этих исследований пациенты с вирусемией GBV-C и антителами к E2 были объединены в одну группу — GBV-C-положительных (Sabin, 1998). В другом исследовании вирусемия GBV-C определялась при включении в исследование (van der Bij, 2005). В этом исследовании в подгруппе пациентов, у которых наблюдалась персистирующая вирусемия GBV-C в течение всего периода наблюдения, были наилучшие клинические результаты.

Возможно, GBV-C в меньшей степени оказывает влияние на течение ВИЧ-инфекции у женщин (Kaue, 2005; Williams, 2005). Однако в исследовании, в котором изучалось влияние сопутствующей инфекции GBV-C на течение ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных, было обнаружено, что у матерей с GBV-C вирусная нагрузка ВИЧ была ниже и реже происходила передача ВИЧ от матери ребенку; это было установлено в эпоху ВААРТ, до начала эпохи ВААРТ такого не наблюдалось (Handelsman, 2008). Кроме того, были получены данные многоцентрового исследования, что у лиц с сочетанной инфекцией GBV-C генотипом 2 наблюдались более высокие показатели количества лимфоцитов CD4 (Schwarze-Zander, 2006). Это наблюдение может объяснить региональные различия и, по крайней мере, отчасти, противоречащие друг другу результаты когортных исследований.

Описано несколько случаев, когда сероконверсия по GBV-C (смена РНК GBV-C на антитела к E2), происходившая во время периода наблюдения в рамках исследований, приводила к особенно плохому прогнозу для пациентов (Williams, 2004; Bjorkman, 2004; van der Bij 2005). Однако это наблюдение не было подтверждено данными многоцентрового исследования с участием пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС, получавших терапию интерфероном, на фоне которой происходило исчезновение РНК GBV-C из крови (Schwarze Zander, 2006).

В большинстве исследований обнаруживались более выраженные вирусологические и иммунологические изменения у получающих АРТ ВИЧ-инфицированных с вирусемией GBV-C. Однако в других исследованиях не было найдено какой-либо разницы. Ни в одном исследовании не было найдено признаков неблагоприятного влияния вирусемии GBV-C на эффективность АРТ. Метаанализ исследований, проведенных в эпоху ВААРТ, показал, что у получающих АРТ пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и GBV-C в целом наблюдалось клинически более благоприятное течение ВИЧ-инфекции, при этом с течением времени показатели клинических исходов улучшались (Zhang, 2006).

Анализу данных когортных и клинических исследований мешает отсутствие четкого ответа на фундаментальный вопрос о курице и яйце. Для того чтобы ответить, является ли вирусемия GBV-C ничем не значащим дополнительным феноменом или действительно влияет на клинические исходы ВИЧ-инфекции, необходимо обратиться к фундаментальной науке.

Предположительные механизмы влияния на течение ВИЧ-инфекции

Главным недостатком первых описаний возможного благоприятного влияния на GBV-C на течение ВИЧ-инфекции было отсутствие какой-либо патофизиологической концепции на этот счет. Было много разных гипотез о прямом подавляющем действии GBV-C на репликацию ВИЧ, о конкуренции обоих вирусов во время репликации и даже об иммуномодулирующем влиянии GBV-C на человеческий организм. После десяти лет интенсивных исследований было обнаружено огромное количество синергических эффектов, охватывающее практически все возможные механизмы взаимодействия.

Модуляция активности хемокиновых рецепторов и их лигандов белком наружной оболочки E2

Инфицированные GBV-C Т-лимфоциты CD4+ and CD8+ экспрессируют на своей поверхности меньше хемокиновых рецепторов (CCR5 и CXCR4). Один из механизмов такого подавления экспрессии хемокиновых рецепторов заключается в том, что белок E2 вируса связывается с рецептором CD81, индуцируя высвобождение хемокина RANTES (Tillmann, 2002; Nattermann, 2003; Xiang, 2004). Хемокиновые рецепторы служат мишенью для ВИЧ. Таким образом, снижение экспрессии хемокиновых рецепторов приводит к уменьшению репликации ВИЧ. Неожиданно оказалось, что антитела к E2 *in vitro* также способны подавлять репликацию ВИЧ (Xiang, 2006b), что противоречит сделанному в нескольких исследованиях наблюдению о резком прогрессировании ВИЧ-инфекции после сероконверсии с появлением антител к E2. Третий механизм состоит в том, что в каскаде реакций, опосредуемом E2, RANTES не участвует, поэтому происходит интернализация обоих типов хемокиновых рецепторов и, соответственно, подавление репликации как R5-, так и X4-тропных штаммов ВИЧ (Jung, 2007). Соответствующие процессы происходят до проникновения ВИЧ в клетку, поэтому он становится мишенью для антител к E2 (Hanel, 2008).

Индукция RANTES белком NS5A вируса GBV-C

Субъединица белка NS5A вируса GBV-C оказалась способна индуцировать RANTES *in vitro* (Xiang, 2006a) и по этому механизму уменьшать количество хемокиновых рецепторов на поверхности клеток-мишеней для ВИЧ (Chang 2007). Еще в одном исследовании было обнаружено, что разные генотипы GBV-C оказывают разный по степени выраженности эффект, при этом авторы (Hattori, 2007) указали, что полученные ими данные противоречат данным, полученным Xiang и соавт.

Ингибирование ВИЧ после его проникновения в клетку белками NS3A и NS5A вируса GBV-C

Дополнительный отдельный механизм ингибирования ВИЧ вирусом GBV-C был описан для неструктурных белков от NS3A до NS5A (Jung, 2008). В отличие от действия на RANTES (Xiang, 2006), он не ограничивается только субъединицами белка NS5A.

Модуляция цитокинового баланса при ВИЧ-инфекции

У лиц с сочетанной инфекцией GBV-C и ВИЧ ниже уровни провоспалительных Th-1-цитокинов (Nunpali, 2003). Однако нельзя исключить, что эти наблюдения не связаны напрямую с GBV-C, а обусловлены каким-то другим косвенным воздействием.

Плейотропные эффекты GBV-C на врожденный иммунный ответ и апоптоз

У ВИЧ-инфицированных описаны сложные нарушения баланса цитокинов *in vivo*, однако они менее выражены или менее распространены среди лиц с сочетанной инфекцией GBV-C и ВИЧ (Nunpali, 2003). Из благоприятных изменений врожденного звена иммунитета наблюдалось возвращение к норме уровней CD69 (Fas-лиганда) на натуральных киллерах и уменьшение экспрессии этого рецептора на лимфоцитах, что приводило к подавлению апоптоза (Mцпкемeyer, 2006). Кроме того, описано еще много прямых и косвенных механизмов влияния GBV-C или его компонентов на репликацию ВИЧ. Было высказано предположение об изменении функции НК-клеток, обусловленном взаимодействием белка E2 вируса с CD81 рецепторами на поверхности НК-клеток. Кроме того, повышается продукция гамма-интерферона в плазматоидных дендритных клетках (Lalle, 2008). Оба эффекта способны влиять на репликацию ВИЧ. Отрицательное влияние GBV-C на течение ВИЧ-инфекции в других когортах, возможно, обусловлено различным уровнем лимфотропности разных генотипов GBV-C или факторами, связанными с организмом-хозяином (Schwarze-Zander, 2006; Hattori, 2007).

Каково значение инфекции вирусом GBV-C в клинической практике?

Микробный зоопарк возбудителей инфекционных заболеваний кишит множеством ужасающих микромонстров, многие из которых вызывают болезни. Обнаружение в этом враждебном стане доброжелательного малыша GBV-C, который не только не вредит своему хозяину, но и, возможно, помогает уменьшить вред, наносимый другим инфекционным возбудителем — очень приятная находка. Однако значение обнаружения GBV-C — это не только сказка о потенциально благоприятной инфекции и не конкретная роль в клинической практике, но новое понимание патофизиологических механизмов взаимодействия вирусов между собой и с организмом-хозяином.

1. Вне клинических исследований не рекомендуется определять ВИЧ-инфицированным ни серологический статус по GBV-C (антитела к E2), ни вирусную нагрузку GBV-C методом ПЦР.
2. ВИЧ-инфицированным следует говорить, что пока нет доказательств, что (искусственная) инфекция GBV-C, развившаяся после сероконверсии по ВИЧ, будет благоприятно влиять на течение ВИЧ. Нельзя предсказать, останется ли инфекция GBV-C хронически репликативной. На модели *in vitro* было показано подавление репликации ВИЧ только в случае, если заражение GBV-C происходило *до* заражения ВИЧ, но не наоборот (Xiang, 2001).
3. В исследованиях не было получено данных, которые бы указывали на необходимость отсрочки лечения гепатита С у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ, ВГС и GBV-C, хотя терапия интерфероном может прекратить хроническую репликацию GBV-C. Однако во время терапии интерфероном в контролируемых исследованиях необходимо проводить скрининг на серологический статус по GBV-C, индивидуальное консультирование и дальнейшее проспективное наблюдение.

История GBV-C только начинается. За последние годы заметно расширились наши представления о возможных механизмах взаимодействия ВИЧ и GBV-C, а также о роли, которую могут играть особенности организма-хозяина. Сегодня GBV-C дает нам возможность понять клинически значимые механизмы регуляции жизненного цикла ВИЧ. Это, возможно, поможет разработать новые лечебные стратегии для применения до или вместе с АРТ. Такие стратегии имеют шансы быть достаточно эффективными с клинической и лечебной точек зрения, поскольку польза от присутствия GBV-C оставалась заметной в нескольких исследованиях и после начала АРТ.

Литература

- Berenguer M, Terrault NA, Piatak M, et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;111:1569-75.
- Birk M, Lindback S, Lidman C. No influence of GB virus C replication on the prognosis in a cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002; 16: 2482-5.
- Bjorkman P, Flamholz L, Naucner A, Molnegren V, Wallmark E, Widell A. GB virus C during the natural course of HIV-1 infection: viremia at diagnosis does not predict mortality. *AIDS*. 2004;18:877-86.
- Coley WB. «The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas: With a Report of Ten Original Cases. *American Journal of the Medical Sciences* 1893;10:487-511.
- Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passages, and description of liver lesions. *J Exp Med* 1967; 125: 673-88.
- Chang Q, McLinden JH, Stapleton JT, Sathar MA, Xiang J. Expression of GB virus C NS5A protein from genotypes 1, 2, 3 and 5 and a 30 aa NS5A fragment inhibit human immunodeficiency virus type 1 replication in a CD4+ T-lymphocyte cell line. *J Gen Virol* 2007;88:3341-6.
- Handelsman E, Cheng I, Thompson B, et al. Impact of GB virus type C infection on mother-to-child HIV transmission in the Women and Infants Transmission Study Cohort. *HIV Med* 2007;8:561-7.
- Hanel K, Jung S, Fleckenstein B, Reil H: E2, a Novel and Potent HIV Entry Inhibitor Derived from the Non-pathogenic GBV-C—Characterization of the Detailed Mechanism. Abstract 270, 15th CROI 2008, Boston. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/33042.htm>
- Hattori J, Okumura N, Yamazaki Y, et al. Beneficial effect of GB virus C co-infection in Human Immunodeficiency Virus type 1-infected individuals. *Microbiol Immunol* 2007; 51:193-200.
- Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? *J Infect Dis* 1998;177:1723-6.
- Jung S, Eichenmuller M, Donhauser N, et al. HIV entry inhibition by the envelope 2 glycoprotein of GB virus C. *AIDS* 2007;21:645-7.
- Jung S, Müller R, Donhauser N, Fleckenstein B, Reil H: HIV Post-entry Inhibition by Non-structural GBV-C Proteins. Abstract 269, 15th CROI 2008, Boston. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/30724.htm>
- Jung S, Weber S, Fleckenstein B, Reil H. Establishment of a cord blood lymphocytes-based cell culture system to study GBV-C and HIV in vitro. Abstract 271, 15th CROI 2008, Boston. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/32070.htm>
- Kaufman TM, McLinden JH, Xiang J, Engel AM, Stapleton JT. The GBV-C envelope glycoprotein E2 does not interact specifically with CD81. *AIDS* 2007;21:1045-8.
- Kaye S, Howard M, Alabi A, Hansmann A, Whittle H, van der Loeff HS. No observed effect of GB virus C coinfection in disease progression in a cohort of African woman infected with HIV-1 and HIV-2. *Clin Infect Dis* 2005;40:876-8.
- Lalle E, Sacchi A, Abbate I, et al. Activation of interferon response genes and of plasmacytoid dendritic cells in HIV-1 positive subjects with GB virus C co-infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:161-71.
- Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, et al. Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of HIV disease in coinfecting persons. *J Infect Dis* 1999; 179:783-9.
- Mönkemeyer M, Heiken H, Schmidt R. Decreased fas expression on natural killer cells in GBV-C co-infected HIV-1 patients. Abstract 848, 13th CROI 2006, Denver. <http://www.retroconference.org/2006/PDFs/848.pdf>
- Nattermann J, Nischalke HD, Kupfer B, et al. Regulation of CC chemokine receptor 5 in hepatitis G virus infection. *AIDS* 2003; 17:1457-62.
- Nunnari G, Nigro L, Palermo F et al. Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C co-infection correlates with an intact T-helper 1 cytokine profile. *Ann Intern Med* 2003;139:26-30.
- Rambusch EG, Wedemeyer H, Tillmann HL, Heringlake S, Manns MP. Significance of coinfection with hepatitis G virus for chronic hepatitis C – a review of the literature. *Z Gastroenterol* 1998; 36: 41-53.
- Schwarze-Zander C, Blackard JT, Zheng H, et al. GB virus C (GBV-C) infection in hepatitis C virus (HCV)/HIV-coinfected patients receiving HCV treatment: importance of the GBV-C genotype. *J Infect Dis* 2006; 194: 410-9.
- Stark K, Doering CD, Bienze U, et al. Risk and clearance of GB virus C/hepatitis G virus infection in homosexual men: A longitudinal study. *J Med Virol* 1999;59:303-6.
- Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2001;345:715-24.
- Tillmann HL, Heringlake S, Trautwein C, et al. Antibodies against the GB virus C envelope 2 protein before liver transplantation protect against GB virus C de novo infection. *Hepatology* 1998; 28: 379-84.
- Tillmann HL, Manns MP, Claes C, Heiken H, Schmidt RE, Stoll M. GB virus C infection and quality of life in HIV-positive patients. *AIDS Care* 2004;16:736-43.
- Tillmann HL, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE, Heiken H. Chemokine receptor polymorphisms and GB virus C status in HIV-positive patients. *AIDS* 2002;16:808-9.
- Tillmann HL, Kaiser T, Claes C, Schmidt RE, Manns MP, Stoll M. Differential influence of different hepatitis viruses on quality of life in HIV positive patients. *Eur J Med Res* 2006;11:381-5.
- Toyoda H, Fukuda Y, Hayakawa T, et al. Effect of GB virus C/hepatitis G virus coinfection on the course of HIV infection in hemophilia patients in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:209-13.
- Tucker TJ, Smuts HE, Eedes C, et al. Evidence that the GBV-C/hepatitis G virus is primarily a lymphotropic virus. *J Med Virol* 2000;61:52-8.
- Van der Bij AK, Kloosterboer N, Prins M, et al. GB virus C coinfection and HIV-1 disease progression: The Amsterdam Cohort Study. *J Infect Dis* 2005;191:678-85.
- Williams C, Allen J, Benning L, et al. Prevalence, acquisition, and clearance of GB virus type C in the women's interagency HIV study. Abstract, 12th CROI 2005, Boston. <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/24123.htm>
- Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, E et al. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* 2004, 350:981-90.
- Xiang J, George SL, Wunschmann S, Chang Q, Klinzman D, Stapleton JT. Inhibition of HIV-1 replication by GB virus C infection through increases in RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta, and SDF-1. *Lancet* 2004, 363:2040-6.
- Xiang J, McLinden J, Chang Q, et al. Monoclonal antibodies directed against the GB Virus C major envelope glycoprotein neutralize HIV infectivity differentially in PBMC than in TZB-bl cells. 13th CROI 2006, Denver <http://www.retroconference.org/2006/PDFs/417.pdf>
- Xiang J, McLinden J, Chang Q, Kaufman T, Stapleton J. GB virus C NS5A protein expression decreases HIV replication in jurkat cells. 12th CROI 2005, Boston. www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25208.htm
- Xiang J, McLinden JH, Chang Q, Kaufman TM, Stapleton JT. An 85-aa segment of the GB virus type C NS5A phosphoprotein inhibits HIV-1 replication in CD4+ Jurkat T cells. *PNAS* 2006, 103:15570-5.
- Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ et al. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001;345:707-14.
- Yeo AE, Matsumoto A, Hisada M, Shih JW, Alter HJ, Goedert JJ. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 2000;132:959-63.
- Zhang W, Chaloner K, Tillmann HL, Williams CF, Stapleton JT. Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis. *HIV Med* 2006; 7: 173-80.

20. Нарушение функции почек при ВИЧ-инфекции

Ангар Рике

На долю кровотока в почках приходится четверть сердечного выброса, хотя почки составляют всего 0,5% от общей массы тела. Каждые 20 минут, то есть 70 раз в сутки, через почки фильтруется весь объем плазмы крови. В связи с этим клубочки почек поражаются при любой гематогенной инфекции. Вирусная инфекция может вызывать первичный гломерулонефрит, в то время как иммунные реакции приводят к вторичному гломерулонефриту. ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, а также бактериальные инфекции могут также вызывать болезни почек. Нефротоксичные лекарственные препараты вызывают повреждение интерстиция, в частности, канальцев почек, поэтому в эпоху антиретровирусной терапии нам предстоит все чаще сталкиваться с лекарственным интерстициальным нефритом.

Профилактика нарушения функции почек

Хотя смертность от СПИДа существенно снизилась на фоне АРТ, в настоящее время наблюдается выраженный рост случаев развития органной недостаточности — сердца, печени и почек (Selik, 2002). Острая почечная недостаточность развивается в два раза чаще, чем у не инфицированных ВИЧ пациентов, и скорректированные показатели больничной смертности также ощутимо выше (Wyatt, 2006). Необходимо соблюдать те же принципы здорового образа жизни, что и при сахарном диабете и других метаболических расстройствах — отказаться от курения и поддерживать артериальное давление ниже уровня 130/80 мм. рт. ст. Профилактика или лечение сахарного диабета и других метаболических расстройств, по-видимому, позволяют сохранить функцию почек в течение длительного времени. Обнаружение связанных с ВИЧ-инфекцией изменений в клубочках и канальцах почек должно быть основанием для начала и продолжения АРТ под тщательным медицинским наблюдением с настороженностью в отношении любых признаков нефротоксичности.

Клинические проявления и диагностика нефропатии

Основные симптомы гломерулонефрита (ГН) — протеинурия и «нефритический осадок». Клинически проводят дифференциальный диагноз между нефротическим синдромом (потерей белка), острым нефритическим синдромом (обнаружение акантоцитов в моче как признака ГН), быстро прогрессирующим ГН (развитие почечной недостаточности в течение нескольких дней), бессимптомной протеинурией или гематурией и хроническим ГН. Все эти заболевания требуют разного лечения. Вести таких больных необходимо совместно с нефрологом. ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН) представляет собой разновидность гломерулонефрита и проявляется в случае развития нефротического синдрома отеками, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и протеинурией с потерей белка более 3,5 г/сут. Однако протеинурия может быть минимальной. Появление протеинурии и эритроцитурии патогномично для гломерулонефрита и в сочетании с «нефритическим осадком» обычно позволяет подтвердить диагноз. При исследовании осадка мочи с помощью поляризующего микроскопа опытный лаборант легко определит почечное (гломерулярное) происхождение эритроцитов по наличию в осадке акантоцитов (эритроцитов с неровной поверхностью, напоминающей кленовый лист). Более пяти акантоцитов в поле зрения — очень важный симптом гломерулонефрита. Массивную эритроцитурию (кровотечение) из мочевыводящих путей ниже лоханки (опухоль мочевыводящих путей) исключают с помощью ультразвукового исследования и, при необходимости, цистоскопии.

Клинические симптомы зависят от степени протеинурии и нарушения функции почек или почечной недостаточности. Степень выраженности отеков, общей слабости и утомляемости, восприимчивости к инфекциям, гиперлипидемии, анемии, метаболического ацидоза, нарушения

фосфорно-кальциевого обмена, а также тромбоза вен и впервые появляющейся артериальной гипертензии зависят от степени и длительности почечной недостаточности. Повышение уровня сывороточного креатинина следует ожидать только после снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <50%. Необходимо тщательно следить за клиренсом креатинина, чтобы не пропустить начало развития почечной недостаточности. Поскольку трудно организовать двукратный сбор суточной мочи, в настоящее время для расчета клиренса креатинина предложены разные формулы. Наиболее широко применяются три из них.

1. Формула Кокрофта-Голта: $КК = (140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)} / (72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)})$. Для женщин результат умножают на 0,85.

2. Формула MDRD: более точная, нужны только лабораторные данные (креатинин, мочевины, возраст и пол).

$КК (MDRD) = 170 \times \text{креатинин [мг/дл]}^{-0,999} \times \text{возраст}^{-0,176} \times (\text{мочевина [мг/дл]} \times 0,46)^{-0,170} \times \text{альбумин [г/дл]}^{-0,318}$ (для женщин результат умножают на 0,762)

3. Клиренс цистатина С: цистатин С представляет собой низкомолекулярный белок, который постоянно образуется в организме и свободно фильтруется. Его фильтрация не зависит от пола, мышечной массы, и возраста. Внутрииндивидуальная вариабельность (разброс значений измерений у одного и того же больного за определенный промежуток времени) минимальна (<5%). Поэтому он является более чувствительным показателем снижения скорости клубочковой фильтрации, чем креатинин, и способен выявить раннее начало почечной недостаточности еще при нормальном уровне креатинина. Однако этот метод довольно дорогостоящий.

Формула: $СКФ (\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2) = 78 \times 1/\text{цистатин (мг/л)} + 4$ или: $87 \times 1/\text{цистатин (мг/мл)} - 6,9$

При интерстициальной нефропатии (ИН) не происходит повреждения клубочков. При ИН, особенно вызванной индинавиром, наблюдается стерильная лейкоцитурия как признак интерстициального повреждения и может прогрессировать нарушение функции почек.

При лейкоцитурии необходимо попытаться выявить возбудителя (посев средней порции мочи), чтобы начать антибиотикотерапию с учетом резистентных свойств, поскольку интерстициальный нефрит может быть бактериальной природы. При абактериальной лейкоцитурии необходимо исключить туберкулез почек мочевых путей.

Развитие синдрома Фанкони указывает на повреждение канальцев почек (тубулоксическое действие препаратов). Обнаруживаются глюкозурия и фосфатурия при нормальном уровне глюкозы крови (ниже почечного порога для глюкозы) и гипофосфатемия. Клиническая симптоматика очень неспецифична — пациент жалуется лишь на общую слабость и недомогание. Повышение уровня сывороточного креатинина часто обнаруживается на поздних стадиях (если вообще обнаруживается).

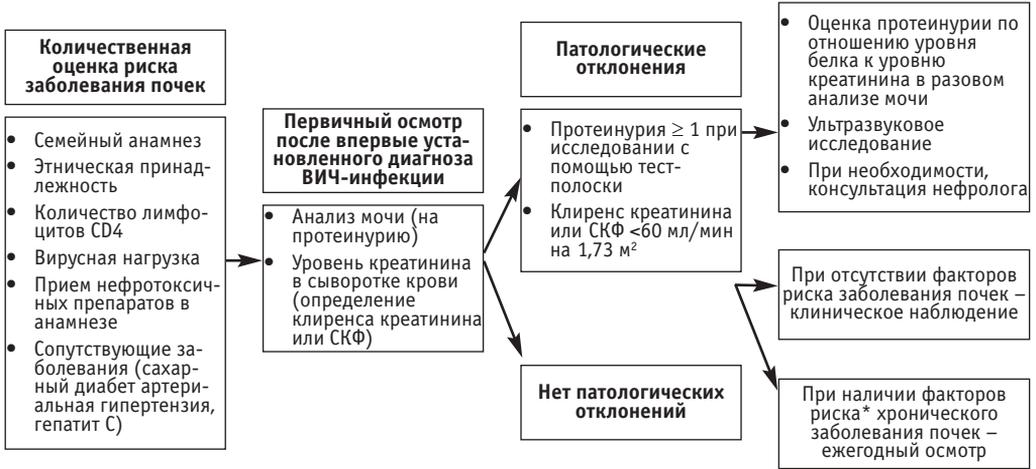
Лабораторный контроль функции почек

Всем ВИЧ-инфицированным необходимо определять уровни электролитов в крови (калия, натрия, кальция и фосфата) и сывороточного креатинина (клиренс креатинина) каждые 3 месяца. Кроме того, каждые 3 месяца следует выполнять анализ мочи на глюкозурию, протеинурию, эритроцитурию и лейкоцитурию.

При обнаружении выраженной протеинурии или повышения сывороточного уровня креатинина необходимо направить больного к нефрологу (при необходимости выполняется биопсия почки). Нельзя терять время при обнаружении быстрого повышения уровня креатинина (возможен быстропрогрессирующий гломерулонефрит), или повышения ЛДГ в сочетании с гипербилирубинемией и тромбоцитопенией (гемолитико-уремический синдром, ГУС), или тяжелого нарушения электролитного баланса (особенно гиперкалиемии), или неконтролируемого ацидоза, который у пациентов, получающих АРТ, может оказаться лактацидозом.

Бессимптомная незначительная протеинурия без повышения креатинина может наблюдаться у трети не получающих АРТ пациентов. В этом случае необходимо следить за ее динамикой,

выполняя анализы мочи каждые 3 месяца. Тяжесть протеинурии можно оценивать по отношению уровня белка к уровню креатинина в разовом анализе мочи, которое в норме меньше единицы (например, при концентрации белка в моче 120 мг/дл и уровне креатинина в моче 30 = протеинурия 4 г/сут).



*Пациенты, у которых повышен риск хронического заболевания почек: африканцы и афроамериканцы, больные сахарным диабетом, артериальной гипертензией или гепатитом С; количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹; РНК ВИЧ > 4000 копий/мл. Источник: Gupta, 2005.

Рисунок 20.1. Алгоритм скринингового обследования на ВИЧ-ассоциированные заболевания. С изменениями в соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционистов (Infectious Diseases Society of America, IDSA)

Снижение функции почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией следует трактовать как симптоматическую ВИЧ-инфекцию, поэтому следует рассмотреть вопрос о назначении антиретровирусной терапии. При проведении обследования необходимо воздержаться от введения контраста для визуализации мочевых путей, особенно при нарушении функции почек, протеинурии и всех формах заболеваний со сниженным объемом циркулирующей крови (включая цирроз печени), чтобы не допустить развития почечной недостаточности, обусловленной контрастным веществом.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН)

ВИЧ-АН характеризуется быстрым снижением функции почек, особенно у афроамериканцев. Факторами риска служат генетическая предрасположенность (97% афроамериканцев), мужской пол и наркозависимость.

У большинства пациентов наблюдается тяжелый иммунодефицит с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ (только в 20% случаев количество лимфоцитов в пределах нормы). Сообщалось об отдельных случаях быстрого развития почечной недостаточности на фоне острой ВИЧ-инфекции. По-видимому, риск развития ВИЧ-АН не зависит от уровня вирусной нагрузки или продолжительности ВИЧ-инфекции.

Типична нефротическая протеинурия с потерей белка более 3,5 г/сут, однако протеинурия может быть минимальной. Заболевание быстро прогрессирует и может привести к терминальной стадии почечной недостаточности (и необходимости диализа) менее чем за 10 месяцев (Szczech, 2001). Артериальное давление в норме или несколько повышено; почки при ультразвуковом исследовании не увеличены в размерах. Несмотря на гемодиализ, смертность в течение года составляет 50%; при применении антиретровирусной терапии она составляет примерно 30%.

Гистологическая картина в биоптате почки в большинстве случаев (70%) соответствует очаговому сегментарному склерозирующему гломерулонефриту (ОСГН), который также часто наблюдается при «злокачественной артериальной гипертензии» у афроамериканцев. Однако у ВИЧ-инфицированных симптомы гломерулонефрита могут быть обусловлены и другими причинами, например, амилоидозом почек (Daugas, 2005). Опубликованы описания единичных случаев, в которых при исходном гистологическом исследовании ткани почки ВИЧ обнаруживался в базальной мембране клубочков. Впоследствии было зарегистрировано впечатляющее улучшение гистологической картины на фоне АРТ (Winston, 2001).

Опыт лечения других форм ОСГН показывает, что только ранее начало АРТ (т. е. до начала рубцевания клубочков как стадии течения ВИЧ-АН) может принести успех. Действовать нужно быстро: течение ВИЧ-АН не зависит от количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки, но действие ВИЧ на почки необходимо устранить. Конкретных рекомендаций по выбору антиретровирусных препаратов нет, однако следует учитывать, что препараты по-разному выводятся почками и может потребоваться коррекция дозы (например, для НИОТ при СКФ <60 мл/мин). К терапии следует добавить ингибиторы АПФ (см. таблицу 2). О необходимости применения стероидов существуют разные мнения (1 мг/кг/сут в течение 2–11 недель), однако в США их часто применяют одновременно с началом ВААРТ, особенно в случаях, когда течение заболевания напоминает волчанку (Haas, 2005; Gupta, 2005).

Постинфекционный гломерулонефрит

Многие бактерии и вирусы способны провоцировать острый постинфекционный гломерулонефрит или другой хронический гломерулонефрит или поддерживать его течение. Это могут быть вирусные инфекции, в том числе цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус varicellazoster, вирус гриппа, аденовирус и парвовирус В19, а также ВИЧ. Острый постинфекционный гломерулонефрит может развиваться также после малярии, сифилиса, а также инфекций, вызванных стафилококками, пневмококками, легионеллами, сальмонеллами и другими возбудителями. Кроме того, есть риск развития циркуляторной почечной недостаточности на фоне профузной диареи при инфекционном энтероколите.

Мембранозный гломерулонефрит — особая форма вторичного гломерулонефрита, который возникает на фоне злокачественных опухолей или гепатитов (В и С). Хронический гепатит С может осложняться либо мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом; кроме того, криоглобулинемия, характерная для гепатита С, может привести к васкулиту с поражением почек.

В Германии наиболее частое заболевание почек — IgA-нефропатия. Пусковым фактором может быть ВИЧ-инфекция, инфекции дыхательных путей или гепатит А. Постинфекционный гломерулонефрит лечат с применением специфических схем с одновременным лечением вызвавшей его инфекции (см. ниже).

Независимо от выраженности гистологических изменений в печени ВГС-ассоциированный гломерулонефрит является показанием к лечению интерфероном и рибавирином (обратите внимание на коррекцию интервала между дозами). Однако рибавирин противопоказан при клиренсе креатинина <50 мл/мин/1,73 м² из-за риска длительной анемии. При нефритическом синдроме, обусловленном криоглобулинемией на фоне гепатита С, назначают поддерживающую терапию низкими дозами интерферона или другую противовоспалительную антилимфоцитарную терапию.

Основные принципы лечения гломерулонефрита

Прежде всего необходимо лечить инфекцию, вызвавшую постинфекционный гломерулонефрит, в том числе гепатиты В и С и ВИЧ-инфекцию.

Особое внимание следует уделить нормализации артериального давления. Необходимо добиваться уровня АД < 130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии < 120/80 мм рт. ст. Для контроля артериального давления применяются ингибиторы АПФ, а также блокаторы рецепторов к ангиотензину II, обычно в комбинации с диуретиками.

При протеинурии назначают ингибитор АПФ, при необходимости в высокой дозе, независимо от уровня АД. При протеинурии больше 0,5–1 г/сут к лечению ингибитором АПФ добавляют блокатор рецепторов к ангиотензину II. Количество белка в рационе ограничивают величиной 0,6–0,8 г/кг/сут (полезны низкобелковые диеты, например, средиземноморская). При высокой протеинурии (>3,5 г/сут), если уровень сывороточного альбумина падает до уровня <25 г/л, показана антикоагулянтная терапия, поскольку с протеинурией теряются факторы свертывания (антитромбин III и многие другие), что приводит к гиперкоагуляции и высокому риску тромбозов глубоких вен (Маркумар или низкомолекулярные гепарины; целевое значение МНО 2–3).

Прием жидкости должен быть ограничен до 1,5–2 литров в сутки в зависимости от веса тела и выраженности отеков. Отказ от курения имеет жизненно важное значение, поскольку никотин повышает риск прогрессирования гломерулонефрита.

Медикаментозное лечение гиперлипидемии показано только в случае, когда все попытки подбора диеты исчерпаны. Препараты выбора — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Необходимо проверить допустимость их одновременного применения с текущей схемой АРТ (см. главу 32 «Лекарственные взаимодействия»). Фибраты или комбинации фибрата и статина допустимо применять с осторожностью только при снижении функции почек. Необходимо по возможности воздерживаться от применения обезболивающих препаратов, особенно «малых анальгетиков», таких, как аспирин и парацетамол.

Пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин/1,73 м² должен лечить нефролог.

Лечение артериальной гипертензии

У антигипертензивных препаратов много побочных эффектов, например, ингибиторы АПФ вызывают гиперкалиемию. При уровне креатинина 1,4 мг/дл нельзя назначать калийсберегающие диуретики, а при уровне креатинина >1,8 мг/дл можно использовать только петлевые диуретики, такие, как фуросемид или торасемид.

Таблица 20.1. Контроль артериального давления

Фармакологическая группа	Препараты	Дозы (примерные)
Ингибиторы АПФ	Лизиноприл, беназеприла гидрохлорид, фозиноприл натрия, эналаприл и т.д.	Фозинорм® 5 мг 1 раз в сутки, медленно повышать до 20 мг/сут
Бета-блокаторы	Метопролол, бисопролол	Белок-Зок® (47,5 мг) 1 табл. 1 раз в сутки
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	Валсартан, кандесартан, телмисартан и т.д.	Блопресс® сначала 2–4 мг/сут, осторожно повышать до 16 мг/сут
Диуретики	Гидрохлортиазид + триамтерен	Дитид Н® 1 табл. 1 раз в сутки
Антагонисты кальция	Амлодипин	Норваск® 5 мг 1 раз в сутки, после >1 недели при необходимости увеличить дозу до 2 раз в сутки

Нефротоксичность антиретровирусной терапии

В почках протекают такие же аллергические или аутоиммунные реакции, как в коже и других внутренних органах. Реакции бывают гуморальными и опосредованными Т-лимфоцитами и могут привести к почечной недостаточности. Спектр реакций варьирует от реакции гиперчувствительности первого типа (острый интерстициальный нефрит после приема препарата) до реакции замедленной гиперчувствительности четвертого типа, опосредуемой Т-лимфоцитами (особые формы хронического интерстициального нефрита). Таким образом, важно помнить, что даже однократный прием анальгетика (например, ибупрофена) может привести к почечной недостаточности. В принципе, такая ситуация возможна и при приеме антиретровирусных препаратов. После любого изменения схемы лечения необходимо следить за показателями функции почек. Лабораторное обследование проводится через 14 дней после замены схемы терапии при наличии любых симптомов нарушения функции почек, в ином случае каждые 4 недели в течение первого года.

Острая почечная недостаточность или острый тубулярный некроз могут развиваться на фоне приема ацикловира, ганцикловира, адефовира, аминогликозидов или пентамидина. Нарушение функции канальцев почек наблюдается при приеме диданозина, ставудина и ламивудина. Острый аллергический интерстициальный нефрит может возникнуть на фоне реакции гиперчувствительности к абакавиру. Сообщалось о случаях развития мембранопролиферативного гломерулонефрита на фоне приема атазанавира и энфувиртида.

Типичные побочные эффекты антиретровирусной терапии

Кристаллическая нефропатия

Сейчас, когда применяются в основном усиленные ритонавиром ИП, намного реже обнаруживаются нарушения работы почек вследствие кристаллурии и нефролитиаза. Дни, когда широко применялся индинавир в режиме приема 3 раза в сутки, прошли. На рентгенограмме брюшной полости камни видны не всегда. Камни становятся видны только при отложении в них солей кальция. Однако, как только камни становятся видимыми на рентгенограммах, их начинают принимать за кальциево-оксалатные. Уратные камни рентгенопрозрачны.

Кристаллурию вызывают многие препараты, и нефролитиаз часто бывает вызван их комбинацией. К таким препаратам относятся ампициллин, ацикловир, аспирин, ципрофлоксацин, метотрексат, витамин С, сульфаниламиды и другие препараты, повышающие уровень мочевой кислоты в крови. Прием большого количества жидкости, Бускопан® и анальгетики часто помогают справиться с почечной коликой на дому и избежать госпитализации. При необходимости урологической консультации необходимо разъяснить пациенту все риски, связанные с использованием контрастных веществ.

В конце 1990-х годов у пациентов, длительно получавших индинавир, часто наблюдалось повышение уровня креатинина (Fellay, 2001; Voubaker, 2001). Типичные признаки индинавировой нефропатии включают стерильную лейкоцитурию и экзогенную трансформацию паренхимы почек без каких-либо других патологических изменений. После отмены индинавира в большинстве случаев функция почек восстанавливалась. Однако следует помнить, что стерильная лейкоцитурия может быть симптомом туберкулеза мочевых путей.

Гипофосфатемия и токсическое повреждение канальцев почек, синдром Фанкони

Когда концентрация молекул лекарственных препаратов, профильтровавшихся из клубочков в первичную мочу, превышает возможности транспортных систем эпителиальных клеток реабсорбирующих канальцев, они выводятся с мочой. Наиболее яркий пример — почечный порог выделения глюкозы с мочой (180 мг/дл). Однако некоторые препараты нарушают функцию транспортных систем канальцев почек; к ним относятся цидофовир, тенофовир и адефовир. Они вызывают вторичный (лекарственный) синдром Фанкони, для которого характерно нарушение функции канальцев почек, причем оно не обязательно сопровождается нарушением скорости клубочковой фильтрации. В моче обнаруживается повышенный уровень фосфатов, аминокислот и глюкозы, при этом уровень фосфатов в крови снижен. Потеря аминокислот, фосфатов, глюкозы, бикарбонатов и других органических и неорганических веществ, а также воды, может клинически проявляться учащением мочеиспусканий, жаждой, быстрой утомляемостью, болью в костях, общей слабостью; она приводит к вторичным изменениям в костной ткани.

Гипофосфатемия (<0,8 ммоль/л) не всегда является проявлением синдрома Фанкони. Она также наблюдается при алкоголизме, диабете, кахексии, диарее и нарушениях метаболизма витамина D или гиперпаратиреоза. Около 10% случаев гипофосфатемии приходится на не получающих АРТ ВИЧ-инфицированных, 23% случаев приходится на получающих АРТ, и до 31% случаев — на получающих тенофовир. Причин появления гипофосфатемии много, они разнообразны. Например, может встречаться снижение всасывания фосфатов (в норме: 1200 мг/сут). При обнаружении низкого уровня фосфатов в крови (<0,8 или 0,6 ммоль/л) необходимо назначить контрольный анализ и обследовать пациента для выявления других признаков синдрома

Фанкони. Обнаружение нормального уровня паратгормона и витамина D или наличие в анамнезе приема диуретиков, рвоты или опухоли могут указывать на другие причины гипофосфатемии. Если потребление молочных продуктов неэффективно, с осторожностью назначают витамин D (например, Рокальтрол® 0,25 мкг через день), однако необходимо остерегаться гиперкальциемии.

По описаниям клинических случаев можно сделать вывод, что почечная недостаточность в первую очередь развивается у пациентов, у которых есть другие причины для развития нарушения функции почек. Большинство из них получали комбинированную АРТ, включавшую усиленный ритонавиром ИП и тенофовир, кроме того, у них были сопутствующие заболевания и цирроз печени или гепатит. Нефрологи советуют крайне осмотрительно подходить к выбору антиретровирусных препаратов у пациентов с протеинурией, нефритическим синдромом, циррозом печени и (или) дислипидемиями. Таким пациентам не следует назначать нефротоксические препараты, в том числе цидофовир, адефовир и тенофовир. В принципе, им можно назначать НИОТ, однако в некоторых ситуациях, если позволяют резистентные свойства вируса, лучше назначать комбинации нейтральных для почек препаратов: комбинацию двух усиленных ритонавиром ИП, комбинацию ИП и ННИОТ или комбинацию ралтегравира и маравирока. Рекомендуется пристально следить за динамикой уровней креатинина и фосфатов в сыворотке крови, а также протеинурии и эритроцитурии.

Тенофовир и функция почек

В связи с широким применением тенофовира следует ожидать появления отдаленного лекарственного поражения почек в будущем. При анализе 455 392 пациенто-лет базы данных компании Gilead частота возникновения нежелательных осложнений со стороны почек с момента одобрения препарата составила 29,2 случая на 100 000 пациенто-лет (Nelson, 2006). Однако эти данные были получены с помощью ненадежной системы пассивных уведомлений и потому не отражают реальную картину. В проспективных исследованиях GS 903E и GS 934 ухудшение функции почек (повышение креатинина $>1,5$ мг/мл) было выявлено за период наблюдения (144 недели) у $<1\%$ пациентов, а протеинурия >100 мг/дл у $<5\%$ пациентов. Однако пациенты, страдавшие почечной недостаточностью, исключались из этих исследований (Gallant, 2008).

Основное проявление нефротоксического действия тенофовира — синдром Фанкони (22,4/100 000 пациенто-лет). Он почти всегда сопровождается гипофосфатемией, глюкозурией (почечный сахарный диабет без повышения уровня глюкозы крови) и легкой протеинурией. Синдром Фанкони возникает в среднем через 7 месяцев после начала приема тенофовира и исчезает примерно через 4–6 месяцев после отмены препарата (Izzedine, 2004). Изолированная гипофосфатемия без глюкозурии при ВИЧ-инфекции не может служить основанием для установления диагноза синдрома Фанкони. Причинами изолированной гипофосфатемии могут быть истощение (нарушения питания), дефицит витамина D, прием диуретиков и алкоголизм; обнаружение гипофосфатемии не требует обязательной отмены тенофовира.

В регистрационных исследованиях показатели частоты нарушений функции почек (изменения клиренса креатинина, глюкозурия, протеинурия и ацидоз) у получавших тенофовир пациентов не превышали аналогичные показатели в контрольных группах. Однако через 24 недели приема тенофовира гипофосфатемия была выявлена у 13% ранее получавших АРТ пациентов (113 недель: 22%). Частота гипофосфатемии намного превышала частоту в группе плацебо, однако она не сопровождалась признаками токсического поражения канальцев почек (Gallant, 2004; Gallant, 2006). В одном исследовании медиана времени до появления побочных эффектов со стороны почек составила 10 месяцев (Izzedine, 2004). Риск повышается при применении комбинации нефротоксических препаратов, при наличии болезни почек или почечной недостаточности в анамнезе, при сепсисе, обезвоживании, терминальной стадии ВИЧ-инфекции или тяжелой артериальной гипертензии (Nelson, 2006). При анализе данных когортных исследований были выявлены следующие факторы риска: количество лимфоцитов $CD4 <50$ мкл⁻¹, возраст >45 лет, сахарный диабет и длительный прием АРТ до начала приема тенофовира (Moore, 2007).

Как и остальные НИОТ, тенофовир выводится почками и его дозу при почечной недостаточности надо корректировать. Несмотря на ранее описанные клинические случаи и тот факт, что

ритонавир увеличивает Cmax и AUC тенофовира примерно на 30%, его можно включать в схемы, содержащие усиленный ритонавиром ИП. Это было также подтверждено результатами исследований *in vitro* (Izzedine, 2005; Ray, 2005). Результаты когортных исследований, в которых было выявлено значимо более быстрое снижение СКФ у пациентов, получавших схему, включающую тенофовир с ИП/г, по сравнению с пациентами, получавшими схему с тенофовиром и ННИОТ (Goicoechea, 2008), необходимо пересмотреть, а пока не придавать им большого значения.

Во время первого года лечения тенофовиром пациентов со здоровыми почками необходимо обследовать ежемесячно, затем можно перейти на обследования каждые 3 месяца. Достаточно определить уровень сывороточного креатинина, (рассчитать) СКФ, сывороточные уровни фосфатов и глюкозы, а также с помощью тест-полосок проверить мочу на содержание белка, глюкозы и эритроцитов. Пациентов с нарушениями функции почек следует обследовать чаще. В случае назначения дополнительных нефротоксических препаратов или препаратов, которые экскретируются тем же белком-переносчиком (аминогликозиды, амфотерицин В, фамцикло-вир, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир и ИЛ-2), функцию почек следует проверять еженедельно.

Дозы антиретровирусных препаратов при почечной недостаточности

Прежде чем назначать тот или иной препарат, необходимо ознакомиться с информацией по его применению, предоставляемой компанией-производителем. Поскольку ННИОТ и ИП практически полностью выводятся печенью, корректировать дозу при почечной недостаточности обычно приходится только у препаратов группы НИОТ, если, конечно, у пациента нет сопутствующей печеночной недостаточности.

Таблица 20.2. Дозы антиретровирусных препаратов при почечной недостаточности (суточные дозы, если не указано иное), ГД = гемодиализ

Фармакологическая группа	Стандартная доза	Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза при почечной недостаточности
AZT (Ретровир®)	250 мг 2 раза в сутки	>10 <10	250 мг 2 раза в сутки 300–400 мг
ЗТС (Эпивир®)	300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки	> 50 30–49 <30 <5	Стандартная доза 150 мг 1 раз в сутки 150 мг (15 мл) в 1-й день; 100 мг (10 мл) в последующие дни 50 мг (5 мл) в 1-й день; 25 мг (2,5 мл) в последующие дни
AZT+ЗТС (Комбивир®)	1 табл. 2 раза в сутки	>50 <50	Стандартная доза Не рекомендуется
ABC (Зиаген®)	300 мг 2 раза в сутки	>50 <50	Стандартная доза Противопоказан
AZT+ЗТС+ABC (Тризивир®)	1 таблетка 2 раза в сутки	>50 <50	Стандартная доза Не рекомендуется
d4T (Зерит®)	40 мг 2 раза в сутки (>60 кг) 30 мг 2 раза в сутки (<60 кг)	>50 30–49 <30	Стандартная доза Половина стандартной дозы Четверть стандартной дозы
ddI (Видекс®)	400 мг 1 раз в сутки (>60 кг) 250 мг 1 раз в сутки (<60 кг) (в комбинации с TDF не превышать 250 мг 1 раз в сутки)	>60 30–59 10–29 <10	Стандартная доза Половина стандартной дозы 150 или 100 мг 1 раз в сутки 100 или 75 мг 1 раз в сутки
TDF (Вирид®)	300 мг 1 раз в сутки (тенфовир дизопроксила фумарат)	>50 30–49 10–29 ГД	Стандартная доза 300 мг каждые 2 дня 300 мг каждые 72–96 часов 300 мг каждые 7 дней после ГД
FTC (Эмтрива®)	200 мг 1 раз в сутки	>50 30–49 15–29 <15 (вкл. ГД)	Стандартная доза 200 мг каждые 2 дня 200 мг каждые 72 часа 200 мг каждые 96 часов
TDF + FTC (Трувада®)	1 таблетка 1 раз в сутки	>50 30–49 <30 и ГД	Стандартная доза каждые 24 часа 1 таблетка каждые 48 часов Не рекомендуется

Пациентам с почечной недостаточностью, у которых клиренс креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м², нельзя назначать рибавирин (продолжительная анемия). Энфувиртид можно назначать без снижения дозы пациентам с эндогенным клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин/1,73 м²; данных по применению энфувиртида при более тяжелой почечной недостаточности нет.

Оппортунистические инфекции и почечная недостаточность

Пневмоцистная пневмония

Поскольку высокие дозы ТМП-СМК токсичны для почек, решение о его применении должно быть тщательно взвешено. Пациентам с почечной недостаточностью не следует также назначать пентамидин в/в.

Таблица 20.3. Лечение пневмоцистной пневмонии при почечной недостаточности

	СКФ норма	СКФ >50 мл/мин	СКФ 10–50 мл/мин	СКФ <10 мл/мин	Коррекция дозы для ГД/ПАПД/ продолж. Д
*ТМП-СМК	160/800 мг 3 таблетки 3 раза в сутки (всего 120 мг/кг в сутки)	100% каждые 12 часов	100% каждые 12–24 часа	50% каждые 24 часа	ГД: + половинная доза после диализа ПАПД: не корректировать дозу ПАВГФ: СКФ 10–50 ПВВГФ: СКФ <10
Дапсон	100 мг каждые 24 часа	50–100%	50%	Не назначать	Не назначать
Атоваквон	750 мг каждые 12 часов	100%**	100%**	100%**	ГД: не корректировать дозу ПАПД: не корректировать дозу* ПАВГФ: (СКФ <10)**
Пентамидин	4 мг/кг каждые 12 часов	100%	100% каждые 24–36 часа	100% каждые 48 часов См. текст	ГД: (СКФ <10)*** ПАПД: (СКФ <10)** ПАВГФ: (СКФ <10)**

* Исследования не проводились, рекомендуется стандартная доза.

** Исследования не проводились, рекомендуется такая же доза, как при СКФ <10 мл/мин.

(Продолж. Д = продолжительный диализ; ГД = интермиттирующий гемодиализ, ПАПД = продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ; ПАВГФ = продолжительная артериовенозная гемофильтрация, ПВВГФ = продолжительная вено-венозная гемодиализация)

Токсоплазменный энцефалит

Таблица 20.4. Лечение токсоплазменного энцефалита у больных с почечной недостаточностью

	СКФ норма	СКФ >50 мл/мин	СКФ 10–50 мл/мин	СКФ <10 мл/мин	Коррекция дозы для ГД/ПАПД/ продолж. Д
Пириметамин	50–75 мг каждые 24 часа	100%	100%	100%	ГД: не корректировать дозу ПАПД: не корректировать дозу ПАВГФ: не корректировать дозу
Клиндамицин	150–300 мг каждые 6 часов	100%	100%	100%	ГД: не корректировать дозу ПАПД: (СКФ <10)* ПАВГФ: (СКФ <10)* ПВВГФ: как для нормальной СКФ
Сульфадиазин	2 г каждые 6 часов	Не назначать	Не назначать	Не назначать	Не назначать

* = Исследования не проводились, рекомендуется такая же доза, как при СКФ <10 мл/мин.

(Продолж. Д = продолжительный диализ; ГД = интермиттирующий гемодиализ, ПАПД = продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ; ПАВГФ = продолжительная артериовенозная гемофильтрация, ПВВГФ = продолжительная вено-венозная гемодиализация)

Инфекции ЦМВ, ВПГ, VZV

Таблица 20.5. Лечение инфекций, вызванных цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, вирусом varicella-zoster у больных с почечной недостаточностью

Препарат	СКФ норма	СКФ >50 мл/мин	СКФ 10–50 мл/мин	СКФ <10 мл/мин	Коррекция дозы для ГД/ПАПД/продолж. Д
Ацикловир	5–10 мг/кг каждые 8 часов	5 мг/кг каждые 8–12 часов	5 мг/кг каждые 12–24 часа	2,5 мг/кг каждые 24 часа	ГД: прием дозы препарата после диализа ПАПД: СКФ <10 ПАВГФ: 3,5 мг/кг каждые 24 часа ПВВКФ: 6,5–15 мг/кг каждые 24 часа
Ганцикловир	5 мг/кг каждые 12 часа	3 мг/кг каждые 12 часов, если СКФ 25–50 мл/мин	3 мг/кг каждые 24 часа если СКФ 10–25 мл/мин	15 мг/кг каждые 24 часа	ГД: прием дозы препарата после диализа ПАПД: СКФ <10 ПАВГФ: 3,5 мг/кг каждые 24 часа ПВВКФ: 2,5 мг/кг каждые 24 часа
Валганцикловир	900 мг каждые 12 часов	СКФ: 40–59 мл/мин 450 мг каждые 12 часов СКФ: 25–39 мл/мин 450 мг каждые 24 часа СКФ: 10–24 мл/мин 450 мг каждые 48 часов для фазы индукции		Неизвестно	Неизвестно
Фоскавир	90 мг/кг каждые 12 часов	50–100%	10–50%	Не назначать	ГД: прием дозы препарата после диализа ПАПД: 60 мг/кг каждые 48–72 часа ПАВГФ: СКФ 10–50
Цидофовир	5 мг/кг каждые 7 дней	100%	0,5–2 мг/кг каждые 7 дней	Не назначать	ГД: СКФ 10–50 ПАПД: СКФ 10–50 ПАВГФ: не назначать
Фамцикловир	250 мг каждые 8 часов перорально	каждые 12 часов	каждые 48 часов	50% каждые 48 часов	ГД: прием дозы препарата после диализа ПАПД: ? ПАВГФ: СКФ 10–50

(Продолж. Д = продолжительный диализ; ГД = интермиттирующий гемодиализ, ПАПД = продолжительный амбулаторный перитонеальный диализ; ПАВГФ = продолжительная артериовенозная гемодиализация, ПВВКФ = продолжительная вено-венозная гемодиализация)

Литература

- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz compared with zidovudine/ lamivudine and efavirenz in treatment naive patients: 144-week analysis. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 74-78.
- Cihlar T, Ho ES et al. Human renal organic anion transporter (hOAT 1) and its role in nephrotoxicity of antiviral nucleoside analogs. *Nucleot Nucleic Acids* 2001;20: 641-648.
- Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, et al. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther* 2007; 12: 267-272.
- Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Créput C, Gonzales-Canali G, Hill G, et al. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS* 2003;17:935-937.
- Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV – infected patients. *Kidney Int* 2005; 67: 393- 403.
- Day SL, Leake Date HA, Bannister A, Hankins M, Fisher M. Serum hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 301- 4.
- Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al: Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001; 358:1322-27.
- Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ Jr, Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney International* 2005; 67:393-403.
- Gagnon RF, Tecimer SN, Watters AK, Hatzakis GE, Tsoukas CM. The natural history of leucocyturia associated with indinavir treatment in HIV + individuals. *Am J Nephrol* 2000, 20: 448–454.
- Gallant JE, Parish MA et al. Tenofovir and changes in renal function:reply to Gupta (letter). *Clin Infect Dis* 2005; 41:571
- Gallant JE, Winston J, DeJesus E, et al. The 3- year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue- containing regime in antiretroviral- naive patients. *AIDS* 2008, 22:2155- 2163.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201.

- Gaspar G, Monereo A, García-Reyne A, de Guzmán M. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with Tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004; 18: 351-352.
- Goicoechea M, Liu S et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008; 197 : 102-108.
- Gupta S, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1559- 1585.
- Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with «lupus-like» features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int* 2005; 67: 1381-90.
- Inui KI, Masuda S, Saito H. Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney. *Kidney Int* 2000, 58: 904- 958.
- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:743-746.
- Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment- experienced patients. *AIDS* 2004; 18: 1074- 76.
- Izzedine H, Launday-Vacher V, Deray J. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. *AIDS* 2005, 19: 455-62.
- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:743-746.
- Julg BD, Bogner JR, Crispin A, Goebel FD. Progression of renal impairment under therapy with tenofovir. *AIDS* 2005; 19:93-99.
- Kinai E, Hanabusa H et al. Renal tubular toxicity associated with tenofovir assessed using urine-beta 2 microglobulin, percentage of tubular reabsorption of phosphate and alkaline phosphatase levels. *AIDS* 2005; 19:2031-2041.
- Kopp JB, Miller KD, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997; 127: 119-125.
- Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfurvitide in a patient with impaired renal function; *Clin Infect Dis* 2004; 39: e119-e121
- Malik A, Abraham P, Malik N. Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment-case report and review of literature; *J Infect* 2005; 51: E61-65.
- Marras D, Bruggeman LA, Gao F, et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med* 2002;8:522-6.
- Mocroft A, Kirk O, Gatell J, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:1119-27.
- Moore R et al. Tenofovir and renal dysfunction in clinical practice. Abstract 832, 14th CROI 2007, Los Angeles.
- Moreno S, Domingo P et al. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV -1 treatment-experienced patients with adverse events related to prior NRTI use. *J AIDS* 2006; 42: 385- 387.
- Nelson M, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir DF for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21: 1273- 1281.
- Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J AIDS* 2004; 35: 269-273.
- Ray AS et al., Efflux of tenofovir by multidrug- resistance associated protein 4 (MRP4) is not affected by HIV protease-inhibitors. 10th EACS Dublin 2005, PE 4.3/13.
- Selik RM, Byers RH Jr, Dworkin MS, Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987–1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 378–387
- Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; 16:1257-63.
- Szczec LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61:195-202.
- Szczec LA. Renal diseases associated with HIV infection: epidemiology, clinical course, and management. *Clin Infect Dis* 2001;33:115-9.
- Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998, 352:783-784
- Winston J A, Bruggeman LA, Ross MD et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 1979-1984.
- Winston A, Amin J, Mallon P, Marriott D, Carr A, Cooper DA, Emery S. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006;7:105-11.
- Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006;20:561-5.

21. Заболевания сердца при ВИЧ-инфекции

Петер Крингс и Тилл Нейманн

Метаболические нарушения — частые побочные эффекты АРТ. С увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных и ростом риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все большее значение приобретают диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при ВИЧ-инфекции (Neumann, 2002a; Dakin, 2006).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В самом обширном проспективном исследовании, включавшем более 23000 пациентов, было обнаружено, что с каждым годом антиретровирусной терапии заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ) возрастает на 26% (Friis-Moller, 2003; Law, 2006). Однако частота этого сердечно-сосудистого события (ССС) была невелика — 3,5 ИМ на 1000 пациенто-лет. Было установлено, что антиретровирусная терапия является независимым фактором риска развития ИБС наряду с такими классическими факторами риска ССЗ, как возраст, пол и, в особенности, курение (Law, 2006). В недавних публикациях группы исследователей под руководством Лундгрена (Lundgren) сообщалось, что у пациентов с ИБС и сахарным диабетом риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) особенно высок (ИБС: в 7,5 раз; сахарный диабет: в 2,4 раза) (Worm, 2009). В связи с этим при регулярных осмотрах пациентов с ИБС или сахарным диабетом, которые получают АРТ, необходимо проявлять особую настороженность в отношении новых симптомов ИБС.

Профилактика и ранняя диагностика ИБС у ВИЧ-инфицированных старше 45 лет с повышенным риском ССЗ должна стать неотъемлемой частью современного подхода к ведению ВИЧ-инфицированных пациентов. Первичная и вторичная профилактика направлены на устранение или уменьшение известных факторов риска (Lundgren, 2008a). Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия — частые побочные эффекты ИП. Однако сейчас появились антиретровирусные препараты, снижающие уровни липидов крови (Colafigli, 2008).

Вызывает интерес влияние НИОТ на частоту возникновения инфарктов миокарда. Повышение частоты ИМ у пациентов, получающих диданозин и абакавир, было установлено в исследовании D:A:D (Sabin, 2008). Повышение частоты ССС также было обнаружено при ретроспективном анализе данных, полученных в исследовании SMART. Возможно, причиной такого повышения частоты ССС послужили воспалительные процессы (Lundgren, 2008b).

Недавно проведенный анализ данных, собранных в исследовании D:A:D, показал, что некоторые ИП (лопинавир, индинавир) и НИОТ (диданозин, абакавир) повышают частоту ССС. У ингибиторов протеазы повышение частоты ССС сопровождалось повышением частоты классических факторов риска, таких, как диабет или гиперлипидемия, которыми можно было частично объяснить произошедшие события. У пациентов, получавших АРТ с абакавиром, также наблюдалась повышенная частота факторов риска, в том числе мужской пол, пожилой возраст, диабет и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания до начала АРТ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, сколько классических факторов риска повлияло на повышение частоты ССС в исследовании D:A:D. Что касается ННИОТ, а также некоторых других ИП (нелфинавир, саквинавир) и НИОТ (зидовудин, ставудин, ламивудин и тенофовир), то нет признаков того, что они могут способствовать повышению частоты ССС.

Даже у ВИЧ-инфицированных, не получающих АРТ, обнаруживается много значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (Neumann, 2004a+b). Из них особенно заметным является курение — в некоторых странах потребление сигарет среди ВИЧ-инфицированных в 2–3 выше, чем среди остального населения. Профилактика ИБС основана на рекомендациях для не инфицированных ВИЧ лиц (Smith, 2006; Graham, 2007) (см. таблицу 1) и рекомендациях Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (EACS) (Lundgren, 2008).

Отказ от курения и соблюдение принципов здорового питания — первый шаг к устранению гиперхолестеринемии. Рацион должен быть сбалансированным и включать фрукты, овощи, цель-

нозерновой хлеб и молочные продукты низкой жирности. Второй шаг заключается в применении гиполипидемических препаратов (Dube, 2003). Однако статины могут вступать в лекарственные взаимодействия с широко используемыми антиретровирусными препаратами. В частности, некоторые статины являются субстратами для изофермента 3A4, принадлежащего к ферментной системе цитохрома P450. В результате ингибирования изофермента 3A4 антиретровирусными препаратами концентрация статинов в крови повышается, что приводит к развитию побочных эффектов статинов. В отличие от многих других статинов правастатин и флувастатин метаболизируются без участия изофермента 3A4. В связи с этим некоторые специалисты отдают предпочтение именно этим двум статинам в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные препараты (см. главу 8 «Липодистрофический синдром»). Некоторые проводившиеся программы профилактики эффективно уменьшали количество факторов риска ССЗ у ВИЧ-инфицированных (Lima, 2008).

Таблица 21.1. Профилактика ишемической болезни сердца

-
- 1) Отказ от курения
 - 2) Соблюдение принципов здорового питания
 - 3) Нормализация уровня липопротеидов крови
 - а. Холестерин ЛПНП
 - низкий риск (0-1 фактор риска): <160 мг/дл (4,14 ммоль/л)
 - средний риск (2 и более факторов риска): <130 мг/дл (3,36 ммоль/л)
 - высокий риск (ИБС или сахарный диабет): <100 мг/дл (2,59 ммоль/л)
 - б. Холестерин ЛПВП: >35 мг/дл (0,90 ммоль/л) (повышенный риск >40 мг/дл)
 - с. Триглицериды: <200 мг/дл (5,17 ммоль/л) (повышенный риск <150 мг/дл)
 - 4) Оптимизация уровня глюкозы крови (гликозилированный гемоглобин A1c <6,5%)
 - 5) Сокращение потребления алкоголя (<15 мл/сутки в пересчете на чистый спирт)
 - 6) Регулярные физические нагрузки (1–2 часа в неделю)
 - 7) Нормализация веса (индекс массы тела 21–25 кг/м²)
 - 8) Нормализация артериального давления (АДс <130 мм рт. ст.; АДд <85 мм рт. ст.)
-

ВИЧ-инфицированные пациенты, у которых имеются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также пациенты пожилого возраста должны ежегодно проходить кардиологическое обследование, включающее ЭКГ в покое и оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний. При наличии симптомов сердечно-сосудистых заболеваний необходимо выполнить расширенное кардиологическое обследование (нагрузочные ЭКГ-пробы, стресс-ЭХОКГ, лабораторные маркеры ССЗ, по показаниям — скинтиграфия миокарда или коронарная ангиография). Клинические признаки ИБС обычно появляются, когда просвет коронарных артерий сужается более чем на 75%.

По данным рандомизированных клинических испытаний, снизить риск смерти и повторного инфаркта миокарда позволяет прием аспирина в низких дозах (100 мг/сутки), в некоторых случаях клопидогрела (75 мг/сутки), β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и статинов. Для снятия симптомов медикаментозную терапию можно дополнить антагонистом кальция или нитратом.

Внутрисосудистые вмешательства (коронарная ангиография, включающая баллонную коронарную ангиопластику и установку стентов) проводятся строго по показаниям, изложенным в действующих рекомендациях (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>). Очевидные показания к коронарной ангиографии — зарегистрированная стенокардия напряжения (положительная нагрузочная ЭКГ-проба) или наличие типичных клинических признаков ишемии миокарда в сочетании с изменениями на ЭКГ, повышением активности сердечных изоферментов и (или) выраженным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Важно подчеркнуть, что ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к инвазивным процедурам. Вмешательства на сердце, в том числе катетеризация коронарных сосудов и коронарное шунтирование, с успехом проводились у ВИЧ-инфицированных пациентов (Glazier, 2006; Saporito, 2005; Filsoufi, 2006).

Застойная сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность наблюдается при самой разной патологии миокарда. У ВИЧ-инфицированных пациентов наибольший интерес представляет ВИЧ-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия. Для нее характерны расширение полости левого желудочка и снижение сократительной функции миокарда левого желудочка (Dakin, 2006). Наиболее изученной причиной дилатационной кардиомиопатии при ВИЧ-инфекции является миокардит. К настоящему времени в ткани миокарда ВИЧ-инфицированных найдено множество патогенных микроорганизмов (Patel, 1996; Wu, 1992). Более того, очаговое поражение клеток миокарда способен вызывать и сам ВИЧ. Предполагается, что гибель кардиомиоцитов обусловлена апоптозом, опосредованным цитокинами и gp120 (Fiala, 2004).

Помимо непосредственного повреждения миокарда ВИЧ или другими возбудителями, причиной развития дилатационной кардиомиопатии может быть аутоиммунная реакция. Сообщалось, что до 30% ВИЧ-инфицированных пациентов с кардиомиопатией имеют кардиоспецифические аутоантитела (антитела к α -миозину). В то же время, результаты нескольких исследований показали, что дилатационная кардиомиопатия при ВИЧ-инфекции может быть обусловлена как кардиотоксическим действием ряда лекарственных средств (в частности, пентамидина, интерлейкина-2, доксорубина), так и истощением (Nosanchuk, 2002). Кроме того, сейчас на повестке дня стоят вопросы о том, способны ли антиретровирусные препараты, оказывающие токсическое действие на митохондрии, вызывать сердечную недостаточность (Lewis, 2006; Purevjav, 2007) и способны ли белки ВИЧ вызывать гибель кардиомиоцитов при непосредственном воздействии (Pruznaк, 2008).

К сожалению, сердечная недостаточность не всегда распознается. В проспективном исследовании, включавшем 416 ВИЧ-инфицированных пациентов с заболеваниями сердца, сердечная недостаточность была выявлена у 17,7% пациентов (Twagirumukza, 2007). Особенно часто встречается диастолическая сердечная недостаточность (Schuster, 2008). При кардиомиопатии помимо левожелудочковой недостаточности часто обнаруживается расширение полости и уменьшение сократительной функции миокарда правого желудочка. Однако в датском исследовании, которое включало 90 ВИЧ-инфицированных пациентов, не было выявлено повышения частоты правожелудочковой недостаточности (Kjaer, 2006). Сообщалось, что правожелудочковая сердечная недостаточность может исчезать на фоне антиретровирусной терапии (Rangasetty, 2006).

Диагноз хронической сердечной недостаточности основывается на клинической картине. Помимо сниженной переносимости физических нагрузок часто наблюдаются одышка и отеки. Возможны также никтурия, ночной кашель (сердечная астма), периферический цианоз и прибавка в весе. Подтвердить диагноз сердечной недостаточности помогают ЭКГ, рентгенография грудной клетки и ЭХОКГ.

Существует сывороточный маркер, ценность которого для диагностики и последующего наблюдения доказана. Это натрийуретический пептид типа В (BNP или NTproBNP). Переносимость физической нагрузки оценивают с помощью одноступенчатой нагрузочной пробы (ходьба в течение 6 минут), нагрузочных ЭКГ-проб или нагрузочных проб с исследованием функции внешнего дыхания. Иногда для уточнения диагноза используют магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ), которые выявляют рубцы в миокарде или кальциноз коронарных артерий (Breuckmann, 2007). В случаях, когда причина хронической сердечной недостаточности остается неясной, зачастую прибегают к инвазивным диагностическим методам, в том числе к биопсии миокарда. Контрольные осмотры пациентов с хронической сердечной недостаточностью легкой степени при условии стабильного состояния проводят ежегодно. При умеренной и тяжелой сердечной недостаточности контрольное обследование проводят раз в 6 месяцев, оно должно включать ЭКГ, Эхо-КГ и — по возможности — определение уровня мозгового натрийуретического гормона.

Лечение застойной сердечной недостаточности проводят согласно действующим рекомендациям (www.escardio.org/knowledge/). Начинают лечение с регулярной умеренной физической нагрузки в сочетании с основанной на принципах здорового питания диетой с пониженным

потреблением жидкости и соли. Нестероидные противовоспалительные средства, антиаритмические препараты I класса и антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем, производные дигидропиридина) следует использовать с осторожностью.

Медикаментозная терапия застойной сердечной недостаточности в настоящее время включает следующие препараты.

- Сердечная недостаточность I функционального класса по NYHA (бессимптомная сердечная недостаточность, физическая активность не ограничена): ингибитор АПФ (нормализация артериального давления и функции почек), бета-блокатор для пациентов, перенесших ИМ (лечение начинают с низких доз, регулярно определяют артериальное давление и частоту сердечных сокращений; при хорошей переносимости дозу постепенно наращивают).
- Сердечная недостаточность II функционального класса по NYHA (небольшое ограничение физической активности): бета-блокаторы для всех пациентов и диуретики.
- Сердечная недостаточность III функционального класса по NYHA (выраженное ограничение физической активности): спиронолактон (в низкой дозе под контролем уровня калия).
- Сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA (непереносимость любой физической нагрузки): усиление текущей схемы лечения (комбинация диуретиков), рассмотреть вопрос о трансплантации сердца, рассмотреть возможности хирургических методов лечения и имплантации устройств.

В лечении больных с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса должен участвовать кардиолог. При желудочковой аритмии необходимо рассмотреть показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Если причины сердечной недостаточности устранимы, то в первую очередь проводится соответствующее лечение (например, протезирование сердечных клапанов при первичных пороках сердца или антибактериальная терапия при инфекционном миокардите). В таких случаях рекомендуется обратиться в специализированный центр.

Хроническая сердечная недостаточность уменьшает ожидаемую продолжительность жизни пациентов. Смертность при сердечной недостаточности III–IV функционального класса достигает 30% в год. В то время как описаны и случаи полного выздоровления (Fingerhood, 2001; Tayal, 2001), у большинства пациентов с ВИЧ-ассоциированной дилатационной кардиомиопатией левожелудочковая недостаточность прогрессирует (Felker, 2000). Влияют ли на восстановление функции левого желудочка антиретровирусные препараты, до сих пор не известно. По-видимому, наиболее перспективными средствами борьбы с прогрессированием заболевания являются ранняя диагностика и стандартные методы лечения.

Экссудативный перикардит

Пока не появились эффективные антиретровирусные препараты, экссудативный перикардит был самым частым заболеванием сердца среди ВИЧ-инфицированных. По данным клинических исследований, заболеваемость им составляла 11% в год (Heidenreich, 1995). В то же время, в большинстве случаев поражение перикарда при ВИЧ-инфекции протекает бессимптомно. При этом тяжесть болезни варьирует от острого или хронического перикардита до острой тампонады сердца (Silva-Cardoso, 1999). Поражение перикарда бывает обусловлено самим ВИЧ, другими возбудителями или опухолями (Stotka, 1989). На сегодняшний день наиболее частой причиной экссудативного перикардита у ВИЧ-инфицированных, наблюдающейся в африканских когортных исследованиях, является туберкулезный перикардит (Reuter, 2005). Однако следует помнить и о других, не имеющих отношения к ВИЧ-инфекции причинах экссудативного перикардита, таких как уремия, травма, облучение и лекарственные средства. Иногда за выраженный экссудативный перикардит принимают разрастание жировой ткани вокруг сердца, обусловленное липодистрофией (Neumann, 2002b).

Эхокардиография считается «золотым стандартом» для диагностики болезней перикарда и последующего наблюдения. Тем не менее, для подтверждения диагноза при подозрении на опухоль или ожирение сердца необходима КТ или МРТ. При наличии симптомов следует рассмот-

реть вопрос о перикардиоцентезе. По возможности, следует проводить лечение, направленное на устранение причины экссудативного перикардита. В рамках паллиативной помощи может потребоваться перикардиотомия.

Нарушения ритма сердца

Как возникновение аритмии, так и ее характер часто обусловлены лекарственными препаратами. На фоне приема антиретровирусных препаратов (в частности эфавиренза), а также фоскарнета, пентамидина или метадона возможно удлинение интервала QT на ЭКГ, что дает предпосылки для развития опасной пируэтной желудочковой тахикардии (Castillo, 2002). Изменение QT интервала возможно также при применении многих комбинаций препаратов, в частности, макролидов с фторхинолонами.

После назначения или изменения дозы лекарственного препарата, способного повлиять на интервал QT, необходимо ежедневно регистрировать ЭКГ. В случае развития нарушений ритма необходимо определить уровни электролитов и глюкозы в крови и, при необходимости, скорректировать их. Для купирования пируэтной желудочковой тахикардии применяются препараты магния. Кроме того, нарушения ритма могут возникать одновременно с инфарктом миокарда. Дилатация желудочков сопровождается повышением риска развития угрожающих жизни нарушений ритма и внезапной сердечной смерти (Lanjewar, 2006). Наконец, нарушение вегетативной регуляции сердца у ВИЧ-инфицированных можно выявить по снижению вариабельности сердечного ритма (Lebech, 2007).

Приобретенные пороки

Причиной поражения клапанов сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов служит инфекционный эндокардит (ИЭ) бактериальной или грибковой этиологии. Гипотеза о том, что ВИЧ-инфекция сама по себе повышает восприимчивость к инфекционному эндокардиту, не подтвердилась. Однако, у потребителей инъекционных наркотиков риск развития инфекционного эндокардита в 10–12 раз выше, чем у потребителей неинъекционных наркотиков. Наиболее часто инфекционный эндокардит вызывает *Staphylococcus aureus*, обнаруживаемый у >40% ВИЧ-инфицированных с бактериальным эндокардитом. Кроме того, к возбудителям ИЭ относятся *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (Currie, 1995). Грибковые эндокардиты, которые встречаются не только у потребителей инъекционных наркотиков, чаще всего вызываются *Aspergillus fumigatus*, *Candida* spp. или *Cryptococcus neoformans* и характеризуются худшим прогнозом.

Хотя восприимчивость к ИЭ у ВИЧ-инфицированных пациентов, не употребляющих инъекционные наркотики, не повышается, ИЭ у них протекает значительно тяжелее и прогноз в целом хуже, чем у неинфицированного ВИЧ населения.

К симптомам инфекционного эндокардита относятся лихорадка (наблюдается у 90% больных), утомляемость и снижение аппетита. Иногда (в 30% случаев) выслушивается шум в сердце. При развитии такой клинической картины обязательны повторные посевы крови и чреспищеводная ЭХОКГ (Bayer, 1998). Поскольку выявить возбудителя зачастую трудно, антибактериальную терапию следует начинать как можно раньше, сразу после установления предварительного диагноза эндокардита (по критериям Дьюка), не дожидаясь результатов микробиологического исследования.

Антибактериальную профилактику эндокардита не рекомендуется проводить все ВИЧ-инфицированным. Согласно современным рекомендациям по инфекционному эндокардиту, антибактериальная профилактика показана очень малому числу ВИЧ-инфицированных лиц. Подробную информацию см. на сайте <http://www.escardio.org/>.

Другие болезни сердца

Опухоли сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов встречаются редко, преимущественно на поздних стадиях заболевания. При аутопсии поражение сердца, обусловленное саркомой Капоши или лимфомой, обнаруживается реже, чем в 1% случаев.

У ВИЧ-инфицированных некоторые инфекционные возбудители могут не только приводить к миокардиту, но и вызывать формирование абсцессов. Описаны случаи абсцессов, вызванных *Toxoplasma gondii* и трипаносомами, а также некоторыми другими микроорганизмами. Частота таких проявлений инфекций снизилась на фоне АРТ.

Кроме опухолей и абсцессов, у ВИЧ-инфицированных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции также описаны поражения сосудов, в том числе васкулит и периваскулит. В частности, возможно поражение сосудов легких, в результате которого развивается артериальная легочная гипертензия с последующим расширением правых отделов сердца и формированием правожелудочковой недостаточности.

Таблица 21.2. Болезни сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов

Поражение перикарда

- Экссудативный перикардит
- Перикардит (вирусный, бактериальный, грибковый)
- Опухоли (саркома Капоши, лимфома)

Поражение миокарда

- ВИЧ-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия
- Миокардит (острый, хронический)
- Опухоли (саркома Капоши, лимфома)
- Побочное действие лекарственных средств (особенно при антиретровирусной терапии)

Поражение эндокарда

- Инфекционный эндокардит (бактериальный, грибковый)
- Неинфекционный тромботический (марантический) эндокардит

Поражение сосудов

- Атеросклероз
 - Васкулит, периваскулит
 - Легочная гипертензия
-

Данная глава написана при поддержке Германской сети по сердечной недостаточности (German Heart Failure Network, www.knhi.de).

Литература

- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2946-48.
- Breuckmann F, Nassenstein K, Kondratieva J, et al. MR characterization of cardiac abnormalities in HIV+ individuals with increased BNP levels. *Eur J Med Res*, 2007;12:185-90.
- Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, Turitto G. Efavirenz-associated QT prolongation and torsade de pointes arrhythmia. *Ann Pharmacother*, 2002, 26:1006-8.
- Colafigli M, Di Giambenedetto S, Bracciale L. Cardiovascular risk score change in HIV-1 infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen. *HIV Med*, 2008; 9:172-9.
- Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, et al. A review of endocarditis in AIDS and HIV infection. *Eur Heart J* 1995; 16: 15-8.
- Dakin CL, O'Connor CA, Patsdaughter CA. HAART to heart: HIV-related cardiomyopathy and other cardiovascular complications. *AACN Clin Issues*, 2006; 17:18-29.
- Dube MP, Stein JH, Aberg JA. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the IDSA and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*, 2003; 37: 613-27.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1077-84.
- Fiala M, Popik W, Qiao JH et al. HIV-1 induced cardiomyopathy by cardiomyocyte invasion and gp120, Tat, and cytokine apoptotic signaling. *Cardiovasc Toxicol*, 2004; 4: 97-107.
- Filsoofi F, Salzberg SP, Harbou KT, Neibart E, Adams DH. Excellent outcomes of cardiac surgery in patients infected with HIV in the current era. *Clin Infect Dis*, 2006;43:532-6.
- Fingerhood M. Full recovery from severe dilated cardiomyopathy in an HIV-infected patient. *AIDS Read*, 2001; 11: 333-5.
- Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1993-2003.

- Glazier JJ, Spears JR, Murphy MC. Interventional approach to recurrent myocardial infarction in HIV-1 infection. *J Interv Cardiol*, 2006; 19:93-8.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*, 2007, 28:2375-414.
- Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al. Pericardial effusion in AIDS incidence and survival. *Circulation* 1995; 92: 3229-34.
- Kjaer A, Lebech AM, Gerstoft J, et al. Right ventricular volume and mass determined by cine magnetic resonance imaging in HIV patients with possible right ventricular dysfunction. *Angiology*, 2006;57:341-6
- Lanjewar DN, Agale SV, Chitale AR, Joshh SR. Sudden death due to cardiac toxoplasmosis. *J Assoc Physicians India*, 2006;54:244-5
- Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med*, 2006;7:218-30
- Lebech AM, Kristoffersen US, Mehlsen J, et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2007;27:363-7.
- Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH et al. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis. *AIDS*, 2006;20:675-84.
- Lima EM, Gualandro DM, Yu PC, et al. Cardiovascular prevention in HIV patients: Results form a successful intervention program. *Atherosclerosis*, 2008
- Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.*, 2008; 72-81.
- Lundgren JD, Neuhaus J, Babiker A, et al. Strategies for management of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2008; 22:F17-24.
- Neumann T, Ross B, Hengge UR, et al. Kardiale Manifestationen der HIV-Infektion. *Med Klin*, 2002a; 97: 659-65.
- Neumann T, Canbay A, Barkhausen M, et al. Paracardial lipodystrophy versus pericardial effusion in HIV positive patients. *Heart*, 2002b; 87: e4.
- Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part II: Gender differences. *Eur J Med Res*, 2004a; 9: 55-60.
- Neumann T, Woiwod T, Neumann A, et al. Cardiovascular risk factors and probability for cardiovascular events in HIV-infected patients: Part III: Age differences. *Eur J Med Res*, 2004b, 9: 267-72.
- Nosanchuk JD. Fungal myocarditis. *Front Biosci*, 2002; 7: d1423-38.
- Patel RC, Frishman WH. Cardiac involvement in HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1493-512.
- Pruznak AM, Hong-Brown L, Lanry R, et al. Skeletal and cardiac myopathy in HIV-1 transgenic rats. *Am J Physiol Metab.*, 2008;295:E964-73
- Purevjav E, Nelson DP, Varela JJ, et al. Myocardial fas ligand expression increases susceptibility to AZT-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol*, 2007;7:255-63.
- Rangasetty UC, Rahman AM, Hussain N. Reversible right ventricular dysfunction in patients with HIV infection. *South Med J*, 2006;99:274-8
- Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF. Epidemiology of pericardial effusions at a large academic hospital in South Africa. *Epidemiol Infect*, 2005;133:393-9.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study. *Lancet*, 2008;371:1417-1426.
- Saporito F, Micari A, Raffa S, et al. Acute myocardial infarction and rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty in a young HIV – infected patient. *Int J Clin Pract*, 2005; 59: 376-8.
- Schuster I, Thöni GJ, Ederhy S, et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol*, 2008;101:1213-1217.
- Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L, et al. Pericardial involvement in HIV infection. *Chest* 1999; 115:418-22.
- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.*, 2006 May 16;113(19):2363-72.
- Stotka JL, Good CB, Downer WR, et al. Pericardial effusion and tamponade due to Kaposi's sarcoma in AIDS. *Chest* 1989; 95: 1359-61.
- Tayal SC, Ghosh SK, Reich D. Asymptomatic HIV patient with cardiomyopathy and nephropathy: case report and literature review. *J Infect*, 2001; 42: 288-90.
- Twagirumukiza M, Nkeramihigo E, Seminega B, Gasakure E, Boccara F, Barbaro G. Prevalence of dilated cardiomyopathy in HIV-infected African patients not receiving HAART: a multicenter, observational, prospective, cohort study in Rwanda. *Curr HIV Res*, 2007;5:129-37.
- Worm SW, De Wit S, Weber R, et al. Diabetes Mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with HIV: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study). *Circulation*, 2009 Feb 17;119:805-811.
- Wu TC, Pizzorno MC, Hayward GS, et al. In situ detection of human cytomegalovirus immediate-early gene transcripts within cardiac myocytes of patients with HIV-associated cardiomyopathy. *AIDS* 1992; 6: 777-85.

22. Нарушение сексуальной функции при ВИЧ-инфекции

Кристоф Майр, Ульф Фриц Бредик

Введение

Сексуальная дисфункция (СДФ) — частое проявление ВИЧ-инфекции. По результатам недавно проведенного обзора литературы общая распространенность сексуальной дисфункции составила 51%, при этом 46% ВИЧ-инфицированных мужчин страдали от эректильной дисфункции, 44% — от сниженного либидо, и 39% жаловались на проблемы с эякуляцией (Col-lazos, 2007).

На сексуальную функцию и общую психосексуальную удовлетворенность влияют разные факторы, среди которых не последнюю роль играет возраст. ВИЧ-инфекция может вызывать СДФ, поскольку существуют взаимодействия между иммунной системой и репродуктивной, эндокринной и нейроэндокринными системами, и они хорошо известны. Кроме того, нельзя недооценивать влияние на психику знание о своем ВИЧ-статусе, да и длительная антиретровирусная терапия (АРТ) может быть дополнительным источником раздражения, тем самым оказывая негативное влияние на сексуальное здоровье. АРТ может вызывать липодистрофический синдром, который по своим проявлениям похож на классический метаболический синдром. Этот синдром характеризуется повышением инсулинорезистентности, прибавкой веса тела (окружность талии >94 см [по новому определению Международной диабетической федерации]), дислипидемией или артериальной гипертензией (>130/85 мм рт. ст.). Отчетливая связь между метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией (ЭД) позволяет считать ЭД прогностическим маркером метаболического синдрома (Shabsigh, 2005; Tikkanen, 2007).

Определение

Эректильная дисфункция (ЭД) или impotentia coeundi определяется как «постоянная или периодически повторяющаяся неспособность мужчины достигнуть и/или сохранить эрекцию, достаточную для успешного полового акта» (NIH, 1993). Для установления диагноза необходимо, чтобы в течение не менее полугода не менее 70% попыток полового акта были неуспешными. Важно отличать ЭД от нарушения либидо, определяемого как «сниженное или полностью отсутствующее сексуальное влечение или желание», и от нарушения эякуляции, при котором основными симптомами будут преждевременная или замедленная эякуляция.

Этиология нарушения сексуальной функции при ВИЧ-инфекции

Существует множество причин сексуальной дисфункции. В 1980 году произошло фундаментальное изменение взглядов на природу СДФ. Благодаря появлению усовершенствованных методов диагностики и расширению знаний о процессах старения у мужчин ученые пришли к заключению, что в 80% случаев у ЭД есть органический компонент, а 50% случаев ЭД вызваны только органическими нарушениями. Получается, что истинная психологическая (психогенная) ЭД развивается только в 20% случаев (NIH, 1993). У ВИЧ-инфицированных со временем вероятность появления ЭД повышается, причем не только из-за хронического течения инфекции, но также из-за других факторов, наблюдающихся в стареющей популяции, в том числе повышения частоты сопутствующих заболеваний, психосоциальных стрессовых ситуаций, а также необходимости приема большого количества лекарственных препаратов (Cum, 2005).

Возраст. Это наиболее важная биологическая причина ЭД. ЭД разной степени тяжести — от легкой (17%) до умеренной (17–34%) и тяжелой (5–15%) — страдают 52% мужчин в возрасте

от 40 до 70 лет (Feldman, 1994). В Германии общая распространенность ЭД у мужчин в возрасте от 30 до 80 лет оценивается в 19% (Braun, 2000).

Заболеваемость ВИЧ-инфицированных мужчин ЭД будет расти, по-видимому, из-за увеличения продолжительности жизни с ВИЧ и, как следствие, старения ВИЧ-инфицированных. Однако помимо возраста есть и еще одна причина — как ВИЧ, так и АРТ уменьшают продукцию тестостерона, снижают чувствительность эректильных тканей (вторично, из-за снижения гормональной активности и иннервации, а также сосудистых расстройств) и тем самым повышают вероятность появления ЭД.

Заболевания и сопутствующие факторы. У ВИЧ-инфицированных часто присутствуют важные факторы риска развития ЭД, в том числе злоупотребление алкоголем, курение, а также прием наркотиков; метаболические нарушения (гиперлипидемия, сахарный диабет); сердечно-сосудистые заболевания, из которых наиболее важна артериальная гипертензия. Патофизиологической основой большинства случаев ЭД служат нарушения иннервации (полинейропатия) и кровоснабжения (микро- и макроангиопатия). Однако ЭД также может быть ранним признаком метаболического синдрома.

Кроме того, факторами риска могут быть эндокринные нарушения, различные неврологические проблемы (например, межпозвоночная грыжа) или инфекционные заболевания. Частыми причинами ЭД у молодых мужчин служат хронические заболевания почек и печени (гепатит, цирроз). ЭД может быть связана с психосоциальными проблемами, конфликтами отношений и психическими расстройствами (например, депрессией). Учитывая все вышеизложенное, у ВИЧ-инфицированных повышен риск ЭД.

Езда на велосипеде в течение трех и более часов в неделю на классическом сиденье считается еще одним фактором риска умеренной или тяжелой ЭД. Специально сконструированные сиденья уменьшают риск ЭД (Huang, 2005; Schrader, 2008).

Лекарственные препараты. Многие препараты неблагоприятно влияют на сексуальную функцию, особенно на либидо и способность к возбуждению. На фоне приема антиретровирусных препаратов также развивается СДФ. Нарастание СДФ происходит по мере увеличения продолжительности АРТ; кроме того, неблагоприятное влияние на сексуальную функцию оказывает комбинированная терапия. В стандартизованном анкетировании 78 ВИЧ-инфицированных МСМ, проведенном Cove в Лондоне в 2004 году, 69% опрошенных сообщили о не менее чем одном случае дисфункции, а 38% указали на наличие ЭД. Все антиретровирусные препараты способны снижать сексуальную функцию. В некоторых публикациях особенно подчеркивается роль ИП, однако в целом опубликованные данные противоречивы (Schrooten, 2001; Colson, 2002; Lallemand, 2002; Asboe, 2007). Более того, сейчас получены весьма противоречивые данные о влиянии АРТ на ЭД, поскольку в одном исследовании (Guaraldi, 2007) не было установлено связи между АРТ и ЭД, а в другом (Asboe, 2007) сообщалось об устойчивой зависимости между длительностью АРТ и распространенностью ЭД.

Текущие исследования

В начале 1990-х годов наблюдалось повышение частоты СДФ до 50% среди ВИЧ-инфицированных мужчин (Tindall, 1994). Похожие результаты были получены и у женщин (Goggin, 1998). Отчетливое повышение частоты снижения либидо (48%) и ЭД (25%) среди ВИЧ-инфицированных МСМ, получавших АРТ, по сравнению с ВИЧ-инфицированными МСМ, не получающими АРТ (оба расстройства по 26%), а также по сравнению с ВИЧ-отрицательными МСМ (2% и 10% соответственно), наблюдалось Lamba в 2004 году.

В европейском исследовании (Schrooten, 2001), включавшем 904 ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин, было показано, что снижение либидо и ЭД существенно чаще наблюдались у пациентов, получавших ИП-содержащую схему АРТ, по сравнению с пациентами, которые не получали ИП (40% против 16% для снижения либидо и 34% против 12% для ЭД соответственно). С помощью многофакторного анализа были выявлены следующие факторы риска снижения либидо: прием ИП (в настоящее время или в прошлом), симптоматическое течение ВИЧ-инфекции, возраст и МСМ. Кроме того, независимым фактором риска для ЭД оказался прием транквилизаторов.

Влияние ИП на СДФ также отмечалось в проспективном исследовании, включавшем 189 пациентов (Collazos, 2002). Не было найдено корреляции между уровнями половых гормонов и заболеваемостью СДФ. Интересно отметить, что у лиц, получавших ИП-содержащую схему АРТ, уровни тестостерона были значительно выше, чем у пациентов, получавших ННИОТ-содержащую схему, причем у последних были существенно повышены уровни 17Я-эстрадиола.

По результатам ответов 156 МСМ на стандартизованную анкету роль ИП в развитии СДФ была исключена (Lallemant, 2002): 71% участников указали на появление признаков СДФ с момента начала АРТ; однако, при сравнении групп, стратифицированных по терапии (ИП: 71%, без ИП: 65%, не принимали ИП в течение последних 4 недель: 74%) не было выявлено существенной разницы показателей между пациентами, получавшими и не получавшими ИП. 18% участников страдали СДФ до установления диагноза ВИЧ-инфекции, а у 33% СДФ уже была к моменту начала АРТ. В одном исследовании была доказана важность психологических факторов: в этом исследовании частота ЕД у ВИЧ-инфицированных МСМ возросла с 38 до 51% после начала использования презервативов (Cove в 2004 г.).

Результаты последних исследований подчеркивают эффективность заместительной терапии тестостероном у ВИЧ-инфицированных мужчин с гипогонадизмом (Rabkin, 2000, Grinspoon, 1998). Недостаток тестостерона приводит к потере веса тела, потере мышечной массы, остеопении и депрессии (Grinspoon, 1996; Huang, 2001; Rietschel, 2000).

Диагностика сексуальной дисфункции

Перед началом лечения необходимо провести обследование для выяснения причин СДФ. Обследование по поводу СДФ включает полный анамнез с упором на половой (сексуальный), социальный и семейный анамнез, а также выявление социальных (употребление наркотиков) или наследственных (сахарный диабет у ближайших родственников) факторов риска. Также очень важен полный медицинский анамнез. Обязателен тщательный медицинский осмотр. Очень важно определить уровень тестостерона в крови в ранние утренние часы. Для оценки эндокринной функции яичек следует пользоваться расчетной величиной индекса свободного тестостерона, поскольку этот индекс отражает реальную биологическую активность тестостерона. Непосредственное измерение уровня свободного тестостерона в плазме крови было признано недостоверным (www.issam.ch).

Таблица 22.1. Лабораторная диагностика эректильной дисфункции

Определение уровней гормонов	Общее обследование
Тестостерон (свободный циркулирующий тестостерон)	Клинический анализ крови
Лютеотропный гормон (ЛГ)	Глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c)
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Липидограмма
Возможно, РЛГ	
Возможно, ХГЧ	Возможно: ТТГ
Возможно, пролактин, ПСА	Общий анализ мочи

При обнаружении низкого уровня тестостерона необходимо измерить ЛГ и ФСГ. В дальнейшем могут потребоваться ЛГ- или ФСГ-стимулирующие тесты, которые, как правило, проводятся эндокринологом, для исключения вторичного гипогонадизма. Метод НПТ (измерение количества ночных пенильных тумесценций) минимально инвазивен и позволяет определить количество ночных эрекций. Нормой считается 3–6 эрекций за ночь, с не менее чем 70% жесткостью и длительностью 10 минут. Вопрос об утренних эрекциях во время сбора сексуального анамнеза может иметь решающее значение для выбора диагностической тактики. Дальнейшее обследование мужчины включает ультразвуковое исследование мошонки. Если молочные железы увеличены и предполагаются гипофизарные нарушения (т. е. повышен уровень пролактина или эстрогена), показано выполнение МРТ турецкого седла. Для исследования кровоснабжения выполняется доплеровское исследование сосудов пениса и

фармакокавернозография, а для исследования иннервации — электромиография (ЭМГ) кавернозных тел, виброметрия, ЭМГ сфинктера и седалищного нерва. Они требуются редко, оставьте их проведение урологу.

Лечение сексуальной дисфункции

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ингибиторы ФДЭ-5: силденафил, варденафил, тадалафил) существенно повысили эффективность лечения ЭД. Их просто принимать, они эффективны и, в целом, хорошо переносятся. (Waldkirch, 2005). Во многих странах, однако, стоимость лечения ингибиторами ФДЭ-5 не покрывается медицинскими страховками, поэтому пациенты вынуждены покупать их сами. С появлением ингибиторов ФДЭ-5 внутрикавернозные инъекции или внутриуретральное введение вазоактивных простагландинов ушли в прошлое. Сегодня хирургические вмешательства, такие как резекция дорсальной вены полового члена, реваскуляризирующие вмешательства или фаллопротезирование, больше не играют существенной роли.

Врачам, работающим с ВИЧ-инфицированными, очень важно знать о лекарственных взаимодействиях между ингибиторами ФДЭ-5 и антиретровирусными препаратами (особенно ИП). На фоне ингибирования изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4) уровни ингибиторов ФДЭ-5 в плазме крови повышаются. Об этом следует обязательно рассказывать пациенту. В частности, пациентам, получающим схему АРТ с усиленным ИП, прием ингибиторов ФДЭ-5 следует начинать с меньшей дозы. По нашему мнению, целесообразно выполнять пробу с минимальной дозой (например, прием 1/4 таблетки силденафила 50 мг) и затем повышать дозу в зависимости от полученного результата и побочных эффектов. По нашему опыту, у значительной доли пациентов желаемый эффект развивается уже на фоне приема этой малой дозы. Однако у некоторых пациентов такая малая доза не дает никакого эффекта (ВИЧ-инфекция в течение нескольких лет, множество сопутствующих заболеваний, и психологические факторы). У этих пациентов не следует превышать одобренную максимальную дозу. Одновременное применение нитратосодержащих препаратов или веществ, содержащих нитриты (молсидомин, «попперсы»), противопоказано, поскольку это может вызвать тяжелые нарушения кровообращения, включая артериальную гипотензию, плохо поддающуюся терапии.

При занятиях сексом возрастает нагрузка на сердечно-сосудистую систему. Если врач не уверен в том, что у пациента нет заболевания сердечно-сосудистой системы, целесообразно перед назначением ингибиторов ФДЭ-5 провести скрининговое кардиологическое обследование. Это особенно важно, при подозрении на нестабильную стенокардию.

Апоморфин — агонист допаминовых рецепторов центрального действия. Он менее эффективен и потому играет меньшую роль в лечении ЭД, однако его можно назначать пациентам, у которых есть противопоказания к приему ингибиторов ФДЭ-5 (АРО-го в ампулах, максимальная доза 100 мг подкожно). По-видимому, апоморфин лучше всего помогает при психогенных ЭД и ЭД с малым органическим компонентом. Разные фитопрепараты (Йохимбин, Мака, Дамиана [Turnera diffusa]), возможно, благотворно влияют на сексуальную функцию. Однако систематические исследования не проводились. У этих препаратов мало побочных эффектов, однако рекомендуется отслеживать их возможные лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами. При наличии психосоциальных проблем, конфликтов отношений или депрессивных расстройств рекомендуется психотерапевтическая поддержка и, при необходимости, беседы с сексологом. Обзор исследований, в которых делались попытки определить эффективность методов психосоциальной поддержки в лечении ЭД, выявил, что групповая терапия одновременно с приемом силденафила или без него существенно уменьшает проявления ЭД (Melnik, 2007).

Ингибиторы ФДЭ-5

Силденафил (Виагра®) — первый одобренный к применению ингибитор ФДЭ-5. Выпускается в таблетках по 25, 50 и 100 мг. Начальный эффект появляется через 12–40 минут (в среднем через 25 минут) после приема препарата. Эффект может запаздывать, если одновременно с

препаратом был прием жирной пищи или алкоголя. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1 час; длительность клинического эффекта составляет 8–12 часов. Частота клинического эффекта зависит от этиологии ЭД, но варьирует в диапазоне 43–83%. Наиболее частые побочные эффекты — головная боль (11%), приливы (11%), диспепсия (3%), головокружение (3%), ринит (2%) и нарушения цветовосприятия (1%).

Эпидемиологические исследования до настоящего времени не выявили статистически значимого повышения риска стенокардии, инфаркта миокарда или смерти при приеме силденафила.

Варденафил (Левитра®) одобрен к применению в 2003 году. Эффект ингибирования фосфодиэстеразы или гидролиза цГМФ у варденафила в 10 раз выше, чем у силденафила, однако у него очень низкая биодоступность, всего 15%. Выпускается в таблетках по 10 и 20 мг. Начальный эффект появляется через 15–30 минут; максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60 минут. Клинический эффект длится до 12 часов.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых оценивалась удовлетворенность количеством эрекций, частота клинического эффекта колебалась в диапазоне 48–80%. Об успешно проведенном половом акте с эякуляцией после приема варденафила сообщало примерно 75% мужчин. Варденафил хорошо переносится пациентами, получающими антигипертензивную терапию, и эффективен у таких пациентов.

У варденафила те же противопоказания к одновременному приему нитратов и донаторов NO. Побочные эффекты включают головную боль (10–21%), эритему (5–13%), диспепсию (1–6%) и ринит (9–17%). В исследовании сравнения варденафила и силденафила (Rubio-Aurioles, 2007) варденафил несколько превосходил силденафил по эффективности при хорошем профиле безопасности.

Тадалафил (Сиалис®) одобрен к применению в 2003 году. Выпускается в таблетках по 10 и 20 мг. По сравнению с другими ингибиторами ФДЭ-5 максимальный уровень препарата в плазме достигается через 2 часа; начальный эффект заметен через 10–20 минут. Поскольку его период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 17,5 часов, эффект тадалафила сохраняется до 36 часов после приема. Личные наблюдения показывают, что из-за этой особенности препарат стал очень популярным среди геев («таблетка выходного дня»).

Головная боль (7–21%), диспепсия и изжога (1–17%), миалгия (3–7%), боли в спине (4–9%), ринит (5%) и приливы (1–5%) — наиболее часто возникающие побочные эффекты. Клинически значимое воздействие на сердечно-сосудистую систему выявить не представляется возможным; повышения частоты ИМ не наблюдалось ни в одном исследовании.

Уденафил, новый селективный ингибитор ФДЭ-5, прошел исследование III фазы, в котором была показана высокая эффективность этого препарата в сочетании с хорошим профилем безопасности (Paick, 2008).

Недавние исследования, проведенные среди МСМ, позволили предположить наличие связи между приемом наркотиков, приемом ингибиторов ФДЭ-5 и незащищенным сексом (Swearingen, 2005; Jackson, 2005; Spindler, 2006).

Тестостерон

Заместительная терапия показана при симптоматической недостаточности тестостерона. Тестостерон может вводиться внутримышечно (тестостерон-депо 250 мг в/м с интервалом в 14–21 дней) или наноситься на кожу в форме геля (например, тестогель 25–50 мг в сутки). Возможен пероральный прием (например, капсулы андриола), но они не зарекомендовали себя в повседневной клинической практике. Недавно были рекомендованы инъекции депонированного препарата тестостерона ундеканата в дозе 1000 мг (Небидо) с трехмесячным интервалом, при этом препарат также вводится в повышенной дозе через 6 недель после первоначальной дозы. Преимущества введения депонированных препаратов в том, что они обеспечивают более стабильную концентрацию тестостерона в крови. В условиях ограниченных ресурсов рекомендуется зарегистрировать недостаточность тестостерона в медицинской карте и точно записать все имеющиеся у больного клинические симптомы.

Отмечалось, что инъекции тестостерона могут провоцировать рост рака *in situ* в простате. В связи с этим рекомендуется назначать ежегодное определение уровня ПСА во время лечения тестостероном и проводить медицинский осмотр перед началом терапии, хотя это может не покрываться страховкой. Кроме того, при наличии у ближайших родственников заболеваний простаты рекомендуется направить пациента на консультацию к урологу до начала заместительной терапии.

В качестве побочных эффектов указывались потеря волос, раздражение кожи (гелем!), повышение активности печеночных трансаминаз, нарушения липидного баланса и белкового состава крови, а также задержка жидкости в тканях.

Литература

- Asboe D, Catalan J, Mandalia S, et al. Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: a study of prevalence and associated factors. *AIDS Care*, 2007;19:955-65.
- Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *International Journal of Impotence Research*, 2000; 12: 305-11.
- Collazos J, Martinez E, Mayo J et al. Sexual Dysfunction in HIV-infected Patients Treated with highly active antiretroviral therapy. *JAIDS*, 2002; 31:322-26. <http://www.medscape.com/viewarticle/449091>
- Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Rev*, 2007;9:237-45.
- Colson AE, Keller MJ, Sax PE, et al. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J AIDS*, 2002; 30:27-32.
- Cove J, Petrak J. Factors associated with sexual problems in HIV-positive gay men. *Int J STD AIDS*, 2004; 15: 732-6.
- Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, et al. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: Diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDS*, 2005; 19:655-71.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien: Diagnostik und Therapie von Libido- und Erektionsstörungen, 2001. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/043-031.htm>
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichritou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994; 151: 54-61.
- Guaraldi G, Luzi K, Murri R, et al. Sexual dysfunction in HIV-infected men: role of antiretroviral therapy, hypogonadism and lipodystrophy. *Antivir Ther*, 2007;12:1059-65.
- Goggin K, et al. The relationship of mood, endocrine, and sexual disorders in HIV+ women: an exploratory study. *Psychosom Med*, 1998; 60:11-6.
- Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1998; 129:18-26.
- Huang JS, Wilkie SJ, Sullivan MP, et al. Reduced bone density in androgen-deficient women with acquired immune deficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86:3533-9.
- Huang V, Munarriz R, Goldstein I. Bicycle riding and erectile dysfunction: an increase in interest (and concern). *J Sex Med*, 2005, 2:594-5.
- Lallemant F, Salhi Y, Linard F, et al. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *JAIDS*, 2002; 30:187-90.
- Lamba H, Goldmeier D, Mackie NE, Scullard G, et al. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. *Int J STD AIDS*, 2004; 15:234-7.
- Melnik T, Soares BG, Nassello AG. Psychosocial interventions for erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 18:CD004825.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*, 1993;270:83-90.
- Paick JS, Kim SW, Yang DY, et al. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. *Eur.Urol*, 2008, 54: 946-7
- Purcell DW, Wolitski RJ, Hoff CC, et al. Predictors of the use of viagra, testosterone, and antidepressants among HIV-seropositive gay and bisexual men. *AIDS*, 2005; 19 Suppl 1: S57-66.
- Rubio-Aurioles E, Porst H, Eardley I, et al. Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, doubleblind, pooled crossover study. *J Sex Med*, 2006, 3:1037-49.
- Schrader SM, Breitenstein MJ, Lowe BD. Cutting off the nose to save the penis. *J Sex Med*, 2008, 5:1932-40.
- Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS*, 2004; 15:1019-23.
- Shabsigh R, et al. Erectile dysfunction as a predictor for metabolic syndrome. Abstract 1236, 100. Annual meeting of the Am. Urol. Association, 2005, San Antonio.
- Spindler H, et al. Use of viagra and crystal methamphetamin and high risk sexual behaviour. XVI IAC, Toronto, 2006, #MOPE0342
- Swearingen SG, Klausner JD. Sildenafil use, sexual risk behavior, and risk for sexually transmitted diseases, including HIV infection. *Am J Med*, 2005; 118:569-70.
- Tikkanen MJ, Jackson G, Tammela T, et al. Erectile dysfunction as a risk factor for coronary heart disease: Implications for prevention. *Int J Clin Pract*, 2007, 61:265-268.
- Tindall B, Forde S, Goldstein D, et al. Sexual dysfunction in advanced HIV disease. *Aids Care*, 1994;6:105-7.
- Waldkirch E, Schultheiss D, Ückert S, et al. Therapie der erektilen Dysfunktion. In: Truß MC, Stief CG, Machtens S et al. (Hrsg.): Pharmakotherapie in der Urologie. Berlin – Heidelberg: Springer Verlag, 2005: 342-52

23. Заболевания, передающиеся половым путем, при ВИЧ-инфекции

Стефан Эссер

Эпидемиология

Заболевание, передающееся половым путем (ЗППП), редко возникает в отсутствие других заболеваний. Каждое ЗППП может способствовать передаче ВИЧ или других венерических болезней. В случае выявления у пациента ЗППП его половые партнеры должны быть информированы, осмотрены и, при необходимости, пролечены.

Начавшийся в конце 90-х годов и продолжающий до сих пор рост заболеваемости сифилисом в Западной Европе и США вызывает большую тревогу. В Германии среди пациентов с впервые диагностированным сифилисом распространенность ВИЧ-инфекции составляет приблизительно 45% (RKI, 2008). В последние годы в Европе также сообщается о региональных вспышках эпидемии венерической лимфогранулемы, в то время как раньше считалось, что это заболевание вызывает эпидемии главным образом в тропиках и субтропиках. Большинство заражаются гомосексуальные мужчины (они составляют более 90% заболевших венерической лимфогранулемой и больше 60% заболевших сифилисом).

Женщины, а также мужчины, заражаются вирусом папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ считается одним из самых часто передающихся возбудителей ЗППП. ВПЧ-инфекция отличается самокупирующимся течением у в остальном здоровых лиц, однако у ВИЧ-инфицированных она персистирует и часто вызывает остроконечные кондиломы. Со временем могут развиваться предрак или интраэпителиальная неоплазия, которые без лечения переходят в рак шейки матки или рак анального канала.

Далее приводится подробное описание наиболее важных ЗППП. Другие передающиеся половым путем болезни, в том числе гепатит В, а также герпетическая инфекция или бактериальный вагиноз, описываются в других частях этой книги.

Сифилис

Сифилис вызывает *Treponema pallidum*, бактерия, принадлежащая к семейству *Spirochaetaceae*. Передача инфекции происходит в основном при половом контакте с инфицированным; бактерия проникает в организм через микротрещинки на слизистой оболочке или на коже. Инфекция может передаваться даже при поцелуе. В случае незащищенного полового контакта риск заражения примерно составляет 30–60%. Гематогенное заражение или перинатальная передача инфекции (от матери ребенку) в странах Запада наблюдается крайне редко.

Клиническая картина

Инкубационный период обычно составляет от 14 до 24 дней. Приблизительно в 40–50% случаев инфекция протекает бессимптомно или купируется самостоятельно. При персистирующей инфекции могут поражаться разные органы и системы, и заболевание протекает со сменой нескольких стадий. Однако эти стадии могут пропускаться или повторяться. Больной сифилисом наиболее заразен во время протекающих с клинической симптоматикой стадий раннего сифилиса (первичный и вторичный сифилис), а также в раннем латентном периоде (<1–2 лет после инфицирования), особенно если на первичной стадии был первичный очаг. Во время позднего латентного периода (>1–2 лет после инфицирования) больной сифилисом менее заразен. На поздних стадиях, протекающих с клинической симптоматикой (третичный сифилис: 2–50 лет после инфицирования), больной считается незаразным.

Первичный сифилис: через 2–3 недели после заражения на месте внедрения возбудителя формируется первичный очаг — твердый шанкр (сифилитическая язва). Это безболезненная язва с твердым основанием и инфильтрированными краями. При сдавливании с краев на дне язвы появляется прозрачный экссудат, содержащий большое количество трепонем. Шанкру сопутствует обычно выраженный односторонний лимфаденит (увеличение лимфатических узлов). Этот первичный комплекс обычно спонтанно разрешается через 4–6 недель без лечения.

Вторичный сифилис: различные общие симптомы, возникающие через промежуток времени от 4 недель до 6 месяцев, в том числе генерализованная лимфаденопатия (увеличение лимфоузлов по всему телу) и симптомы поражения различных органов. При вторичном сифилисе может быть даже поражение глаз в виде эписклерита или ирита. Часто возникающие высыпания (сифилиды) на коже и слизистых оболочках по внешнему виду бывают очень разными: от экзантемы (как правило, с вовлечением ладоней и подошв) до розеолы, сифилитической алопеции, эрозивных бляшек на слизистых оболочках (plaques muqueuses), сифилитической ангины, широких кондилом (condylomata lata) на половых органах и в перианальной области, а также пигментных изменений (leucoderma specificum) и злокачественного сифилиса (lues maligna). Головные боли по ночам — симптом раннего сифилитического цереброспинального менингита. Поскольку у ВИЧ-инфицированных существенно повышен риск нейросифилиса, рекомендуется выполнять люмбальную пункцию, особенно если у пациента есть симптомы поражения нервной системы или неизвестен точный срок заражения.

Латентный сифилис: как только иммунная система берет инфекцию под контроль, все клинические симптомы обычно полностью исчезают. Однако во время этого латентного периода серологические тесты на сифилис остаются положительными. Возможен рецидив или дальнейшее прогрессирование инфекции.

Третичный сифилис: через несколько лет после первичной инфекции могут появляться так называемые «гуммы». Это бугорки или гранулемы, склонные к изъязвлению и заживлению с образованием рубца, которые могут образовываться в любом органе. Основные сердечно-сосудистые осложнения третичного сифилиса: бессимптомный аортит, аортальная недостаточность, стеноз устьев коронарных артерий и аневризма аорты. У третичного сифилиса ЦНС, которые поражает оболочки мозга, а также артерии и паренхиму коры головного мозга, много проявлений. Менинговаскулярный сифилис вызывает облитерирующий эндартериит менингеальных сосудов с последующим тромбозом артерий и ишемическими некрозами в головном и спинном мозге.

Четвертичный сифилис: у нелеченых пациентов через несколько лет возникают разные формы позднего нейросифилиса. В случае развития спинной сухотки наблюдаются стреляющие и жгучие боли, сенсорная атаксия, парадоксальная реакция на свет (симптом Аргайла-Робертсона) и атрофия зрительного нерва. Сифилитический менингит проявляется парезами черепных нервов, повышением внутричерепного давления и другими неврологическими симптомами. В случае развития прогрессивного паралича головные боли и изменения личности сменяются дисфазией (нарушением речи), судорогами, деменцией и апоплектическими припадками. При отсутствии лечения прогрессирующий паралич в течение 4–5 лет приводит к смерти больных.

Врожденный сифилис: чресплацентарная передача возбудителя обычно происходит на 4–5 месяце беременности. В зависимости от стадии сифилиса у беременной, это приводит либо к выкидышу, либо к врожденному сифилису у ребенка, который принимает одну из двух форм. **Lues connata praecox (ранний врожденный сифилис)** — сифилитический ринит, интерстициальный гепатит, энцефаломенингит с гиперсекреторной коммуникантной гидроцефалией, а также псевдопаралич Парро (эпифизиолиз локтевой кости вследствие сифилитического остеохондрита). Типичными признаками **lues connata tarda (позднего врожденного сифилиса)**, развивается с трехлетнего возраста) являются седловидный нос, язвы Парро и триада Гетчинсона: зубы Гетчинсона, паренхиматозный кератит и лабиринтная глухота.

У ВИЧ-инфицированных пациентов часто наблюдается атипичное течение сифилиса, например, молниеносное (Gregory, 1990). Кроме того, на фоне ВИЧ-инфекции может наблюдаться

реактивация инфекции во время латентного периода, а также укорочение продолжительности латентного периода с более ранним развитием третичного сифилиса. При этом проявления позднего сифилиса (включая нейросифилис) могут сосуществовать с проявлениями реактивации инфекции, характерными для вторичного сифилиса. Сифилис может временно повышать вирусную нагрузку ВИЧ и ухудшать иммунный статус у пациентов, получающих эффективную АРТ.

Диагностика

Диагностика сифилиса у ВИЧ-инфицированных затруднена не только по причине атипичного течения заболевания, но также из-за ненадежных результатов скрининговых тестов и атипичных результатов серологического обследования на сифилис — например, снижения титра IgM, которое сменяется вариабельным титром в тесте VDRL (Venereal-Disease-Research-Laboratory-test, обнаружение антител к фосфолипидам). При помощи микроскопии в темном поле с использованием широкопольного окуляра в полученном при помощи стимуляции отделяемом из первичного шанкра бледная трепонема выглядит в виде тонкой спирали с серебристым оттенком, которая совершает типичные вращательные и волнообразные движения. Темнопольная микроскопия — метод, который применяется в повседневной клинической практике.

Обнаружение возбудителя при помощи микроскопии следует проводить в случаях, когда у пациента есть очаг, который подозрителен на первичный шанкр (твердый шанкр), особенно если у него раньше результаты серологического обследования были отрицательными. Сначала появляются антитела класса IgM (диагностический тест и тест на антитела к липидам могут быть отрицательными).

В связи с возможным «наложением» стадий заболевания, у всех пациентов необходимо исключать поражение нервной системы. По возможности следует получить образец СМЖ, поскольку результаты исследования СМЖ могут существенно повлиять на дальнейшую тактику лечения (см. ниже). Интерпретация данных исследования СМЖ у ВИЧ-инфицированных должна проводиться специалистами на основании индекса ИТРА (intrathecal-produced *Treponema pallidum* antibodies [антитела к *Treponema pallidum*, продуцируемые интратекально]): (титр антител в СМЖ, определенный методом ТРНА) / (титр антител в сыворотке крови, определенный методом ТРНА) × (IgG в СМЖ: IgG в сыворотке крови), а также признаков нарушения гематоэнцефалического барьера и обнаружения лимфоцитоза.

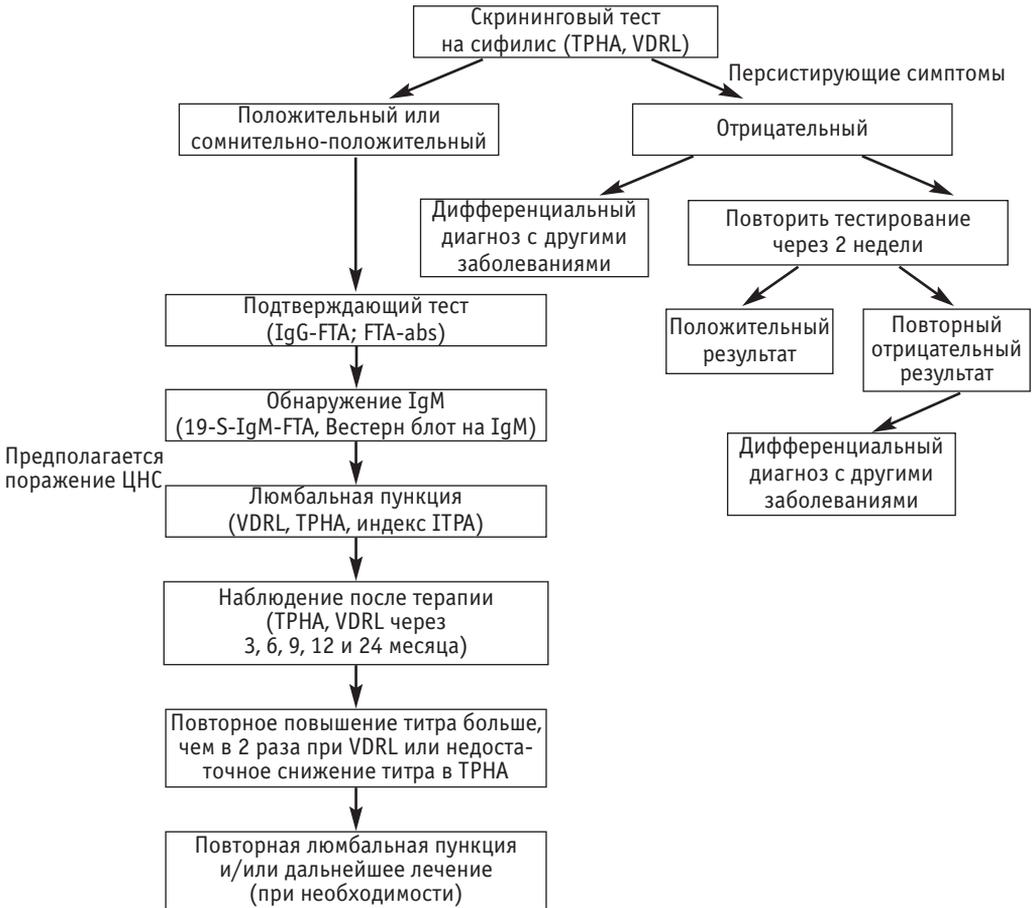
Интерпретация серологических тестов на сифилис у ВИЧ-инфицированных пациентов

Основу серологического обследования на сифилис составляют трепонемоспецифичные диагностические тесты. К ним относятся ТРНА (*Treponema pallidum* hemagglutination assay [реакция гемагглютинации или реакция пассивной гемагглютинации]), ТРПА (*Treponema pallidum* particle agglutination test [реакция агглютинации частиц]) и ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay [твёрдофазный иммуноферментный анализ]). Положительные результаты первичного серологического обследования подтверждают с помощью других серологических тестов, в том числе определяют IgM методом ELISA (тИФА), IgM и IgG методом вестерн блота или проводят тест 19-S-IgM-FTA-abs (fluorescent treponemal antibody-absorption test [реакция прямой иммунофлюоресценции с адсорбцией для выявления фракции 19S специфических антител класса IgM к трепонеме]). При реактивном результате теста 19-s-IgM-FTA-abs у нелеченых пациентов или при реактивации теста у ранее леченых пациентов (Lues non satis curate — «недостаточно пролеченный сифилис»), необходимо **всегда** назначать лечение.

Ложноотрицательные результаты могут объясняться неадекватной продукцией антител или подавлением продукции антител класса IgM на фоне высокого титра антител класса IgG. При наличии сомнений следует провести специфический тест, например, FTA-abs, или тест с кардиолипином, хотя ложноотрицательный результат может повториться. Если сифилис должен быть подтвержден серологически, требуется количественная оценка титра показателей нетрепонемной специфической активности (антилипидные антитела, например, тесты VDRL или KBR [реакция связывания компонента с кардиолипиновым антигеном]). Чем дольше длительность нелеченого сифилиса, тем больше потребуется времени, чтобы серологические показатели после лечения вернулись к норме. Тест на антитела класса IgM может оставаться

реактивным в течение нескольких лет после успешного лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов. Успешность лечения во время этого периода подтверждается только отчетливым снижением титра показателей нетрепонемной специфической активности (снижение титра в реакции VDRL не меньше чем на 2 разведения (в 4 раза) в течение 3 месяцев). При повышении прежде понизившихся параметров может быть обнаружена реинфекция или реактивация. Реинфекция или реактивация предполагаются, когда серологические титры повышаются более чем на 2 разведения (в 4 раза) относительно титров, определявшихся к концу лечения. Серологическими методами отличить реинфекцию от реактивации невозможно. Поскольку показатели активности нетрепонемоспецифичны, они часто варьируют у ВИЧ-инфицированных пациентов, главным образом при присоединении сопутствующих инфекций.

Клиническое подозрение на сифилис или скрининг контактных лиц



VDRL (по названию лаборатории-разработчика — Venereal Disease Research Laboratory) — выявление антител к кардиолипиновому антигену (нетрепонемный тест).

ТРНА — *Treponema pallidum* haemagglutination assay — реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

FTA — Fluorescent treponemal antibody — реакция иммунофлюоресценции (РИФ). Применяется в нескольких модификациях: FTA-abs, FTA-abs double staining; FTA-abs IgM; 19S-(IgM)-FTA-abs.

FTA-abs — реакция иммунофлюоресценции с адсорбцией.

Индекс ТРПА — intrathecal-produced *Treponema pallidum* antibodies — антитела к *Treponema pallidum*, продуцируемые интратекально.

Вычисляется по формуле:

$$(\text{ТРНА титр в СМЖ} / \text{ТРНА титр в сыворотке крови}) \times (\text{IgG в СМЖ} / \text{IgG в сыворотке крови})$$

Лечение

Treponema pallidum размножается делением каждые 30–33 часа. В связи с этим, курс лечения не должен быть меньше 10–11 дней. На всех стадиях препаратом выбора служит пенициллин, вводимый парентерально. Резистентность к пенициллину у *Treponema pallidum* до сих пор не обнаруживалась. Рекомендации для лечения ранних стадий сифилиса включают внутримышечные инъекции бензатина пенициллина в дозе 2,4 млн МЕ (например, по одной ампуле Пендисина® или Тардоциллина® (1,2 млн МЕ) в/м в каждую ягодичу) с недельными интервалами не менее 2 недель (на более поздних стадиях сифилиса не менее 3 недель). Если дата заражения неизвестна, сифилис следует лечить по схемам для поздних стадий сифилиса.

В случае непереносимости пенициллина рекомендуется применять доксициклин 100 мг 2 раза в сутки перорально, эритромицин 2 г в сутки перорально в течение не менее 2 недель, азитромицин или цефтриаксон (внутримышечно, внутривенно). Эти резервные препараты менее эффективны, чем внутримышечное введение пенициллина.

Нейросифилис обычно лечат пенициллином G в дозе 10 млн МЕ 3 раза в сутки или 5 млн МЕ в дозе 6 раз в сутки внутривенно в течение 21 дня. Согласно современным рекомендациям, лечение начинают с приема цефтриаксона в дозе 4 г (Deutsche STD-Gesellschaft, 2005).

Между пенициллином и цефалоспоринами возможно развитие перекрестной аллергической реакции (<10%). Резервные препараты — доксициклин 100 мг два раза в сутки или эритромицин 500 мг 4 раза в сутки не менее 3 недель. При лечении макролидами возможно развитие резистентности к ним у *Treponema pallidum* (Lukehart, 2004). Таким образом, при аллергии к пенициллину требуется проводить курс десенсибилизации в специализированных учреждениях в условиях стационара при готовности проведения реанимационных мероприятий до тех пор, пока не будет возможным лечение полной дозой пенициллина.

В начале лечения сифилиса — независимо от стадии — необходимо уметь отличать реакцию Яриша–Герксгеймера от аллергии к пенициллину. В зависимости от стадии сифилиса, реакция Яриша–Герксгеймера наблюдается примерно у 20% пациентов в течение 48 часов после введения первой дозы антибиотика, когда в результате быстрой и массовой гибели возбудителя происходит выброс в кровь большого количества пирогенного, вазоактивного бактериального токсина. Возникает сыпь и гриппоподобные симптомы: озноб, лихорадка, артралгия или миалгия. Чтобы предотвратить или по крайней мере смягчить реакцию Яриша–Герксгеймера, перед приемом первой дозы антибиотика назначают однократно преднизолон в дозе 1 мг/кг перорально или внутривенно.

После завершения курса терапии необходим клинический и серологический контроль через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после лечения. Лечение считают эффективным при условии исчезновения клинических симптомов и отчетливого снижения титра показателей нетрепонеменной специфической активности (снижение титра антител в VDRL не менее чем на 2 разведения (в 4 раза) в течение 3 месяцев). Повторное повышение ранее снизившихся параметров активности может свидетельствовать о реинфекции или реактивации, требующих лечения. Это предполагается, если серологический титр повышается более чем на 2 разведения (в 4 раза) по сравнению с титром по окончании курса лечения. Даже у ВИЧ-инфицированных тест на IgM не должен быть реактивным через 2 года после успешно проведенного лечения. Если тест на IgM после некоторого периода неактивности снова становится реактивным, это указывает на реинфекцию или реактивацию, что требует назначения лечения (см. выше, «Интерпретация серологических тестов на сифилис»).

Литература

- Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis*, 2000, 27:53-9.
- Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41:511-29.
- CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR*, 2006, 55, RR-11: 22-33.
- Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Staten M, Carrasco D, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 43: 409-32.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Neurosyphilis; 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, 2003. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-101.htm>

- Deutsche STD-Gesellschaft: Diagnostik und Therapie der Syphilis., 2005. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-002.htm>
- Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with HIV infection. *J Am Acad Derm* 1990, 6:1061-67.
- Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med*, 2004, 351:154-8.
- Marra CM, Boutin P, McArthur JC et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*, 2000; 30:540-4.
- Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Clinical standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults. London., 2002. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3440
- Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis*, 2005, 32: S4-S10.
- Plettenberg A, Bahlmann W, Stoehr A, Meigel W. Klinische und serologische Befunde der Lues bei HIV-infizierten Patienten. *DMW* 1991, 116: 968-72.
- Robert Koch Institut. Syphilis in Deutschland im Jahr, 2007. *Epid Bull* 33/2008 S277-83
- Schöfer H. Behandlung der Syphilis. Deutsche und internationale Leitlinien – ein Vergleich. *Hautarzt*, 2005, 56: 141-50.
- Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, et al. Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by HIV type1. *J Inf Dis*, 2000, 181: 283-93.

Гонорея

Гонореею (триппер) вызывает бактерия *Neisseria gonorrhoeae*. Этот возбудитель встречается повсеместно и, в зависимости от региона, обладает разным (и изменчивым) профилем резистентности. Гонорейная инфекция обычно ограничена слизистыми оболочками мочеполовой системы, и передача инфекции происходит почти исключительно половым путем (исключение: конъюнктивит у новорожденных); инкубационный период продолжается от 2 до 10 дней.

Клиническая картина

Основные симптомы гонореи у мужчин — уретрит, жгучая боль при мочеиспускании и боль в уретре. Типичен симптом «утренней капли» (*bonjour drop*) — появление капли гноя из уретры через несколько часов после мочеиспускания. Из уретры легко можно взять мазки. Часто развивается баланит. В отсутствие лечения может развиваться гонорейный простатит. Симптомами служат жжение после мочеиспускания, боль в области кишечника и увеличение простаты. Кроме того, может развиваться гонорейный эпидидимит, проявляющийся болью и отеком.

У женщин гонорея протекает часто бессимптомно, хотя может развиваться уретрит. Вагинальная гонорея возможна только у девочек препубертатного возраста. При распространении инфекции на шейку и придатки могут развиться такие осложнения, как перитонит и воспалительное заболевание органов малого таза.

Из внегенитальных проявлений могут быть (редко) фарингит или проктит. Перинатальная передача инфекции с гонококковым поражением конъюнктивы у новорожденных происходит редко. В связи с этим в Германии была прекращена профилактика по Креде (Средй) у новорожденных (однократное закапывание в конъюнктивальный мешок глазных капель новорожденному сразу после родов: сначала для этого применялся 1% раствор нитрата серебра, затем глазные капли или мази с эритромицином). Изредка развивается системная инфекция с общими симптомами, как лихорадка, артрит и эндокардит, вплоть до гонококкового сепсиса (Romalo, 1987).

Диагностика

Мазки на гонорею берут из уретры, ануса, с задней стенки глотки, а также из канала шейки матки у женщин. Перед забором мазка из уретры пациент не должен мочиться не менее 4 часов. Диагноз подтверждается при обнаружении в окрашенных по Граму или метиленовым синим мазках грамотрицательных внутриклеточно расположенных диплококков. Почти никогда не возникает необходимости выполнять серологические исследования или иммунофлюоресцентную микроскопию. Посевы выполняют в основном для исследования резистентности. Среди штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, выделенных от индонезийских проституток (Joeseff, 1994), 89% штаммов вырабатывали пенициллиназу, а 98% штаммов были резистентными к тетрациклину, однако гонорея хорошо поддавалась лечению цефалоспорином и фторхинолоном. В то же время в США в сниженный ответ на терапию фторхинолоном был зарегистрирован у 24% (CDC, 1998).

Терапия

Лечение назначается с учетом местного профиля резистентности. Несмотря на наличие путешественников, заразившихся гонореей за границей, резистентность к антибиотикам, обычно назначаемым в Германии, встречается довольно редко. Вырабатывающие пенициллиназу штаммы гонококков выявляются в США у 25%, в Азии у 30%, в Африке почти у 90%, а в Германии только у 3-6% пациентов.

Изолированную гонореей можно вылечить одной дозой ципрофлоксацина в дозе 500 мг (например, препаратом Ципробай®); в качестве альтернативы можно назначать левофлоксацин в дозе 250 мг (Таваник®). Если гонорея вызвана резистентным к фторхинолону штаммом, эффективна однократная внутримышечная инъекция 250 мг цефтриаксона (Роцефина®) (CEDC, 2004). В настоящее время наиболее эффективным лечением представляется однократная доза 1000 мг азитромицина (Зитромакс®) или доксициклин 200 мг в сутки в течение 7 дней, который часто используют для лечения хламидийной сопутствующей инфекции.

Литература

- CDC: Increases in Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Among Men Who Have Sex with Men -United States, 2003, and Revised Recommendations for Gonorrhea Treatment, 2004. MMWR, 2004 ; 53: 335-8
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5316a1.htm>
- Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. Azithromycin Gonorrhea Study Group. Sex Transm Dis 1994, 21:107-11.
- Moodley P, Sturm AW. Ciprofloxacin-resistant gonorrhoea in South Africa. Lancet, 2005, 366: 1159.
- Rompalo AM, Hook EW 3rd, Roberts PL, et al. The acute arthritis-dermatitis syndrome. The changing importance of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. Arch Intern Med 1987, 147: 281-3.
- Roy K, Wang SA, Meltzer MI. Optimizing treatment of antimicrobial-resistant *neisseria gonorrhoeae*. Emerg Infect Dis, 2005, 11: 1265-73.

Хламидиоз, венерическая лимфогранулема

Генитальные инфекции, вызываемые *Chlamydia trachomatis*, встречаются примерно в два раза чаще, чем гонококковые. Существует несколько серотипов *Chlamydia trachomatis*, которые являются возбудителями разных заболеваний.

Серотипы D-K, широко распространенные в разных европейских регионах, вызывают передающиеся половым путем урогенитальные инфекции, а также конъюнктивит и пневмонию при перинатальном заражении. Серотипы L1, L2 и L3 вызывают венерическую лимфогранулему. Венерическая лимфогранулема раньше считалась преимущественно тропической болезнью, но в последнее время эта инфекция распространилась по Европе и США (Gotz, 2004; Krosigk, 2004).

Клиническая картина

У мужчин хламидийная инфекция половых органов, вызванная серотипами D K, при симптоматическом течении может проявляться уретритом. Подобно гонорее, при хламидийной инфекции могут развиваться эпидидимит, простатит или проктит. Может также развиваться синдром Рейтера с реактивным артритом.

У примерно 20% женщин хламидийная инфекция может протекать в форме уретрита, цервицита, сальпингита, эндометрита, проктита и артрита. При цервиците в основном обнаруживается гнойное отделяемое из канала шейки матки. Сальпингит может привести к бесплодию в связи с непроходимостью маточных труб и создает предпосылки для развития внематочной беременности.

При венерической лимфогранулеме, вызванной серотипами L1-3, первичный очаг поражения локализуется во входных воротах инфекции. Спустя несколько недель увеличиваются и становятся болезненными регионарные лимфоузлы, которые нередко вскрываются с образованием язв. После заживления могут образовываться рубцы, блокирующие просвет лимфатических сосудов, что приводит к образованию свищей с сочащимся отделяемым. Серотипы L1-3 могут вызывать проктиты с выраженным болевым синдромом, устойчивые к терапии, а также перинатальные и внутрианальные изъязвления, в особенности у MSM (Peerenboom, 2006).

Диагностика

Лучшим методом подтверждения диагноза инфекции *Chlamydia trachomatis* служат тесты с амплификацией ДНК (ПЦР). Этот метод более чувствителен и по меньшей мере столь же специфичен, как применявшийся в прошлом клеточный посев (Могге, 2005). Мазок берут сухим тампоном, который на несколько секунд с небольшим усилием прижимают к слизистой оболочке, чтобы получить клетки эпителия. После этого тампон высушивают и отсылают в лабораторию на исследование на серотипы D К (ПЦР на серотипы D К выполняется в большинстве лабораторий). ПЦР на серотипы L1, L2 и L3 выполняется только в специализированных лабораториях по запросу. Положительный результат исследования на любой из описанных выше серотипов хламидий служит показанием для терапии.

Также возможно выявление антител к хламидиям методом ИФА или методом прямой иммунофлюоресценции, но у них недостаточная чувствительность (75%) и недостаточная специфичность (97,99%) при применении на территориях с низкой распространенностью хламидийных инфекций, что приводит к большому числу ложноположительных результатов.

Лечение

Препаратом выбора является доксициклин (Супрациклин®): 100 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. Альтернативные схемы лечения: офлоксацин (Таривид®) 200 мг 2 раза в сутки, либо эритромицин, 500 мг 4 раза в сутки; оба препарата необходимо принимать в течение 7 суток. В неосложненных случаях доказана эффективность даже однократной дозы 1000 мг азитромицина (Зитромакс®). Венерическая лимфогранулема требует более продолжительного лечения. Доксициклин назначают не менее чем на 3 недели.

Литература

- CDC: Chlamydia – CDC Fact Sheet. <http://www.cdc.gov/std/Chlamydia/STDFact-Chlamydia.htm>
- European Guideline for the management of chlamydial infection. Int J STD AIDS, 2001; 12: S30-3 <http://www.iusti.org/Guidelines.pdf>
- Gotz HM, Ossewaarde JM, Nieuwenhuis RF, et al. A cluster of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Rotterdam with implications for other countries in Western Europe. Ned Tijdschr Geneesk, 2004, 148: 441-2.
- Jebbari H, Alexander S, Ward H, et al. Update on lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. Sex Transm Infect, 2007, 83:324-6.
- Krosigk A, Meyer T, Jordan S, et al. Auffällige Zunahme des Lymphogranuloma venereum unter homosexuellen Männern in Hamburg. JDDG, 2004, 8: 676-80.
- Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. N Engl J Med 1992, 327: 921-5.
- Morre SA, Spaargaren J, Fennema JS, de Vries HJ, Coutinho RA, Pena AS. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. Emerg Infect Dis, 2005, 11: 1311-2.
- Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, van der Meijden WJ, Neumann HA. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. Sex Transm Infect, 2003, 79: 453-5.
- Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. Dermatol Clin 1998, 16: 747-56.
- Perenboom RM. Lymphogranuloma venereum proctitis: An emerging sexually transmitted disease in HIV-positive men in the Netherlands. Drugs Today (Barc), 2006; 42: Suppl : 43-5.
- RKI: Infektionen durch Chlamydien - Stand des Wissens. Epid Bull 1997, 18: 121-2.
- Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. JAMA 1986, 255: 3374-7.

Мягкий шанкр

Генитальные язвы, вызванные *Haemophilus ducreyi*. Это эндемическая инфекция, регистрируемая обычно в тропических или субтропических регионах. С 1994 по 2004 годы в Германии официально регистрировалось менее 100 случаев инфекции в год (Health Report of the Federal Government, 2006 г.). Однако, по оценкам, заболеваемость мягким шанкром должна быть выше, учитывая число незарегистрированных случаев.

Клиническая картина

Обычно инкубационный период продолжается от 2 до 7 дней, после чего в месте проникновения возбудителя возникает одна или несколько язв с изъеденными краями, большей частью на половых органах или в перианальной области. Язвы не уплотнены (мягкий шанкр), и они вызывают сильную боль (характерный признак мягкого шанкра). Примерно у половины пациен-

тов увеличиваются регионарные лимфоузлы (обычно с одной стороны), напоминая венерическую лимфогранулему, и становятся, как правило, сильно болезненными. Реже развиваются баланит, фимоз и парафимоз.

Диагностика

Ввиду многообразности клинической картины (внешнего вида очагов), отчасти похожей на проявления других генитальных инфекций с образованием язв (таких как сифилис или даже простой герпес), клиническая диагностика затруднена. При микроскопии мазков из язв могут обнаруживаться грамотрицательные бактерии. Однако исследование гноя, полученного с помощью пункции пораженных лимфоузлов, дает более надежные результаты. Иногда необходима биопсия язвы для исключения злокачественной опухоли.

Лечение

Рекомендуется давать 1000 мг азитромицина (Зитромакса®) однократно (Martin, 1995). В качестве альтернативы можно назначать эритромицин (например, Эритроцин®) 500 мг 4 раза в сутки в течение 4–7 дней, или ципрофлоксацин (например, Ципробай®) 500 мг два раза в сутки в течение 3 дней. Сильно увеличенные лимфатические узлы или лимфатические узлы, которые готовы вскрыться (бубоны) следует пунктировать для облегчения состояния, но не делать разрезы.

Литература

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de/>

Hammond GW, Slutchuk M, Scatliff J, et al. Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. *Rev Infect Dis* 1980, 2: 867-79.

King R, Choudhri SH, Nasio J, et al. Clinical and in situ cellular responses to *Haemophilus ducreyi* in the presence or absence of HIV infection. *Int J STD AIDS* 1998, 9: 531-6.

King R, Gough J, Ronald A, et al. An immunohistochemical analysis of naturally occurring chancroid. *J Infect Dis* 1996, 174: 427-30.

Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect*, 2003, 79: 68-71.

Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD Jr, et al. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. *Clin Inf Dis* 1995, 21: 409-14.

Ronald AR, Plummer FA. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. *Ann Intern Med* 1985, 102: 705-7.

Остроконечные кондиломы

Вирус папилломы человека (ВПЧ) инфицирует только эпителиальные клетки и является одной из наиболее часто передаваемых вирусных инфекций как у мужчин, так и у женщин. Инкубационный период до клинических проявлений продолжается по крайней мере 3 недели, но может также растягиваться на месяцы или годы. Вирус может передаваться даже контактным путем, через загрязненные предметы. Помимо половых контактов и курения, основными факторами риска заражения ВПЧ служат иммунодефицит и другие инфекции аногенитальной области. У ВИЧ-инфицированных пациентов ВПЧ-инфекция наблюдается в целом чаще. Многочисленные различные подтипы ВПЧ могут вызывать инфекции аногенитальной области у пациентов старше 20 лет. ВИЧ-инфицированные пациенты очень часто страдают от аногенитальных инфекций различными подтипами ВПЧ с высоким онкогенным риском. В последние годы, несмотря на АРТ, наблюдается рост числа случаев вызванных ВПЧ доброкачественных остроконечных кондилом, а также числа случаев интраэпителиальных неоплазий и карцином, как шеечных, так и анальных ([www.uni-duesseldorf.de /AWMF/II/059-001.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-001.htm)).

Клиническая картина

Большинство инфекций ВПЧ протекают бессимптомно или субклинически. Даже симптоматическая инфекция ВПЧ может закончиться спонтанной ремиссией. Наиболее часто диагностируемое проявление передаваемой половым путем инфекции ВПЧ — остроконечные кондиломы в аногенитальной области, а также гигантская кондилома или карцинома. У ВИЧ-инфицированных пациентов риск персистирующей инфекции ВПЧ в 7 раз выше, причем он находится в обратной зависимости от количества лимфоцитов CD4 (Piketty, 2003). У ВИЧ-инфицированных пациентов инфекции ВПЧ чаще бывают симптоматическими и хрониче-

скими. Кроме того, риск рецидива у них значительно выше, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов, даже после лечения. Злокачественная трансформация эпителия — наиболее важное осложнение ВПЧ-инфекции, которое вызывается подтипами ВПЧ высокого онкогенного риска.

Остроконечные кондиломы обычно вызываются ВПЧ-6 или ВПЧ-11, подтипами ВПЧ низкого онкогенного риска, для которых злокачественное перерождение маловероятно — аногенитальная карцинома развивается редко.

Таким образом, появление остроконечных кондилом не всегда свидетельствует о начале формирования интраэпителиальной неоплазии и рака, однако порой бывает трудно их различить. Помимо излюбленной локализации на половых органах, а также в пери- и интраанальной области, остроконечные кондиломы могут также появляться в области рта и в мочеиспускательном канале. В большинстве случаев бессимптомные остроконечные кондиломы препятствуют половой жизни пациентов, мешают гигиеническим процедурам и вызывают психологические проблемы. Зуд, жжение или кровотечение наблюдаются редко и обычно связаны с механической травмой кондилом.

Диагностика

Диагноз остроконечных кондилом ставится по характерному внешнему виду высыпаний. Перед началом терапии рекомендуется выполнить эксплоративную биопсию, чтобы исключить злокачественную опухоль. В случае устойчивости к терапии, раннего рецидива или быстрого или инфильтративного роста эксплоративная биопсия обязательна. Кроме того, выполняют цитологическое исследование микроскопических препаратов (мазки), чтобы предварительно исключить рак шейки матки или рак анального канала. Однако чувствительность и специфичность этих тестов недостаточна. В некоторых специализированных клиниках в качестве «золотого стандарта» применяется метод «аноскопии с высоким разрешением», который повышает точность результатов исследования мазков с перианальной области или из анального канала и уменьшает потребности в проведении эксплоративных биопсий, особенно после обработки уксусной кислотой (3% раствор для слизистых оболочек, 5% раствор для кожи) и дополнительного окрашивания раствором Люголя. Этот метод также подходит для определения подтипа ВИЧ, чтобы отличить поражения с высоким риском злокачественной трансформации от поражений с низким риском. На сегодняшний день эта методика заняла важное место в гинекологии, отгеснив биопсии. Определение подтипа вируса не является пока распространенным методом и не играет важной роли при выборе тактики лечения (Ledger, 2000).

Как и женщины, ВИЧ-инфицированные мужчины, в основном те, у кого были кондиломы в анамнезе, должны по крайней мере ежегодно проходить осмотр прямой кишки и ануса (Chiao, 2006, Scott, 2008, Wexler, 2008, Jamieson, 2006). Для того чтобы не допустить роста смертельной опухоли и обезображивающих операций (ампутация прямой кишки с формированием ануса претер натуралис и т. п.), рекомендуется регулярно проходить осмотры аногенитальной области и проктологические обследования, включающие anoskopию высокого разрешения, цитологические мазки и, при необходимости, своевременную эксплоративную биопсию (Kreuter, 2003; Pindea, 2008). Профилактические осмотры ВИЧ-инфицированных не должны ограничиваться только пальпацией и наружным осмотром аногенитальной области, поскольку этого недостаточно для профилактики опухолей. Если рак анального канала пальпируется, это значит, как правило, что опухоль уже разрослась. Пока нет данных о том, как часто встречаются изолированные интраанальные поражения, без сопутствующих изменений на наружной аногенитальной области. Сейчас проводятся исследования, в которых оценивается оптимальная частота кольпоскопических и проктоскопических осмотров в дополнение к обычным методам пальпации и осмотра наружных половых органов, ануса и прямой кишки, а также определение групп пациентов, которым показано проведение таких осмотров.

Лечение

До сих пор нет достаточно эффективных методов лечения остроконечных кондилом. Рецидивы все еще часты даже после адекватного лечения ВИЧ-отрицательных пациентов с сохранным иммунитетом (40-60%). Однако с началом лечения нельзя медлить (наблюдать и ждать). Все об-

разования следует удалять на ранней стадии, даже если при этом понадобится оперировать несколько раз. Лечение включает наиболее полное хирургическое удаление образований с последующей гистологической проверкой природы образования и ее инвазивного роста. Помимо хирургического иссечения и применения электроножа, кондиломы можно удалять с помощью лазеротерапии, методом инфракрасной коагуляции, при помощи кислот (трихлоруксусой кислоты или подофилина), а также криохирургии жидким азотом (хороший эффект с быстрой заживляемостью сначала и высокий риск рецидива впоследствии). Практикующие врачи часто пытаются уменьшить риск рецидивов, назначая дополнительно иммуномодуляторы местно — крем с имиквимодом (Алдара®) или с интерфероном-бета. Оба препарата дорогостоящие и местная терапия занимает длительное время (не менее 3 месяцев). Имиквимод одобрен для применения для местного лечения ВПЧ-ассоциированных поражений, его можно эффективно применять в качестве монотерапии для плоских кондилом без выраженного гиперкератоза (Креутер, 2008). Есть прописи для приготовления свечей с имиквимодом (применение вне официально утвержденных показаний). Однако без хирургического вмешательства лечение занимает несколько недель и часто сопровождается побочными эффектами (воспаление, зуд, жжение), которые снижают степень соблюдения режима терапии. При кондиломатозе можно также применять системное лечение интерфероном. (Однако часто страховая компания отказывается финансировать такое лечение из-за низкой эффективности лечения на начальной стадии (31%), хотя также сообщалось о значительно меньшей частоте рецидивов после интерферонотерапии по сравнению с методами деструкции кондилом.) Хотя сейчас появились разные вакцины, обеспечивающие профилактику инфекций, вызываемых определенными подтипами ВПЧ (6, 11, 16, 18), не наблюдается никакого прогресса в создании эффективной лечебной вакцины против симптоматических ВПЧ-инфекций.

Литература

- Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*, 2006; 43: 223-33.
- Cusini M, Salmasso F, Zerboni R et al. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS*, 2004; 15:17-20.
- Gross G, Von Krogh G. Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997).
- Hagensee ME, Cameron JE, Leigh JE et al. Human papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals. *Am J Med Sci*, 2004; 328: 57-63.
- Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, HIV Epidemiology Research Study Group. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*, 2006; 107: 1023-8.
- Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. *Sex Transm Dis* 1995, 22: 119-26.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
- Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther*, 2005; 18:19-27.
- Kreuter A, Reimann G, Esser S, et al. Screening and therapy of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal carcinoma in patients with HIV-infection. *DMW*, 2003, 128:1957-62.
- Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol*, 2008, 128:2078-83.
- Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182: 860-65.
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie, Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG). Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre; 2000. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-001.htm>
- Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. *Dis Col Rect*, 2003; 46:1358-65.
- Maw R. Comparing Guidelines for the management of anogenital warts. *Sex Transm Infect*, 2000; 76: 153.
- Palefsky JM, Holly EA, Efridc JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*, 2005, 19:1407-14.
- Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51:829-35; discussion 835-7.
- Scott H, Khoury J, Moore BA, Weissman S. Routine anal cytology screening for anal squamous intraepithelial lesions in an urban HIV Clinic. *Sex Transm Dis*, 2008, 35:197-202.
- Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Inf*, 2000, 76: 162-8.
- Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum*, 2008;51:73-81.

24. Болезни кожи и слизистых при ВИЧ-инфекции

Стефан Эссер, Гельмут Шефер, Фальк Оксендорф

Введение

У ВИЧ-инфицированных чаще развиваются заболевания кожи и слизистых оболочек, чем у населения в целом. Болезни кожи и слизистых играют важную роль как при установлении диагноза ВИЧ-инфекции, так и при определении клинической стадии ВИЧ-инфекции. У 10% пациентов ВИЧ-инфекция впервые была заподозрена при обнаружении болезни кожи или слизистых оболочек.

В последние годы, на фоне широкого применения АРТ, спектр ВИЧ-ассоциированных заболеваний кожи и слизистых существенно изменился. Саркома Капоши (Friedman-Kien, 1981), а также оппортунистические инфекции кожи (например, базальноклеточный рак, герпес) и слизистых (например, кандидозные инфекции) указывают на наличие приобретенного иммунодефицита. Поражения кожи и слизистых могут быть первыми проявлениями почти всех ВИЧ-ассоциированных или СПИД-индикаторных заболеваний. Широкий спектр возбудителей кожных инфекций включает вирусы, грибы и бактерии, а также простейших и паразитов (Gottlieb, 1981; Siegal, 1981; Schöfer, 1991; Schöfer, 1999). В развитых странах на фоне широкого применения АРТ удалось добиться снижения заболеваемости СК и ОИ, но при этом наблюдается рост частоты побочных эффектов и непереносимости препаратов, заболеваемости эпителиальными опухолями (раками), ассоциированными с вирусными инфекциями и УФ-излучением, а также другими ИППП среди ВИЧ-инфицированных (Costner, 1998; Sepkowitz; 1998, Kreuter, 2002; Calista, 2002). Поэтому ВИЧ-инфицированные должны регулярно проходить дерматологические осмотры и, при необходимости, получать лечение.

Кожа и слизистые оболочки являются отдельными органами иммунной системы. При иммунодефиците даже безвредные сапрофиты, живущие на поверхности кожи и в устьях волосяных фолликулов, могут проникать в более глубокие слои кожи, вызывая угрожающие жизни инфекции. У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается повышение частоты раневых инфекций и пиодермий, а также клинически значимых инфекций метициллин-резистентными штаммами *S. aureus* (Burkey, 2008). Помимо распространенных кожных инфекций (например, кандидозного стоматита, опоясывающего лишая, себорейного дерматита), у пациентов с выраженным иммунодефицитом развиваются и другие заболевания, которые до появления ВИЧ-инфекции либо встречались крайне редко, либо вообще никогда не были описаны (кожный криптококкоз, бактериальный ангиоматоз, волосатая лейкоплакия полости рта, микоз, вызванный *Penicillium marneffei*).

В тропических и субтропических странах важную роль в распространении ВИЧ играют ИППП, в том числе генитальный герпес, мягкий шанкр (шанкроид, венерическая язва) и другие язвенные поражения кожи и слизистых половых органов. Сифилис и венерическая лимфогранулема сейчас переживают ренессанс в Европе. Основную роль в распространении эпидемии играют гомосексуальные мужчины. С 2000 года в крупных городах резко возросло число мужчин, больных сифилисом. В Германии у 45% лиц с впервые выявленным сифилисом одновременно обнаруживается ВИЧ-инфекция (RKI, 2008). Каждому больному сифилисом необходимо провести тестирование на ВИЧ (помните о разных инкубационных периодах). Кроме того, необходимо регулярно проводить серологическое обследование на сифилис ВИЧ-инфицированным пациентам для выявления повторных заражений или реактиваций латентной инфекции. По-видимому, сейчас люди все чаще пренебрегают соблюдением мер предосторожности при половых контактах. Многие ВИЧ-инфицированные ничего не знают или не задумываются о рисках заражения сифилисом и другими классическими ИППП. Обрезание снижает риск за-

ражения ВИЧ половым путем (Warner, 2009) и риск развития генитальной ВПЧ-инфекции (Giuliano, 2009) у мужчин, однако самым надежным средством защиты служат презервативы.

Иммунная система обеспечивает противоопухолевый иммунитет, препятствуя развитию злокачественных опухолей кожи и слизистых оболочек (Schöfer, 1998). При иммунодефиците организм теряет способность противостоять онкогенным вирусам, поэтому у ВИЧ-инфицированных чаще развиваются различные злокачественные опухоли. К ним относятся СК (ВГЧ-8), НХЛ (вирус Эпштейна-Барр, ВГЧ-8), а также рак шейки матки и рак анального канала (ВПЧ, особенно типов 16 и 18) (Esser, 1998). Риск развития раковых опухолей существенно повышается у молодых ВИЧ-инфицированных (Mitsuyasu, 2008). Чем дольше существует дефицит клеточного звена иммунитета, тем выше риск развития эпителиальных опухолей, поражающих кожу и слизистые оболочки (базальноклеточный рак, плоскоклеточные раки кожи и слизистых). Это также относится к злокачественным меланомам. Несмотря на АРТ, растет и без того высокая заболеваемость ВПЧ-ассоциированными поражениями кожи и слизистых. Принимая во внимание высокую частоту рака анального канала, рекомендуется к регулярным кольпоскопическим осмотрам женщин добавить регулярные проктологические осмотры, особенно это важно для ВИЧ-инфицированных MSM, у которых ранее выявлялись остроконечные кондиломы (Kreuter, 2003). Устранение факторов риска и регулярные осмотры помогают предотвратить развитие вышеперечисленных заболеваний. Предраковые состояния кожи и слизистых легко диагностируются, находясь в зоне удобного хирургического доступа и должны удаляться на ранней стадии.

Каждый врач, работающий в области ВИЧ-медицины, должен располагать знаниями о диагностике и лечении ВИЧ-ассоциированных заболеваний кожи и слизистых, поскольку это крайне важно для эффективного лечения ВИЧ-инфицированных.

Дерматологический осмотр и лечение болезней кожи у ВИЧ-инфицированных

Полый осмотр кожных покровов, слизистых оболочек рта, половых органов и ануса, а также пальпация лимфатических узлов не требуют каких-то особых усилий или затрат. Однако даже опытному врачу бывает трудно установить диагноз и выбрать дальнейшую тактику ведения ВИЧ-инфицированного пациента, поскольку порой найденные изменения значительно отличаются от типичных проявлений, описанных в учебниках. При ВИЧ-инфекции заболевания кожи и слизистых отличаются атипичными проявлениями, более тяжелым и быстрым течением и плохо поддаются терапии. Спектр возбудителей кожных инфекций у ВИЧ-инфицированных существенно отличается от спектра возбудителей, обнаруживаемых у ВИЧ-отрицательных пациентов. Сочетание нескольких инфекций указывает на тяжелый иммунодефицит. Поэтому очень важно провести несколько обследований перед началом терапии. В случае получения сомнительных результатов необходимо выполнить пункционную биопсию для установления точного диагноза по результатам гистологического исследования.

Стандартные схемы лечения болезней кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных могут быть неэффективны как по причине выраженного иммунодефицита, так и вследствие резистентности возбудителя к лекарственным препаратам. В таких случаях назначают препараты в более высоких дозах и на более длительные периоды времени, помня при этом о возможности развития токсических побочных эффектов (Osborne, 2003). Кроме того, необходимо учитывать лекарственные взаимодействия назначаемых препаратов, например, противогрибковых азолов или ароматических производных ретиноевой кислоты, с антиретровирусными препаратами. Иммунодепрессанты следует применять с осторожностью, и только в течение короткого времени. Решение о возможности лечения УФ-лучами (например, применения ПУВА-терапии для лечения псориаза) следует принимать очень взвешенно, и проводить такое лечение необходимо только под тщательным медицинским контролем, поскольку оно может спровоцировать обострение вирусных инфекций, развитие эпителиальных злокачественных опухолей и повышение концентрации ВИЧ в крови. С другой стороны, сообщалось об эффективном применении светолечения (УФ-В с длиной волны 311 нм) у отдельных ВИЧ-инфицированных больных

с тяжелыми зудящими папулезными дерматозами, которые не поддавались другим видам лечения. У этих больных светолечение не приводило к ухудшению иммунного статуса.

Для диагностики и лечения кожных заболеваний при ВИЧ-инфекции порой приходится не только задействовать все диагностические и прочие возможности клиники, специализирующейся на лечении инфекционных заболеваний, но и проводить консилиумы с разными специалистами.

Влияние АРТ на болезни кожи и слизистых

На сегодняшний день одобрено к применению почти 25 антиретровирусных препаратов. Ввиду необходимости пожизненного лечения, побочные эффекты АРТ, особенно со стороны кожи и слизистых оболочек, в большой степени определяют прогноз лечения. Дифференциальная диагностика экзантем затруднена, поскольку очень сложно отличить лекарственную сыпь от сыпи, вызванной другими причинами, например, сыпи, обусловленной синдромом восстановления иммунной системы, высыпаний при сифилисе или вирусной экзантемы. У пациентов, получающих комбинированную терапию, зачастую бывает сложно выявить препарат, вызвавший лекарственную сыпь.

Лекарственная сыпь — типичный побочный эффект ННИОТ. НИОТ вызывают липоатрофию, а на фоне приема ИП развивается липогипертрофия (Сагг, 1998; Сагг, 2000). Эти изменения жировой ткани меняют внешний вид больных и часто воспринимаются как «позорное клеймо». Однако, прежде чем пытаться лечить нарушения распределения жировой ткани медикаментозно или хирургически, необходимо рассмотреть возможность замены схемы АРТ с учетом резистентных свойств возбудителя, сопутствующих заболеваний и возможных лекарственных взаимодействий.

Приложение. Распространенные болезни кожи и слизистых у ВИЧ-инфицированных

Афтозно-язвенные высыпания. У ВИЧ-инфицированных встречается не менее трех разных видов афтозно-язвенного поражения слизистой рта. Самый частый из них — афтозный стоматит. Выделяют три варианта течения афтозного стоматита. Чаще возникает одна или несколько болезненных язв диаметром 3–10 мм (малые афты). Они появляются на месте механических травм, как правило, в преддверии рта, и через несколько дней заживают самостоятельно. Реже встречаются афты диаметром более 1 см (большие афты), обычно они сохраняются несколько недель. Этиология и больших, и малых афт неизвестна (Rogers, 1997). В некоторых случаях, особенно при множественных мелких высыпаниях, возбудителем может быть вирус простого герпеса. Причиной больших язв при тяжелом иммунодефиците может быть цитомегаловирусная инфекция, обычно генерализованная, поэтому поражение полости рта, как правило, является только одним из множества других ее проявлений. Третий вариант афтозных поражений — биполярный афтоз с поражением слизистых оболочек рта и половых органов. Биполярный афтоз — характерный симптом острой ВИЧ-инфекции, а также болезни Бехчета. Существует гипотеза, что непосредственной причиной афтозного стоматита может быть ВИЧ (Kerr, 2003). Для лечения рецидивирующих афт применяют местные анестетики, а также глюкокортикостероиды. При больших персистирующих афтах могут потребоваться местное лечение глюкокортикостероидами (введение растворов стероидов в основание афты) или системное лечение преднизолом. Для профилактики частых и болезненных рецидивов предлагается назначать иммуномодуляторы, например, талидомид.

Вирус простого герпеса / опоясывающий лишай: см. часть 3 «СПИД».

Волосатая лейкоплакия полости рта. Это клиническое проявление инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, встречается почти исключительно у больных с поздней стадией ВИЧ-инфекции, не получающих антиретровирусную терапию. Репликация вируса в эпителии языка не сопровождается лизисом клеток и приводит к образованию характерных безболезненных белых бородавчатых бляшек, особенно на боковых поверхностях языка, которые не снимаются шпатель. Диагноз ставится по клинической картине; характерный ранний симптом — параллельные белые или серые вертикальные линии гиперкератоза на боковых поверхностях языка. Возможно одностороннее поражение, но более типично появление нескольких бляшек на обеих сторонах языка. В дифференциальной диагностике важное место занимают другие лейкоплакии, красный плоский лишай слизистых и кандидоз полости рта (Patton, 2002; Cherry-Peppers, 2003). В трудных случаях для подтверждения диагноза проводят биопсию и цитологическое исследование. Поскольку волосатая лейкоплакия полости рта хорошо поддается лечению противовирусными препаратами (ацикловиром, ганцикловиром, фоскарнетом) (Walling, 2003), а противогрибковые средства неэффективны, для дифференциальной диагностики с кандидозом можно назначить пробное лечение. Проявления обоих заболеваний уменьшаются на фоне АРТ, и заболеваемость ими после появления АРТ существенно снизилась (Triantos, 1997; Ramirez-Amador, 2003).

Дерматофитии. Дерматофитиями называют поражение кожи, волос и ногтей грибами-дерматофитами (в Западной Европе дерматофитии вызывают в основном грибы родов *Trichophyton*, *Microsporium* и *Epidermophyton*). Дерматофитии широко распространены, существенной разницы в заболеваемости между ВИЧ-отрицательными и ВИЧ-положительными взрослыми нет. На заболеваемость влияют климат, профессия, одежда, участие в командных видах спорта. Для дерматофитии характерны поверхностные шелушащиеся округлые или овальные бляшки, которые растут к периферии с образованием красного ободка и разрешением в центре. В тропиках часто встречаются глубокие инфекции с разрушением тканей и образованием абсцесса; в Европе и Северной Америке глубокие дерматофитии — редкость. По данным Torssander (1988 г.) у ВИЧ-инфицированных, не получавших АРТ, часто встречаются вызванные дерматофитами онихомикозы, которые плохо поддаются лечению. Ногти приобретают белый, желтый, зеленый или черный цвет, утолщаются и неправильно растут (ониходистрофия). Часто встречаются подногтевой гиперкератоз и онихолиз.

Иногда дерматофитийный онихомироз приходится дифференцировать с псориазом, грибковым онихомикозом и травматическим поражением ногтей. Для этого выявляют возбудителя с помощью микроскопии мазков, обработанных гидроксидом калия, и посевов на среды для выделения грибов. При прямой микроскопии препарата, обработанного 10–15% раствором гидроксида калия, видны прозрачные гифы с перегородками (мицелий) и артрспоры. При посеве на среды Сабуро или Киммига дифференцировать различные грибы можно по особенностям роста колоний.

При поверхностных грибковых инфекциях кожи наилучшие результаты дают местные противогрибковые средства широкого спектра действия, такие как циклопирокс или азолы, которые наносятся на очаги поражения 2 раза в сутки. При сильном воспалении в первые 3–4 дня лечения к терапии противогрибковыми средствами можно добавить глюкокортикостероиды; это позволит быстро устранить неприятные ощущения. При глубоких инфекциях и поражении терминальных волос (дерматофития волосистой части головы, дерматофития бороды и усов) проводят системное лечение гризеофульвином (500–1000 мг/сут), тербинафином (250 мг/сут), флуконазолом (50 мг/сут) или итраконазолом (100–400 мг/сут) (Elewski, 2001; Millikan, 2001). Для лечения онихомикозов есть несколько схем. Обычно назначают итраконазол и тербинафин: при поражении ногтей пальцев рук длительность курса составляет 2 месяца, при поражении ногтей пальцев ног — 3 месяца. Можно назначать гризеофульвин курсом до 9 месяцев и дольше, до полного исчезновения признаков инфекции (Aly, 1996; Myskowski, 1997; Torssander, 1988). Если поражена только дистальная часть ногтевой пластины, рекомендуется во избежание лекарственных взаимодействий между противогрибковыми и антиретровирусными средствами назначать местное лечение противогрибковым лаком для ногтей, из которого препарат проникает в ноготь (см. главу 31 «Описание лекарственных препаратов»). Если требуется системное лечение, предпочтителен флуконазол, поскольку из всех перечисленных выше противогрибковых средств у него меньше всего лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами.

Злокачественные лимфомы кожи. Злокачественные В- и Т-клеточные лимфомы у ВИЧ-инфицированных встречаются редко (Beylot-Barry, 1999; Biggar, 2001). В-клеточные лимфомы кожи обычно представляют собой красные или фиолетовые узлы, которые легко принять за саркому Капоши. Они могут походить на персистирующую гематому или неспецифические безболезненные папулы. При любой опухоли кожи неясного генеза следует проводить биопсию. Т-клеточные лимфомы кожи — редкие злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных. Распространенность Т-клеточных лимфом кожи среди 2149 ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся во Франкфурте, составила 0,06%. Первым проявлением бывают неспецифические экзематозные пятна (стадия I), при этом лимфома кожи обычно не распознается даже после нескольких биопсий из-за нечеткости гистологической картины, в частности, клеточной атипии. Обычно эти изменения трактуются как экзематозный дерматит. Кроме того, ранним клиническим проявлением Т-клеточной лимфомы кожи могут быть линейные пятна или небольшие инфильтраты, расположенные вдоль линий Лангера, указывающих направление максимальной растяжимости кожи, которые расценивают как параспориоз (Munoz-Peres, 1999). На следующих стадиях — бляшечной (стадия II) и опухолевой (появление множественных опухолей, получивших название грибовидный микоз, стадия III) — гистологический диагноз поставить проще. Biggar (2001) подсчитал, что относительный риск развития Т-клеточной лимфомы кожи у ВИЧ-инфицированных в 15 раз выше, чем у населения в целом. Лейкемическая стадия (синдром Сезари) характеризуется эритродермией на ладонях и подошвах. У темнокожих больных эритродермию с отсутствием гистологических признаков Т-клеточной лимфомы кожи следует дифференцировать с так называемым «синдромом псевдо-Сезари» (Picard-Dahan, 1996). На эритематозной и бляшечной стадиях эффективны сильнодействующие глюкокортикостероиды местно (например, клобетазол). При солидных опухолях можно применять лучевую терапию (20–24 Гр) или фотодинамическую терапию (Paech, 2002). Распространенные, множественные опухоли и синдром Сезари лечат комбинацией производных ретиноевой кислоты и интерферонов или химиотерапией. Недавно описан случай спонтанной ремиссии CD8-положительной псевдолимфомы кожи только на фоне АРТ (Schartz, 2003).

Зуд. Постоянный, нередко упорный зуд — один из самых частых симптомов ВИЧ-инфекции. Он возникает у каждого третьего ВИЧ-инфицированного. Причина у большинства больных остается неизвестной, поэтому лечение только симптоматическое и, к сожалению, нередко неэффективное (Moses, 2003; Singh, 2003). Зуд у ВИЧ-инфицированных может быть осложнением сопутствующих инфекционных заболеваний. Так, причиной тяжелого зуда могут быть вирусные, бактериальные и грибковые инфекции (например фолликулит, вызванный *Malassezia furfur*) и чесотка. Кроме того, причиной зуда могут быть сухость кожи (ксероз), папулосквамозные дерматозы, лимфомы, почечная недостаточность и болезни печени. Кроме того, зуд (с сыпью или без) могут вызывать многие антиретровирусные и другие препараты, назначаемые ВИЧ-инфицированным.

Для установления диагноза идиопатического зуда нужно исключить упомянутые выше кожные и системные заболевания. Больным, получающим АРТ, может помочь замена схемы терапии. Стандартное лечение — антигистаминные средства внутрь и глюкокортикостероиды местно. При их неэффективности или при необходимости длительной системной терапии взамен этих средств или в дополнение к ним можно использовать светолечение (УФ-А-1, УФ-В-311 нм) или фотохимиотерапию (ПУВА-терапию) (Smith, 1997; Gelfand, 2001; Zirwas, 2001; Singh, 2003). На фоне ВААРТ риск иммуносупрессивного действия ультрафиолета, по-видимому, ниже.

Кожные реакции при воспалительном синдроме восстановления иммунной системы. АРТ восстанавливает иммунный ответ, обусловленный Т-хелперами 1-го типа, и ответ на кожные туберкулиновые пробы (Girardi, 2002). Описаны случаи развития опоясывающего лишая, герпеса кожи и слизистых, микобактериальных инфекций, эозинофильного фолликулита, гранулемы инородного тела и саркоидоза с поражением кожи на фоне восстановления иммунной системы (Handa, 2001; Hirsch, 2004). Эти инфекционные и неинфекционные воспалительные кожные заболевания развиваются в период от нескольких дней до 3 месяцев от начала АРТ. Лечение зависит от тяжести симптоматики и включает антибиотики (в зависимости от возбудителя), стероидные и нестероидные противовоспалительные средства (подробнее см. раздел «Воспалительный синдром восстановления иммунной системы», глава 11).

Контагиозный моллюск. Это доброкачественная вирусная инфекция кожи, которой чаще болеют дети; нередко она сочетается с атопическим дерматитом. Возбудитель — поксвирус. Характерны множественные папулы цвета неизменной кожи с типичным пупковидным вдавлением в центре. Диагноз обычно ставится по внешнему виду высыпаний. Через несколько недель или месяцев появляется воспалительная реакция, после чего начинается самостоятельное заживление. У взрослых папулы обнаруживаются на половых органах и перианальной области (контагиозный моллюск относят к заболеваниям, передающимся половым путем) (Agromajor, 2002). У ВИЧ-инфицированных инфекция может протекать атипично. Спонтанное исчезновение высыпаний происходит редко, у большинства больных имеется большое количество элементов сыпи, типично поражение лица и шеи, которое у неинфицированных ВИЧ пациентов встречается очень редко. Множественные элементы на лице — типичный признак тяжелых нарушений клеточного звена иммунитета (количество лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹; Schöfer, 1991; Schwartz, 1992). При иммунодефиците возможен не только экзофитный рост элементов контагиозного моллюска, но и эндофитный. Множественные элементы контагиозного моллюска следует дифференцировать с гематогенной диссеминацией криптококкоза, гистоплазмоза и кокцидиоидомикоза, которая обычно протекает с лихорадкой и головной болью, а иногда также сопровождается образованием инфильтратов в легких. В этих случаях показаны биопсия кожи (с посевом на культуру клеток) и рентгенография грудной клетки. Единичный элемент контагиозного моллюска диаметром более 1 см и экзофитным ростом может быть принят за кератоакантому, плоскоклеточный и базальноклеточный рак кожи или простую бородавку.

Для лечения контагиозного моллюска применяют хирургическое удаление специальным пинцетом, электрокоагуляцию, выскабливание, а также криодеструкцию. Недавно появились сообщения об успешном применении фотодинамической терапии с применением 5-аминолевуленовой кислоты (Moiin, 2003) и имиквимода (5% крем) (Hengge, 2000; Calista,

1999; Calista, 2000; Liota, 2000; Smith, 2002). Имиквимод наносится больным самостоятельно 3 раза в неделю (контагиозный моллюск не входит в перечень официально одобренных показаний к лечению имиквимодом). Воспаление (эритема через 3–4 недели местного лечения) указывает на начало иммунной реакции, которая через 6–8 недель приводит к полному излечению от контагиозного моллюска.

Липодистрофия: см. главу 8 «Липодистрофический синдром».

Острая ВИЧ-экзантема. У 40–90% ВИЧ-1-инфицированных развивается острое лихорадочное мононуклеозоподобное заболевание с системными проявлениями и сыпью (см. главу 5 «Острая стадия ВИЧ-1-инфекции»). Сыпь носит неспецифический характер, появляется через 1–3 недели после заражения ВИЧ и за несколько недель до сероконверсии. Сыпь локализуется преимущественно на верхней половине туловища и состоит из эритематозных пятен диаметром 0,5–1 см, обычно не сопровождающихся зудом. Реже возникают кореподобная или краснушная сыпь и ладонно-подошвенная гиперкератическая экзема. При гистологическом исследовании выявляются неспецифические периваскулярные или интерстициальные инфильтраты в верхнем и среднем слоях дермы (Barnadas, 1997). Другой важный клинический симптом — афты на слизистой рта, нередко в сочетании с эрозиями или неглубокими язвами половых органов (биполярный афтоз) (Hulsebosch, 1990; Porgas-Luque, 1998). Дифференциальная диагностика включает вирусные инфекции (вызванные вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом), марсельскую лихорадку (средиземноморскую пятнистую лихорадку) (Segura, 2002), вторичный сифилис, лекарственную сыпь (Hecht, 2002; Daar, 2001) и болезнь Бехчета.

Остроконечные кондиломы. Остроконечные кондиломы — гиперкератические и бородавчатые папулы на половых органах и перианальной области. Появление кондилом связано с инфекцией вирусом папилломы человека (типов 6, 11, 16, 18 и др.), который передается половым путем. Распространенность остроконечных кондилом у ВИЧ-инфицированных очень высокая (17%) и зависит от числа половых партнеров. Остроконечные кондиломы в перианальной области и заднем проходе характерны для лиц, практикующих пассивные анальные половые сношения. Всем больным с остроконечными кондиломами нужно предлагать пройти тестирование на ВИЧ, особенно, если у них есть другие факторы риска ВИЧ-инфекции.

В целом остроконечные кондиломы у пациентов с иммунодефицитом по клиническим проявлениям не отличаются от кондилом у больных с нормальным иммунитетом. По внешнему виду очагов различают остроконечные кондиломы, плоские бородавки, бовеноидный папулез, болезнь Боуэна и гигантскую кондилому Бушке-Левенштейна. В отличие от лиц с нормальным иммунитетом, у больных с иммунодефицитом чаще развиваются вызываемые ВПЧ-16 бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, которые сегодня относят к интраэпителиальным неоплазиям (ИЭН I–III, включая эритроплазию Кейра). Спонтанная ремиссия этих предраковых состояний наступает очень редко, а лечение часто бывает неэффективным (часто возникают рецидивы). Известно, что поражения половых органов и анальной области, вызванные онкогенными типами ВПЧ (особенно типами 16 и 18), существенно повышают риск рака шейки матки, полового члена и анального канала (Palefsky, 1998). Вирус папилломы человека типов 16 и 18 иммуортализует кератиноциты, подавляя гены-супрессоры опухолевого роста p53 и pRB. Бовеноидный папулез перерождается в рак редко, а болезнь Боуэна, которую относят к раку *in situ*, перерождается в инвазивный рак почти в 30% случаев. В отличие от саркомы Капоши и неходжкинских лимфом, заболеваемость и тяжесть течения которых в эпоху АРТ значительно уменьшились, показатели частоты рака шейки матки и рака анального канала в эпоху АРТ не изменились, более того, заболеваемость этими опухолями продолжает расти. Всем ВИЧ-инфицированным, получающим АРТ, рекомендуется раз в 2–3 года проходить скрининговое обследование на дисплазию и рак анального канала — аналогично обследованию женщин на дисплазию и рак шейки матки (Parathanasiou, 2003). Обследование должно включать клинический осмотр, пробу с уксусной кислотой, кольпоскопию, проктоскопию, цитологическое исследование мазка по Папаниколу и, при необходимости, биопсию (Horster, 2003).

Для лечения остроконечных кондилом применяют криодеструкцию, электрокоагуляцию, лазерную терапию (углекислотный или ИАГ-неодимовый лазер), деструкцию трихлоруксусной кислотой или подофиллотоксином. При дисплазии шейки матки, полового члена и анального канала проводят хирургическое лечение с гистологическим исследованием иссеченных краев для контроля полноты удаления опухоли. Цель лечения состоит в том, чтобы добиться отсутствия клеток опухоли по краю резецированной ткани.

У всех методов деструкции есть свои недостатки. Поскольку в окружающей опухоль неизменной ткани могут оставаться содержащие вирус кератиноциты, возможны рецидивы. У лиц с сохраненным иммунитетом рецидивы в течение 4 месяцев возникают в 50% случаев, а у больных иммунодефицитом — в 70% случаев. Лечение иммуномодуляторами (например, системное или местное лечение интерферонами) приносит некоторое улучшение, однако анализировать клинические результаты, полученные в разных исследованиях, сложно, поскольку в них применялись разные режимы лечения. Кроме того, стоимость лечения очень высока. Интерферон местно (гель с интерфероном, 0,15 млн МЕ/г) эффективен только при очень маленьких кондиломах и только после предварительного хирургического лечения; он снижает частоту рецидивов примерно на 50%.

Иммуномодулятор имиквимод одобрен для лечения остроконечных кондилом в 1998 г. Как показали результаты нескольких контролируемых исследований (Edwards, 1998; Gollnik, 2001; Cusini, 2004), лечение имиквимодом эффективно и безопасно, и дает самую низкую частоту рецидивов (6–13% у лиц с нормальным иммунитетом). Для лечения кондилом половых органов и перианальной области у больных иммунодефицитом и для лечения интраэпителиальных неоплазий имиквимод не одобрен, однако уже есть несколько публикаций об успешном лечении этим препаратом остроконечных кондилом (Cusini, 2004), бовеноидного папулеза и болезни Боуэна у ВИЧ-инфицированных (Kreuter, 2004; Klencke, 2003; Cooley, 2003). Из противовирусных препаратов против вируса папилломы человека активен только цидофовир, однако опыт применения его у ВИЧ-инфицированных невелик (Snoeck, 2001).

Папулезные дерматозы. Сыпь может быть чисто папулезной (красные папулы диаметром 2–5 мм) или пятнисто-папулезной (стерильный эозинофильный пустулезный фолликулит Офуджи). Излюбленной локализации сыпи нет. Этиология папулезных дерматитов гетерогенна. По клинической картине и лабораторным данным (повышение уровня IgE, эозинофилия в крови и биоптатах кожи) эти дерматозы напоминают диффузный нейродермит у взрослых. Существует также гипотеза об аутоиммунной реакции на фолликулярные антигены (эозинофильный фолликулит) (Fearfield, 1999). Причиной папулезной сыпи может быть реакция гиперчувствительности на лекарственные препараты, микроорганизмы (вирусы, бактерии, грибы), паразиты и сапрофиты (*Sarcoptes scabiei*, *Demodex folliculorum*, *Pityrosporum ovale* и др.). Для установления правильного диагноза необходимо собрать подробный лекарственный анамнез и провести тщательные микробиологическое и гистологическое исследования (в том числе с применением специальных методов окрашивания, например, ШИК-реакции).

Если сыпь вызвана микроорганизмами, по возможности, следует лечить инфекцию. При эозинофильном пустулезном фолликулите Офуджи и папулезном дерматозе неизвестной этиологии лечение симптоматическое. В зависимости от клинической ситуации можно назначить антигистаминные средства, итраконазол (200 мг/сут курсом на 2 недели), изотретиноин, дапсон, ПУВА-терапию или светолечение УФ-В-лучами (лучи длиной 311 нм наиболее эффективны) в мягком режиме или 5% перметриновый крем (Ellis, 2004). Есть данные об эффективности местного лечения такролимусом (0,1%) (Kawaguchi, 2004).

Паронихия и вросший ноготь. Вросший ноготь и паронихия (воспаление ногтевого валика) — хорошо известные осложнения сахарного диабета, которые также встречаются у больных, получающих бета-адреноблокаторы или производные ретиноевой кислоты. Некоторые случаи развиваются без видимых причин, иногда причиной бывает тесная обувь. Еще одна группа больных, у которых часто появляются вросшие ногти — это больные, получающие АРТ. Эти случаи приписывают ретиноидоподобным побочным эффектам некоторых АРВ препаратов, особенно индинавира, реже — ламивудина. Чаще всего страдают ногти больших пальцев ног,

но встречаются также поражения других пальцев ног и рук. Предпочтительный метод лечения — замена индинавира или ламивудина другими препаратами. У нескольких наших пациентов это привело к полной ремиссии. Хирургические методы, в частности пластика по Эммерту или ее модификация по Ханнеке, должны использоваться только в тех случаях, когда замена схемы АРТ не приводит к ремиссии через 3–6 мес (Tosti, 1999; Alam, 1999; Garcia-Silva, 2002).

Псориаз. Псориазом болеет около 1% населения. Согласно современным представлениям, это аутоиммунное заболевание с полигенным наследованием и различной пенетрантностью. Физические факторы, например, трение кожи или ультрафиолетовое облучение, а также эндогенные факторы, например инфекции, лекарственные средства и стресс могут провоцировать обострения псориаза. У ВИЧ-инфицированных эти факторы могут спровоцировать первое проявление псориаза или его обострение. По данным литературы, заболеваемость псориазом составляет от 2,5% (Braun-Falco, 1988) до 4,9% (Schöfer, 1990). АРТ благоприятно влияет на течение псориаза.

Типичная сыпь бывает хронической и стабильной, либо появляется внезапно в виде каплевидного псориаза. В атипичных случаях сыпь локализуется на ладонях и подошвах, в паховой и подмышечных областях и представлена экссудативными, пустулезными элементами или эритродермией. Как правило, тяжесть псориаза пропорциональна степени нарушения иммунитета. Считается, что спровоцировать обострение могут не только инфекции, но и лекарственные препараты. На поздней стадии ВИЧ-инфекции псориаз нередко становится генерализованным и очень устойчивым к лечению. В некоторых случаях, напротив, болезнь полностью проходит.

Типичный элемент псориазической сыпи представляет собой четко отграниченную красную бляшку, покрытую серебристыми чешуйками. И клинически, и гистологически псориаз бывает трудно отличить от себорейного дерматита.

По возможности следует устранить провоцирующие факторы. При нарушении иммунитета лечение затрудняется. Нужно начать или скорректировать АРТ. Ограниченные высыпания можно лечить местно глюкокортикостероидами, дитранолом, агонистами кальция (кальципотриолом или такальцитолом) или ретиноидами для местного применения (тазаротеном). На волосистую часть головы и ногти можно наносить стероидные препараты местно. При генерализованной или экссудативной сыпи обычно назначают пероральную системную терапию: ацитретин в дозе 25–75 мг/сут не оказывает иммунодепрессивного действия. Метотрексат и циклоспорин угнетают иммунную систему и не рекомендуются, однако в некоторых случаях их назначают. Хороший эффект при псориазе оказывает зидовудин, по-видимому, за счет улучшения иммунного статуса. При устойчивом псориазе хорошие результаты описаны при использовании экспериментальных методов лечения, в частности лечения циметидином (400 мг 4 раза в сутки).

Клиническая значимость иммуносупрессии вследствие светолечения (УФ-лучами) не установлена. Считается, что светолечение и ПУВА-терапия (фотохимиотерапия) не усиливают иммунодефицит у ВИЧ-инфицированных, и поэтому могут применяться (Akarapathanth, 1999; Schoppelrey, 1999). Эффективность этих методов такая же, как у пациентов без ВИЧ-инфекции. УФ-В-311 (УФ-В узкого спектра) хорошо переносится и дает неплохие результаты. Можно применять светолечение УФ-лучами широкого спектра. При неэффективности светолечения можно назначить ПУВА-терапию — местно (крем или ванна с псораленами) или системно. Взаимодействия перечисленных выше препаратов для лечения псориаза с антиретровирусными препаратами не установлены. Недавно для лечения псориаза было предложено несколько био-препаратов, которые специфически взаимодействуют с некоторыми элементами воспалительной цепи при псориазе, в частности, с ФНО-альфа. К настоящему времени в литературе опубликованы лишь отдельные случаи применения этих препаратов у ВИЧ-инфицированных (Bartke, 2004).

Саркома Капоши. Это самое частое ВИЧ-ассоциированное злокачественное новообразование кожи и слизистых (см. главу 12 «Саркома Капоши»).

Себорейный дерматит. Среди населения в целом себорейным дерматитом болеют 3–5% молодых мужчин. Считается, что роль в патогенезе этого заболевания играет активно метаболизирующий жиры дрожжевой гриб *Malassezia furfur* (прежнее название — *Pityrosporum ovale*). Больше значение имеет не плотность колонизации, а подтип гриба. У ВИЧ-инфицированных частота себорейного дерматита составляет 20–60% в зависимости от иммунного статуса. Впервые развившийся себорейный дерматит или резкое ухудшение течения легкого себорейного дерматита у больного с установленным ранее диагнозом ВИЧ-инфекции может свидетельствовать о переходе бессимптомной фазы ВИЧ-инфекции в клинически выраженную (Ippolito, 2000).

Участки кожи, богатые сальными железами, такие, как волосистая часть головы, лоб, брови, носогубные складки, область над грудиной и между лопатками, наружный слуховой проход и заушная область, покрываются желтоватыми жирными чешуйками и корками на бляшках от умеренно до ярко красного цвета. Возможен локальный зуд.

Обычно диагноз легко поставить по клинической картине. Однако это заболевание бывает трудно отличить от псориаза как клинически, так и гистологически. На начальной стадии себорейный дерматит может напоминать зудящие дерматозы, например, аллергический контактный дерматит и диффузный нейродермит.

Поскольку в патогенезе играет роль *Malassezia furfur*, назначают местные противогрибковые препараты, в том числе крем с кетоконазолом, другие местные имидазолы или триазолы, либо вместо них — метронидазол, дисульфид селена, низкие дозы дитранола или кремы с сукцинатам лития либо сульфатом цинка. Волосистую часть головы обрабатывают противогрибковыми шампунями, содержащими пиритион цинка или деготь. В тяжелых случаях назначают противогрибковые препараты внутрь: кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки), итраконазол (100 мг 1 раз в сутки) или тербинафин (250 мг 1 раз в сутки).

Синдром Рейтера. Синдром Рейтера считается разновидностью псориаза, которая встречается у носителей антигена HLA-B*27. Это редкое хроническое рецидивирующее заболевание встречается в основном у молодых мужчин, причем у ВИЧ-инфицированных мужчин намного чаще (0,6–6%), чем у мужчин, не инфицированных ВИЧ (Кауе, 1989).

Классическая клиническая картина состоит из триады симптомов: уретрита (стерильное желтое отделяемое из мочеиспускательного канала), конъюнктивита (серозного или гнойного) и артрита (чаще страдают коленные, голеностопные и крестцово-подвздошные суставы; артрит сопровождается болью и приводит к нарушениям подвижности). Эта триада симптомов обнаруживается примерно у 30% больных. Иногда появляются также общие симптомы (приступы лихорадки, недомогание, лейкоцитоз, повышение СОЭ). Из поражений кожи характерны эритема и пустулы со стерильным содержимым на ладонях и подошвах, с последующим гиперкератозом, шелушением и экссудативными элементами (бленнорейная кератодермия). Могут обнаруживаться типичные псориазические бляшки, а также цирцинарный баланит — на головке полового члена появляются пятна, а вскоре на их месте образуются поверхностные влажные безболезненные язвы с приподнятыми краями; если крайняя плоть обрезана, они подсыхают и покрываются коркой.

Диагноз устанавливается при сочетании типичного артрита с одним или более упомянутыми выше симптомами. Лабораторными (микробиологическими) методами исключают гонорею и хламидиоз. При псориазическом артрите должны быть симптомы псориаза (изменения ногтей) и отсутствие лихорадки.

Лечение начинают с симптоматических средств — НПВС или глюкокортикостероидов (последние назначают в высоких дозах коротким курсом — пульс-терапия). Также эффективен ацитретин (25–75 мг/сут) в сочетании с местными фторированными глюкокортикостероидами. Хорошие результаты может дать лечение сульфасалазином. Есть данные о лечении артрита препаратами золота внутрь. Есть сообщение об успешном лечении синдрома Рейтера у ВИЧ-инфицированного инфликсимабом без сопутствующего повышения вирусной нагрузки (Gaylis, 2003).

Сифилис: см. главу 23 «Заболевания, передающиеся половым путем, при ВИЧ-инфекции».

Сухость кожи (ксероз). Сухость кожи — очень частое осложнение любого иммунодефицита. До появления ВААРТ мы наблюдали сухость кожи у каждого третьего ВИЧ-инфицированного. Характерны жалобы на сухость кожи и зуд, усиливающийся при любом внешнем воздействии. В целом картина очень напоминает диффузный нейродермит (Rudikoff, 2002), со временем может развиваться приобретенный ихтиоз. После появления АРТ сухость кожи у ВИЧ-инфицированных стала встречаться реже, но еще наблюдается у больных, получающих индинавир (Garcia-Silva, 2000). Несколько лет назад мы обнаружили, что жировая пленка на поверхности кожи при ВИЧ-инфекции отличается от нормальной по составу, но не по количеству (С. Semrau: неопубликованные данные).

При сухости кожи назначают смягчающие средства, содержащие 5–10% мочевины или 3–4% молочной кислоты, и декспантенол. Душ рекомендуется принимать не чаще одного раза в день или через день, 1–2 раза в неделю рекомендуются ванны с добавлением масел. При тяжелом воспалении или трещинах кожи (сухой экземе) хорошее симптоматическое действие оказывают местные глюкокортикостероиды класса 3 или 4. Их не следует применять более 3–5 дней.

Фолликулит. Фолликулит — это воспаление волосяных фолликулов с образованием пустул, папул и папул на отечном основании с поражением проксимальных отделов конечностей и верхней половины туловища. Фолликулит могут вызывать *Staphylococcus* spp., *Malassezia furfur*, *Demodex folliculorum* и лекарственные препараты, в частности, индинавир. При необходимости для выявления возбудителя сыпи проводят бактериологическое или гистологическое исследование мазков или соскобов с пораженного участка. Лечение назначают в зависимости от этиологии: либо назначают противомикробные препараты, активные против *Staphylococcus* spp. и *Malassezia furfur*, либо меняют схему АРТ. При сильном зуде эффективны дапсон, 10% кротамитоновый крем или мазь с полидоканолом, а также низкие дозы ультрафиолетового облучения (с длиной волны 311 нм) (Holmes, 2001; Simpson-Dent, 1999). Установлено, что при зудящем эозинофильном фолликулите у больных, которые ранее не получали антиретровирусные препараты, с началом АРТ состояние значительно улучшается.

Чесотка. Чесотка встречается повсеместно, распространенность в зависимости от социально-экономических условий колеблется от <1 до 30%. Для чесотки характерен сильный зуд, особенно по ночам. В целом клиническая картина такая же, как у лиц без ВИЧ-инфекции. В межпальцевых промежутках, на ладонной поверхности запястий, на молочных железах, подмышечных и околопупочной областях, теле полового члена можно обнаружить тонкие красные чесоточные ходы (прямые или S-образной формы). На конце хода возможны небольшая папула или везикула. При расчесах и вторичных инфекциях различить ходы бывает трудно. Иногда развивается генерализованный зудящий дерматит. Обычно в паху и на половых органах обнаруживаются красно-коричневые зудящие узелки. Даже при успешном лечении они могут сохраняться по несколько месяцев.

При тяжелых нарушениях клеточного иммунитета встречается корковая, или норвежская, чесотка. Помимо ВИЧ-инфицированных она встречается также у лиц с тяжелыми физическими и психическими заболеваниями. В течение нескольких недель или месяцев экзематозные элементы сыпи покрываются грязно-серыми чешуйками и корками, при этом поражаются обширные участки кожи, и эти изменения могут быть приняты за псориаз. Больные норвежской чесоткой очень заразны, чешуйки содержат огромное количество паразитов — до 10 000 клещей в 1 г ткани, что во много раз выше, чем у больных с обычной формой чесотки. Чесотку следует заподозрить при наличии упорного, не поддающегося лечению зуда в анамнезе. Диагноз ставится по клинической картине и подтверждается в ходе микроскопического исследования, когда в чешуйках кожи выявляются клещи, их яйца или фекалии. Самку клеща можно обнаружить в биоптате рогового слоя кожи.

Лечение заключается в однократном нанесении 5% перметринового крема на все тело от подбородка до пальцев ног (на лицо препарат, как правило, не наносят); через 8 часов препарат смывают под душем. При норвежской чесотке в течение нескольких дней наносят салициловые мази для удаления чешуек и корок и повторяют лечение перметрином через 3–4 дня. Вместо перметрина можно использовать линдан (гексахлороциклогексан), бензилбензоат, пиретрины

и аллетрин/пиперонилбутоксид, которые наносят в течение 3 дней. Важно одновременно лечить всех контактных лиц.

Больной ежедневно должен менять постельное белье. В зависимости от тяжести поражений может потребоваться повторное лечение через неделю. При тяжелом иммунодефиците следует обрабатывать и волосистую часть головы. При поражении более 50% поверхности тела или нескольких рецидивах рекомендуется сочетать местное лечение кератолитическими и противоклещевыми средствами с системным лечением ивермектином. Очень важны гигиенические мероприятия, направленные на предупреждение передачи инфекции контактирующим лицам. Обычно достаточно однократного приема 2 таблеток ивермектина по 6 мг (примерная доза 200 мкг/кг). Для лечения чесотки ивермектин не одобрен. Осложнений такого лечения у ВИЧ-инфицированных не описано (Dourmishev, 1998).

Литература

- Agan BK, Dolan MJ. Laboratory diagnosis of Bartonella infections. *Clin Lab Med*, 2002; 22: 937-62.
- Agromayor M, Ortiz P, Lopez-Esteban JL, et al. Molecular epidemiology of molluscum contagiosum virus and analysis of the host-serum antibody response in Spanish HIV-negative patients. *J Med Virol*, 2002; 66:151-8.
- Akaraphanth R, Lim HW. HIV, UV and immunosuppression. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1999; 15:28-31.
- Alberici F, Pagani L, Ratti G, Viale P. Ivermectin alone or in combination with benzyl benzoate in the treatment of human immunodeficiency virus-associated scabies. *Br J Dermatol*, 2000; 142:969-72.
- Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.*, 1996 May;22 Suppl 2:S128-32. Review.
- Bachmeyer C, Landgraf N, Cordier F, Lemaître P, Blum L. Acinetobacter baumannii folliculitis in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol*, 2005; 30: 256-8.
- Ball RA, Kinchelov T; ISR Substudy Group. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49:826-1.
- Barnadas MA, Alegre M, Baselga E, et al. Histopathological changes of primary HIV infection. Description of three cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*, 1997; 24:507-10.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*, 2001; 137:765-70.
- Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ; Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J AIDS*, 2001; 26:371-6.
- Bourezane Y, Salard D, Hoen B et al. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis*, 1998; 27:1321-2.
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 5224-8.
- Budavari JM, Grayson W. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. *Int J Dermatol*, 2007;46:706-10.
- Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer*, 2005; 104: 1505-11.
- Burkey MD, Wilson LE, Moore RD, Lucas GM, Francis J, Gebo KA. The incidence of and the risk factors for MRSA bacteraemia in an HIV-infected cohort in the HAART era. *HIV Med*, 2008, 9:858-62.
- Calista D, Morri M, Stagno A, Boschini A. Changing morbidity of cutaneous diseases in patients with HIV after the introduction of highly active antiretroviral therapy including a protease inhibitor. *Am J Clin Dermatol*, 2002; 3:59-62.
- Calista D. Five cases of melanoma in HIV positive patients. *Eur J Dermatol*, 2001; 11: 446-9.
- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*, 2000; 14: 25-32.
- Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1998; 12: 51-58.
- Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs*, 2004; 64:2101-24.
- Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther*, 2002; 24:1502-14.
- Colson AE, Sax PE, Keller MJ, et al. Paronychia in association with indinavir treatment. *Clin Infect Dis*, 2001; 32: 140-3.
- Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch Dermatol*, 1998; 134:1290-92.
- Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, Mutasa K, Morrow R, Iliff P. Maternal Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intrapartum transmission of HIV-1: results of a case control study. *AIDS*, 2008, 22:193-201.
- Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Primary HIV Infection Recruitment Network. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, 2001; 134:25-9.
- Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol*, 2004; 5:189-97.
- Esser S, Reimann G, Brockmeyer NH. HIV-assozierte Tumoren. *MMW*, 1998, 1: 687-693.
- Esser S, Helbig D, Hillen U, Dissemond J, Grabbe S. Side effects of HIV therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007;5:745-54.
- Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venerol*, 2002; 129:1365-9.
- Frean J, Arndt S, Spencer D. High rate of Bartonella henselae infection in HIV-positive outpatients in Johannesburg, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002; 96:549-50.
- French MA, Lenz N, John M. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2000; 1: 107-115.
- Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol*, 1981; 5:468-71.
- García-Silva J, Almagro M, Juega J, et al. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamative cheilitis and cutaneous xerosis. *AIDS*, 2000; 14:1289-1291.
- García-Silva J, Almagro M, Pena-Penabad C, Fonseca E. Indinavir-induced retinoid-like effects: incidence, clinical features and management. *Drug Saf*, 2002; 25:993-1003.

- Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol*, 2003; 30:407-11.
- Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002; 16:1976-9.
- GISED. Cutaneous reactions to alimentary tract medications: results of a seven-year surveillance program and review of the literature. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). *Dermatology*, 1996; 193:11-6.
- Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer*, 2009;124:1251-7.
- Gorman CR, White SW. Rosaceaform dermatitis as a complication of treatment of facial seborrheic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. *Arch Dermatol*, 2005; 141: 1168.
- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman DO. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med*, 1981; 305:1425-1431.
- Greenberg RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol*, 1990; 22: 327-330.
- Granel F, Truchetet F, Grandidier M. Diffuse pigmentation (nail, mouth and skin) associated with HIV infection. *Ann Dermatol Ven*, 1997; 124: 460-462.
- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 785-98.
- Gupta AK, Nicol KA. Seborrheic dermatitis of the scalp: etiology and treatment. *J Drugs Dermatol*, 2004; 3:155-8.
- Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001; 15:430-2.
- Hartmann M, Brust J, Schuster D, et al. Rashes in HIV-infected patients undergoing therapy with nevirapine or efavirenz. *Hautarzt*, 2005, 56:847-53.
- Hayes BB, Hille RC, Goldberg LJ. Eosinophilic folliculitis in 2 HIV-positive women. *Arch Dermatol*, 2004; 140: 463-5.
- Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*, 2002; 16:1119-29.
- Hernandez-Salazar A, Rosales SP, et al. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res*, 2006; 37: 899-902.
- Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2004; 38:1159-66.
- Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Int J STD AIDS*, 2005; 16: 673-6.
- Itin PH, Battegay M. Mucocutaneous infections in immunosuppression. *Internist (Berl)*, 2008 Dec 21.
- James CW, McNelis KC, Cohen DM, Szabo S, Bincsik AK. Recurrent ingrown toenails secondary to indinavir/ritonavir combination therapy. *Ann Pharmacother*, 2001; 35: 881-884.
- Johnson RA. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) disease. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: Suppl
- Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol*, 2003; 4:669-80
- Kose O, Erbil H, Gur AR. Oral itraconazole for the treatment of seborrheic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005; 19: 172-5.
- Kreuter A, Reimann G, Esser S, et al. Screening and therapy of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal carcinoma in patients with HIV-infection. *DMW*, 2003, 128:1957-62.
- Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol*, 2008, 128:2078-83.
- Kreuter A, Schugt I, Hartmann M et al. Dermatological diseases and signs of HIV infection. *Eur J Med Res*, 2002,7:57-62.
- Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydroxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. *Int J Dermatol*, 2001; 40: 530-4.
- Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G, et al. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis*, 2001, 33:475-6.
- Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the virmune-zyrtec double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2004; 38:66-72.
- Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 714-721.
- Lim et al. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37:414-7.
- Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg*, 2000; 4:76-82.
- Littera R, Carcassi C, Masala A, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS*, 2006; 20: 1621-6.
- Maggi P, Ladisa N, Cinori E, Altobella A, Pastore G, Filotico R. Cutaneous injection site reactions to long-term therapy with enfuvirtide. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 53: 678-81.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, 358:568-79.
- Millikan LE. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. *Cutis*, 2001; 68: Suppl: 6-14.
- Mitsuyasu RT. Non-AIDS-defining malignancies in HIV. *Top HIV Med*, 2008, 16:117-21.
- Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003; 33: 41-46.
- Nelson M, Schiavone M. Emtricitabine (FTC) for the treatment of HIV infection. *Int J Clin Pract*, 2004; 58: 504-510.
- Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. Eosinophilic pustular folliculitis: a 40 year retrospect. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 285-9.
- Neumann S, Kreth F, Schubert S, et al. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient: successful treatment with doxycycline. *Clin Infect Dis*, 2003; 36:1628-9.
- Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part I: infections. *Int J STD AIDS*, 2003; 14:78-86.
- Osborne GE, Taylor C, Fuller LC. The management of HIV-related skin disease. Part II: neoplasms and inflammatory disorders. *Int J STD AIDS*, 2003; 14: 235-40
- Paasch U, Hausteil UF. Behandlung der endemischen Skabies mit Allethrin, Permethrin und Ivermectin. Evaluation eines Behandlungskonzeptes. *Hautarzt*, 2001; 52:31-7.
- Paech V, Lorenzen T, Stoehr A, Plettenberg A. Remission of a cutaneous Mycosis fungoides after topical 5-ALA sensitisation and photodynamic therapy in a patient with advanced HIV-infection. *Eur J Med Res*, 2002, 7:477-9.
- Palefsky JM, Holly EA, Efirid JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the HAART era among HIV-positive MSM. *AIDS*, 2005; 19:1407-14.
- Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*, 2008, 148:728-36.

- Patel R, Rompalo A. Managing patients with genital herpes and their sexual partners. *Infect Dis Clin North Am*, 2005,, 19: 427-38.
- Phillips A. Morbidity and mortality in the HAART Era. Abstract 8, 15th CROI, 2008, Boston.
- Picard-Dahan C, Le Guyader T, Grossin M, et al. Pigmented erythroderma in AIDS. 5 cases. *Ann Dermatol Venerol*, 1996; 123:307-3.
- Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51:829-35; discussion 835-7.
- Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001; 1: 311-316.
- Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients-an epidemiological and clinical study. *Dermatology*, 2000,, 201:326-31.
- Porras-Luque JJ, Valks R, Casal EC, Fernandez-Herrera JM. Generalized exanthem with palmoplantar involvement and genital ulcerations. Acute primary HIV infection. *Arch Dermatol.*, 1998,134:1279
- Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Calva JJ, et al. HIV-related oral lesions, demographic factors, clinical staging and anti-retroviral use. *Arch Med Res*, 2006; 37: 646-54.
- Ramos H, Pagliari C, Takakura CF, Sotto MN, Duarte MI. Pruritic papular eruption associated with HIV-etio-pathogenesis evaluated by clinical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. *J Dermatol*, 2005; 32: 549-56.
- Romero-Mate A, Garcia-Donoso C, Cordoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am J Clin Dermatol*, 2007;8:143-55.
- Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of hiv medications. *Acta Derm Venerol*, 2003; 83:1-9.
- Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2002; 2:275-81.
- Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Erkrankung an Haut und Schleimhäuten. *AIDS-Forschung (AIFO)*, 1991; 6: 633-8.
- Schöfer H. Cutaneous tumors in immunodeficient patients: pathogenetic aspects and treatment strategies. *Onkologie*, 1998; 21:299-304.
- Schöfer H, Baur S. Dermatologische Manifestationen. In: *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis.* Hrsg: L'age-Stehr J, Helm EB, Kap. III.5, S 1-48. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1999.
- Schöfer H, Brockmeyer N, Kaposi-Sarkom. In: Kortring HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg.) *Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen.* E5 S. 241-254, 4. Aufl., 2005. bzw. <http://leitlinien.net/> (AWMF Leitlinienregister 032/025)
- Schöfer H, Brockmeyer NH, Hagedorn HJ et al. Syphilis – Leitlinie der DSTDG zur Diagnostik und Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2006; 4:160-77. bzw. <http://leitlinien.net/> (AWMF Leitlinienregister 059/02).
- Schoppelrey HP, Breit R. UV-Therapie bei HIV- Patienten. *Hautarzt*, 1999; 50: 643-648
- Sellam J, Bouvard B, Masson C, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine*, 2007;74:197-200.
- Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet*, 1998; 351:228-30.
- Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. *AIDS*, 2008, 22:999-1007.
- Shetty K. Current role of thalidomide in HIV-positive patients with recurrent aphthous ulcerations. *Gen Dent*, 2007;55:37-42.
- Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in homosexual males, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med*, 1981; 305:1439-44.
- Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. *Am J Clin Dermatol*, 2003; 4:177-88.
- Smith DE, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials*, 2006; 7: 34-38.
- Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Lee RB, Wagner KF. Pruritus in HIV-1 disease: therapy with drugs which may modulate the pattern of immune dysregulation. *Dermatology*, 1997;, 195:353-8.
- Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in HIV and AIDS patients. *Int J Dermatol*, 2006; 45: 689-92.
- Toutous-Trellu L, Abraham S, Pechere M, et al. Topical tacrolimus for effective treatment of eosinophilic folliculitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*, 2005; 141: 1203-8.
- Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infect Dis*, 1997; 25:1392-96.
- Van der Wouden JC, Menke J, Gajadin S, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 0:
- Van Zander J, Orlow SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*, 2005; 4: 129-38.
- Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS*, 2005,, 19:463-71.
- Walling DM, Etienne W, Ray AJ, Flaitz CM, Nichols CM. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. *J Infect Dis*, 2004;, 190: 387-95.
- Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46:284-93.
- Warner L, Ghanem KG, Newman DR, Macaluso M, Sullivan PS, Erbeling EJ. Male circumcision and risk of HIV infection among heterosexual African American men attending Baltimore sexually transmitted disease clinics. *J Infect Dis*, 2009,, 199:59-65.
- Wilkins K, Turner R, Dolev JC, et al. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: 189-206.
- Witkowski JA, Parish LC. Dermatologic manifestations of complementary therapy. *Skinmed.*, 2003; 2:175-80.
- Wong GA, Shear NH. Adverse drug interactions and reactions in dermatology: current issues of clinical relevance. *Dermatol Clin*, 2005; 23: 335-42.
- Zancanaro PC, McGirt LY, Mamelak AJ, et al. Cutaneous manifestations of HIV in the era of HAART: an institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: 581-8.
- Zucker SD, Qin X, Rouster SD, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 12671-12676.

25. ВИЧ-1-ассоциированные энцефалопатия и миелопатия

Кристиан Эггерс и Торстен Розенкранц

ВИЧ-энцефалопатия

Основная причина развития ВИЧ-энцефалопатии (ВИЧ-Э) — инфекция ЦНС вирусом иммунодефицита человека. При ВИЧ-энцефалопатии происходит активная репликация ВИЧ в макрофагах и клетках микроглии головного мозга. В нейронах вирус обнаруживается не всегда, однако выявляются функциональные и структурные повреждения нейронов, обусловленные действием различных иммунопатологических механизмов. Репликация вируса в ЦНС с образованием его новых квазивидов происходит в некоторой степени обособленно от гематолимфатической системы (Eggers, 2003). Для описания этого заболевания раньше применялись и другие термины, в том числе «СПИД-дементный комплекс», «СПИД-дементный синдром», «СПИД-деменция» и «ВИЧ-ассоциированный когнитивно-моторный комплекс». Все эти термины по сути являлись синонимами ВИЧ-энцефалопатии. В 2007 году международная исследовательская группа проанализировала нозологические формы ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных нарушений и ввела новую категорию — «бессимптомное нейрокогнитивное расстройство» (Antinori, 2007).

До наступления эпохи ВААРТ ВИЧ-энцефалопатия развивалась примерно у 15–20% пациентов. С тех пор заболеваемость ВИЧ-энцефалопатией снизилась, но в меньшей степени, чем заболеваемость другими, не затрагивающими ЦНС, СПИД-индикаторными заболеваниями (Dore, 2003). Поскольку в развитых странах ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных приближается к ожидаемой продолжительности жизни населения в целом, распространенность ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства приближается к 20–50% (Sacktor, 2002). ВИЧ-энцефалопатия уменьшает продолжительность жизни больных (Sevigny, 2007).

Общепризнано, что ВИЧ-энцефалопатия поддается лечению. Однако, в какой степени АРТ влияет на функцию головного мозга и насколько стабилен ее эффект, пока неясно. Накапливаются данные о возможности хронического прогрессирования или, в некоторых случаях, рецидивирования нейрокогнитивных нарушений у пациентов, получающих вирусологически эффективную АРТ (Antinori, 2007; Vgwe, 2004). Результаты продолжительного наблюдения за получающими АРТ пациентами, у которых не было когнитивных нарушений на момент включения в исследование, показали, что через 5 лет у подавляющего большинства из них когнитивная функция осталась на прежнем уровне (Cole, 2007). Еще в одном исследовании с участием получающих АРТ пациентов с исходно низким, но увеличивающимся количеством лимфоцитов CD4 отмечалось некоторое улучшение когнитивной функции, однако она не восстановилась до уровня контрольной группы, в которую входили лица, не инфицированные ВИЧ (McCutchan, 2007). Таким образом, тяжелые проявления ВИЧ-энцефалопатии у получающих АРТ ВИЧ-инфицированных сейчас встречаются редко (Price, 2008). Однако менее выраженные, но тем не менее значимые с точки зрения трудоспособности нарушения постоянно встречаются в клинической практике. В настоящее время они развиваются уже на ранних стадиях иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией (Dore, 2003; Sacktor, 2001).

До наступления эпохи ВААРТ прогностическими факторами ВИЧ-энцефалопатии служили вирусная нагрузка и количество лимфоцитов CD4, однако сейчас ситуация изменилась. В продольных исследованиях с участием получающих АРТ пациентов без деменции были выявлены следующие прогностические факторы ВИЧ-энцефалопатии: низкий уровень образования, СПИД-индикаторные заболевания в анамнезе, низкий минимальный уровень лимфоцитов CD4 (надир), пожилой возраст, а также сывороточные уровни ФНО-альфа и MCP-1 (моноцитарного хемотаксического белка 1-го типа) (Robertson, 2007; Bhaskaran, 2008; Sevigny, 2004).

Возникновение и (или) персистенция ВИЧ-энцефалопатии, несмотря на эффективное подавление вирусной нагрузки в плазме крови, может быть связано с хронической иммунной активацией, что подтверждается обнаружением постоянно повышенного уровня неоптерина в СМЖ (Eden, 2007). Это наблюдение, возможно, указывает на некоторое «разобщение» инфекционного процесса в ЦНС от инфекционного процесса в гемолимфатической системе. Другие известные факторы риска развития ВИЧ-энцефалопатии — употребление наркотиков, некоторые полиморфизмы генов, кодирующих ФНО-альфа и MCP-1, и, возможно, сопутствующая инфекция ВГС.

Недавно были описаны случаи развития тяжелой ВИЧ-энцефалопатии, с высокими уровнями вирусной нагрузки в СМЖ, у получающих АРТ пациентов, у которых вирусная нагрузка в плазме была ниже порога определения. При гистологическом исследовании в периваскулярном пространстве и паренхиме обнаруживалось множество лимфоцитов CD8, некоторые из которых находились вблизи нейронов. Это состояние было интерпретировано как феномен восстановления иммунной системы, направленный против ВИЧ (Venkataramana, 2006).

Клинические проявления

ВИЧ-энцефалопатия представляет собой подкорковую деменцию, которая обычно развивается в течение нескольких недель или месяцев. Острая симптоматика указывает на другую причину энцефалопатии. Лихорадка, истощение, действие транквилизаторов, а также плохое физическое состояние, например при оппортунистической инфекции, могут сопровождаться картиной деменции. В этих случаях диагноз ВИЧ-энцефалопатии можно установить только после повторных осмотров, которые следует провести после улучшения состояния больного.

Иногда проявления энцефалопатии сначала замечают родственники, а не сам пациент, поэтому расспросить их очень важно. Обычные жалобы — замедленность мышления, забывчивость, затруднение концентрации внимания, упадок сил, легкие симптомы депрессии, притупление эмоций (см. таблицы 25.1 и 25.2).

Таблица 25.1. Симптомы ВИЧ-энцефалопатии, включая данные анамнеза, собранные со слов близких пациента

Когнитивные	Забывчивость, затруднение концентрации внимания, замедленность мышления (восприятия, обработки информации).
Эмоциональные	Утрата стремления действовать, безынициативность, отстранение от социальной жизни, неспособность распоряжаться своими финансами и организовывать свою жизнь, подавленность, притупление эмоций.
Двигательные	Замедленность и затруднение выполнения тонких движений (например, письма, застегивания пуговиц), нарушения походки.
Вегетативные	Нарушения мочеиспускания (императивные позывы), утрата полового влечения, эректильная дисфункция.

Таблица 25.2. Проявления ВИЧ-энцефалопатии

Неврологические симптомы	На ранней стадии: нарушения походки, замедление быстро чередующихся движений, гипомимия; возможны также тремор и старческая походка маленькими шажками. На поздней стадии: усиление сухожильных рефлексов, симптом Бабинского, замедление саккадических движений глазных яблок, нарушения функции сфинктеров, включая недержание мочи и кала. Ладонно-подбородочный, хватательный и глабеллярный рефлексы. Возможна сопутствующая полинейропатия. В терминальной стадии: спастическая тетраплегия и недержание мочи и кала.
Психоневрологические симптомы	Замедление психомоторики (например, перечисления месяцев в обратном порядке), нарушение кратковременной памяти (затруднено воспроизведение на слух перечисленных предметов, чисел), нарушение гибкости мышления (затруднено произношение по буквам простых слов в обратном порядке).
Психиатрические симптомы	На ранней стадии: притупление эмоций, утрата сильных личностных черт, повышенная отвлекаемость, безынициативность. На поздней стадии: затруднено перечисление событий в прямом порядке, дезориентация во времени, пространстве и ситуации. В терминальной стадии: мутизм.

Нарушения сознания, ригидность затылочных мышц, очаговые и асимметричные неврологические симптомы (например, гемипарез, афазия) для ВИЧ-энцефалопатии не характерны. Психотические симптомы без когнитивных или двигательных нарушений опровергают диагноз ВИЧ-энцефалопатии. Психоз и ВИЧ-энцефалопатия редко развиваются одновременно. Редко бывают проявлением ВИЧ-энцефалопатии и парциальные и генерализованные эпилептические припадки.

Для оценки тяжести ВИЧ-энцефалопатии по степени функциональных нарушений можно использовать классификацию Мемориального центра Слоуна и Кеттеринга (см. таблицу 25.3) (Price, 1988).

Таблица 25.3. Классификация ВИЧ-энцефалопатии по степени тяжести

Стадия 0	(Норма). Нормальные психические и двигательные функции.
Стадия 0,5	(Сомнительная/субклиническая энцефалопатия). Нет нарушений работоспособности и повседневной активности; нормальная походка; возможны замедление движений глаз и конечностей.
Стадия 1	(Легкая энцефалопатия). Работоспособность и повседневная активность сохранены, но имеются трудности с выполнением сложных задач; имеются несомненные признаки функциональных, интеллектуальных или двигательных нарушений; возможна ходьба без посторонней помощи.
Стадия 2	(Умеренная энцефалопатия). Способность к самообслуживанию сохранена, но выполнение более сложных бытовых задач и профессиональных обязанностей невозможно; для ходьбы может требоваться трость.
Стадия 3	(Тяжелая энцефалопатия). Серьезные нарушения интеллекта (больной не способен следить за новостями и запоминать события, касающиеся его лично, не может поддерживать разговор, имеется выраженная заторможенность); двигательные нарушения (не может ходить без посторонней помощи, обычно замедляются движения рук и появляется скованность рук).
Стадия 4	(Терминальная стадия). Состояние, близкое к мутизму. Интеллектуальные и социальные навыки на рудиментарном уровне; речь почти или полностью отсутствует; парепарез или параплегия с недержанием мочи и кала.

Диагностика

Диагноз ВИЧ-энцефалопатии ставится на основании клинической картины и результатов лабораторных исследований. Какого-либо лабораторного исследования, достаточного для постановки диагноза ВИЧ-энцефалопатии, не существует; диагноз большей частью ставится методом исключения (см. таблицу 25.4).

В клинической картине когнитивные и психические нарушения всегда сочетаются с двигательными, хотя последние могут быть слабо выраженными (см. таблицу 25.2). Для выявления и оценки тяжести когнитивных нарушений при ВИЧ-энцефалопатии удобно пользоваться шкалой ВИЧ-деменции (Morgan, 2007).

Лабораторные и инструментальные исследования направлены в основном на исключение других причин неврологических нарушений. МРТ предпочтительнее, чем КТ; нередко на МРТ-томограммах выявляются относительно симметричные очаговые диффузные изменения повышенной плотности в белом веществе головного мозга. Эти изменения указывают на лейкоэнцефалопатию. Кроме того, иногда наблюдаются атрофия вещества мозга с расширением желудочков и борозд полушарий головного мозга. Однако ни один из этих симптомов не специфичен для ВИЧ-энцефалопатии. Кроме того, иногда МРТ при ВИЧ-энцефалопатии никаких изменений не выявляет. В отличие от прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии очаги в белом веществе не распространяются на корковые U-волокна, т. е. не достигают коры. Отек, сдавление тканей и усиление контраста для ВИЧ-энцефалопатии не характерны и должны навести на мысль о других заболеваниях. Возможно слабо выраженное симметричное диффузное контрастное усиление базальных ганглиев.

В СМЖ нормальное или даже сниженное количество лейкоцитов. Общий белок и концентрация альбумина могут быть немного повышены (вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера). Олигоклональные иммуноглобулины и повышенный индекс IgG свидетельствуют об образовании иммуноглобулинов непосредственно в ЦНС. Однако эти симптомы неспецифичны и часто обнаруживаются на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции. У пациентов, которые получают хотя бы частично эффективную антиретровирусную терапию, в СМЖ может обнаруживаться плеоцитоз, свидетельствующий об иммунологическом ответе на ВИЧ на фоне восстановления иммунной системы. Хотя до наступления эпохи ВААРТ обнаруживалась слабо выраженная, но тем не менее статистически значимая связь между высокой вирусной нагрузкой в СМЖ и ВИЧ-энцефалопатией, к получающим АРТ пациентам это наблюдение не относится (McArthur, 2004). На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) отклонений нет или обнаруживаются лишь легкие признаки генерализованного замедления электрической активности. Умеренное или сильное генерализованное замедление активности, а также очаговые неправильные дельта-волны для ВИЧ-энцефалопатии нехарактерны.

Лечение

Учитывая патогенез ВИЧ-энцефалопатии, лечение должно быть направлено на подавление репликации вируса в ЦНС. Это вполне достижимо, что подтверждается снижением вирусной нагрузки в паренхиме головного мозга и СМЖ (Eggers, 1999) и улучшением нейрокогнитивных показателей (Price, 1999).

На фоне АРТ может наблюдаться существенное клиническое улучшение течения ВИЧ-энцефалопатии, даже восстановление трудоспособности у пациентов, которые прежде нуждались в уходе. В течение первых месяцев лечения, несмотря на клиническое улучшение, рентгенологические признаки лейкоэнцефалопатии могут стать более выраженными, однако со временем, в течение последующих 1–2 лет, они постепенно исчезают.

Пока не установлено, какие антиретровирусные препараты и в каких комбинациях лучше всего подходят для лечения ВИЧ-энцефалопатии. Общеизвестно, что при выборе препаратов следует в первую очередь учитывать их степень проникновения в СМЖ или паренхиму головного мозга; это подтверждается незначительным подавлением вирусной нагрузки в СМЖ при приеме только ингибиторов протеазы (Gisolf, 2000). Однако, опубликованные результаты исследований противоречат друг другу (Letendre, 2008). Авторы в свое время не обнаружили зависимости между динамикой снижения вирусной нагрузки в СМЖ и концентрациями антиретровирусных препаратов в СМЖ (Eggers, 2003). Столь существенные различия в результатах, скорее всего, обусловлены разной методологией исследований и отсутствием общепринятого способа оценки проникновения антиретровирусных препаратов в ЦНС. На основании измерений концентраций препаратов в СМЖ и плазме крови Letendre (2008) разделил все антиретровирусные препараты на три группы, при этом препаратам каждой группы было присвоено определенное количество баллов в зависимости от степени проникновения в ЦНС: 0 (не проникают в ЦНС), 0,5 (умеренно проникают в ЦНС) и 1 (хорошо проникают в ЦНС).

Один балл: зидовудин, абакавир, невирапин, делавирдин, а также ИП фосампренавир/г, атазанавир/г, индинавир/г и лопинавир/г.

0,5 баллов: ставудин, ламивудин, эмтрицитабин, эфавиренз и не усиленные ритонавиром фосампренавир, атазанавир и индинавир.

Складывая баллы всех входящих в конкретную схему препаратов, получают величину, отражающую эффективность данной схемы в отношении подавления вируса в СМЖ (Шкала эффективности проникновения в ЦНС [CNS penetration effectiveness score, CPE]). Чем больше баллов, тем эффективнее будет происходить подавление вирусной нагрузки. Примечательно, что концентрация ламивудина выше в ликворе желудочков мозга, нежели в СМЖ, получаемой с помощью люмбальной пункции, в которой обычно измеряются концентрации антиретровирусных препаратов (Eggers, неопубликованные данные). Нейрокогнитивные улучшения на фоне АРТ в большей степени коррелируют с подавлением вирусной нагрузки в СМЖ, а не в плазме крови (Marra, 2003). Поэтому рекомендуется включать в схему АРТ по крайней мере

Таблица 25.4. Дифференциальный диагноз ВИЧ-энцефалопатии и методы обследования

Заблевание	Метод диагностики (комментарии)
Нейросифилис	Исследование на антитела к трепонеме и исследование СМЖ (плеоцитоз >15 мкл ⁻¹) (результаты серологического обследования могут быть нетипичными для активного нейросифилиса)
Цитомегаловирусный энцефалит	СМЖ (плеоцитоз, иногда нейтрофильный; снижен уровень глюкозы, повышен уровень общего белка) Исследование СМЖ методом ПЦР на ЦМВ, выявление антигена ЦМВ (pp65) в крови, исследование крови и СМЖ на антитела к ЦМВ (уровень и индекс IgG могут быть повышены) МРТ (возможно субэпендимальное усиление плотности и контрастное усиление) Развивается в основном на фоне поражения других органов (ретинита, колита, пневмонии, эзофагита)
Токсоплазмоз	КТ/МРТ (один или несколько очагов, чаще всего в области базальных ядер или таламуса, признаки сдавливания окружающих тканей (масс-эффект), отек, нередко контрастное усиление (очаговое или кольцевидное)) Специфичные к токсоплазме IgG в крови и СМЖ (полное отсутствие антител бывает редко) (Иногда токсоплазмоз протекает как диффузный микроглиальный узловой энцефалит)
Первичная лимфома ЦНС	КТ/МРТ (один или несколько очагов, чаще всего рядом с желудочками, признаки сдавливания окружающих тканей (масс-эффект), отек, контрастное усиление) Цитологическое исследование СМЖ Исследование СМЖ методом ПЦР на вирус Эпштейна Барр (ВИЧ-ассоциированная лимфома ЦНС, вызванная вирусом Эпштейна Барр) Позитронно-эмиссионная томография или однофотонная эмиссионная томография (очаговое накопление изотопа)
Энцефалит, вызванный вирусом <i>varicella-zoster</i>	СМЖ (выраженные признаки воспаления) IgG, специфичные к вирусу <i>varicella-zoster</i> , в крови и СМЖ (IgM могут отсутствовать) Исследование СМЖ методом ПЦР на вирус <i>varicella-zoster</i> Большинство больных страдают опоясывающим лишаем (кожные высыпания могут быть на момент обследования или в недавнем анамнезе)
Криптококковый менингит	СМЖ (давление нередко повышено, количество клеток и уровень белка могут быть нормальными), микроскопия окрашенного тушью мазка Выявление криптококкового антигена в крови и СМЖ, посев на среды для грибов
Туберкулезный менингит и другие бактериальные инфекции	СМЖ, посев, ПЦР на микобактерии. Исследования в зависимости от клинических проявлений
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, классическая форма	МРТ (один или несколько очагов в белом веществе, масс-эффекта нет, отека нет, контрастного усиления нет) СМЖ (нет признаков воспаления, но ПЦР на ДНК вируса JC положительна)
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунной системы	МРТ (очаги в белом веществе с контрастным усилением, есть масс-эффект) СМЖ (различные симптомы воспаления, ПЦР на ДНК вируса JC положительна)
Инттоксикация	Определение уровней препаратов в крови/скрининг на наркотики
Метаболическая энцефалопатия и плохое общее состояние	Определение уровней электролитов, показателей функции почек и печени, гормонов (щитовидной железы, кортизола), анализ крови Гипоксемия? (газы крови) Плохое общее состояние? (постельный режим, истощение, гипертермия)
Депрессия с псевдодеменцией	Осмотр психиатра
Другие формы «подкорковой» деменции	Нормотензивная гидроцефалия, паркинсонизм, другие нейродегенеративные состояния, подкорковая атеросклеротическая энцефалопатия

один проникающий в СМЖ препарат; наличие в схеме АРТ проникающих в СМЖ препаратов наиболее важно при симптоматическом поражении ЦНС вирусом иммунодефицита человека.

Изучаются также другие возможности лечения ВИЧ-энцефалопатии, в том числе путем регуляции действия цитокинов и снижения их экспрессии. После получения обнадеживающих результатов в доклиническом эксперименте на модели ВИО-инфекции на макаках начато клиническое исследование с хорошо известным антибиотиком миноциклином, который снижает экспрессию хемокина MCP-1 (моноцитарного хемотаксического белка 1-го типа). В рамках клинических исследований в дополнение к АРТ применялись и другие препараты для лечения ВИЧ-энцефалопатии, однако не удалось доказать клиническую пользу ни одного из них.

В течение длительного времени нейрокогнитивные аспекты ВИЧ-инфекции практически не учитывались при принятии решений относительно лечения ВИЧ-инфекции, однако недавно было обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных с клиническими симптомами расстройства ЦНС меньше продолжительность жизни. Кроме того, оказалось, что формирование мутантных штаммов в ЦНС и гемолимфатической системе происходит отдельно (Smit, 2004), и принято считать ЦНС резервуаром вируса. По мнению ведущих специалистов IAS, минимальные нейрокогнитивные нарушения являются достаточным основанием для начала АРТ (Zirulnik, 2008).

Нам представляется целесообразным проводить скрининговое обследование для выявления нейрокогнитивных нарушений всем не получающим АРТ ВИЧ-инфицированным. ВИЧ-инфицированных регулярно опрашивают, выявляя симптомы нейрокогнитивных нарушений. При обнаружении каких-либо отклонений назначают дальнейшее обследование. Для скринингового выявления признаков ВИЧ-энцефалопатии удобно пользоваться шкалой ВИЧ-деменции (Morgan, 2007).

ВИЧ-ассоциированная миелопатия

Клинические проявления

У ВИЧ-инфицированных пациентов может развиваться миелопатия без неврологических и психических нарушений, свойственных ВИЧ-энцефалопатии. Такой синдром называют ВИЧ-ассоциированной миелопатией. Характерный гистологический признак ВИЧ-ассоциированной миелопатии — вакуолярная дегенерация, наиболее выраженная в шейном и грудном отделах спинного мозга, а также заполненные липидами макрофаги, в связи с чем ее еще называют «вакуолярной миелопатией» (Petito, 1985). Эти изменения напоминают тяжелые комбинированные виды дегенерации спинного мозга и встречаются также у ВИЧ-отрицательных больных. Поскольку в патологических очагах продукты ВИЧ обнаруживаются не всегда, роль вируса в развитии данного заболевания неясна. В качестве патогенетического механизма предполагается нарушение витамин-В₁₂-зависимого переноса метильной группы. Так же, как и ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-миелопатия развивается в основном у больных с тяжелым иммунодефицитом. В большинстве случаев обнаруженная при аутопсии вакуолярная миелопатия при жизни никак не проявлялась (dal Pan, 1994).

Диагностика

Заподозрить ВИЧ-миелопатию можно по таким симптомам, как нарушения походки (спастика, атаксия), гиперрефлексия с положительным симптомом Бабинского, нарушения функции сфинктеров, эректильная дисфункция и небольшие нарушения чувствительности по типу носков и перчаток. Диагноз изолированной ВИЧ-миелопатии можно ставить только в том случае, когда сопутствующие когнитивные нарушения выражены значительно слабее симптомов миелопатии. В пользу диагноза ВИЧ-миелопатии свидетельствуют такие данные электрофизиологических исследований, как увеличение латентного периода соматосенсорных вызванных потенциалов и двигательных вызванных потенциалов при транскраниальной магнитной стимуляции. Анализ СМЖ, микробиологические исследования и методы визуализации или дают мало информации, или неспецифичны, поэтому их роль ограничена в основном дифференци-

Таблица 25.5. Дифференциальный диагноз ВИЧ-миелопатии и методы обследования

Заболевание	Методы диагностики (комментарии)
Механическое сдавление спинного мозга (шейная миелопатия, грыжа межпозвоночного диска)	Дегенеративные изменения в шейном отделе позвоночника На МРТ выявляются уменьшение ликворных пространств вокруг спинного мозга и очаги повышенной плотности в паренхиме спинного мозга
Нейросифилис	Исследование на антитела к трепонеме и анализ СМЖ (плеоцитоз >45/3) (результаты серологического обследования могут быть нетипичными для активного нейросифилиса).
Цитомегаловирусная миелопатия	СМЖ (признаки воспаления) Исследование СМЖ методом ПЦР на цитомегаловирус Исследование крови и СМЖ на антитела к ЦМВ (уровень и индекс IgG могут быть повышены)
Токсоплазмоз	МРТ: очаг в спинном мозге с накоплением контраста
Миелит, вызванный вирусом <i>varicella-zoster</i>	СМЖ (выраженные признаки воспаления) Выявление IgG к вирусу <i>varicella-zoster</i> в крови и СМЖ (IgM может не быть) Выявление вируса <i>varicella-zoster</i> в СМЖ методом ПЦР Большинство больных страдают опоясывающим лишаем (кожные высыпания могут быть на момент обследования или в недавнем анамнезе)
Герпетический миелит	СМЖ (признаков воспаления может не быть). Исследование СМЖ методом ПЦР на вирус простого герпеса.
HTLV 1 (тропический спастический парапарез)	Анамнез (поездки на Карибские острова, в Западную Африку или Восточную Азию). Медленное развитие симптоматики, дисфункция мочевого пузыря, признаки воспаления в СМЖ, антитела к HTLV 1
Тяжелое комбинированное дегенеративное заболевание	Уровни витамина B ₁₂ , повышенный средний эритроцитарный объем (мегаглоблостоз)
Наследственные дегенеративные заболевания (семейная спастическая парапарезия, адренолейкодистрофия, атаксия Фридрейха и др.)	Исследования в зависимости от клинической ситуации

альной диагностикой (см. таблицу 25.5). Методы визуализации спинного мозга включают МРТ шейного и, возможно, грудного отдела позвоночника.

Лечение

Уже при появлении монотерапии зидовудином у больных было отмечено значительное улучшение (Oksenhendler, 1990), а АРТ подкрепила достигнутые успехи. Поэтому всем больным с ВИЧ-миелопатией показана эффективная АРТ. Результаты контролируемого исследования L-метионина показали, что он приводит к улучшению электрофизиологических показателей, но на клиническое состояние не влияет.

Литература

- Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007;69:1789-99.
- Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A et al. Changes in the incidence and predictors of hiv-associated dementia in the era of HAART. *Ann Neurol*, 2008; 63:213-21.
- Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of HAART and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS*, 2004;18 Suppl 1:S75-8.
- Cole MA, Margolick JB, Cox C et al. Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology*, 2007, 69:2213-20.
- dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. *Neurology* 1994, 44:2159-64.
- Dore GJ, McDonald A, Li Y et al. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of HAART. *AIDS*, 2003;17:1539-45.
- Eden A, Price RW, Spudich S et al. Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2007, 196:1779-83.
- Eggers C, van Lunzen J, Buhk T et al. HIV infection of the central nervous system is characterized by rapid turnover of viral RNA in the cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:259-64.
- Eggers C, Hertogs K, Stuerenberg HJ, et al. Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. *AIDS*, 2003;17:1897-906.
- Gisolf EH, Enting RH, Jurriaans S et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA during treatment with ritonavir/saquinavir or ritonavir/saquinavir/stavudine. *AIDS*, 2000;14:1583-9.
- Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the CNS. *Archives of Neurology*, 2008, 65:65-70.
- Marra CM, Lockhart D, Zunt JR et al. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology*, 2003;60:1388-90.
- Mc Arthur JC, Mc Dermott MP, Mc Clernon D, et al. Attenuated CNS infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurology*, 2004;61:1687-96.
- McCutchan JA, Wu JW, Robertson K et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS*, 2007, 21:1109-17.
- Morgan EE, Woods SP, Scott JC, et al. Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV dementia scale. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2007:1-8.
- Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranet J et al. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. *Am J Med* 1990;88:65N-6N.
- Petito CK, Navia BA, Cho ES et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the AIDS. *NEJM* 1985; 312:874-49.
- Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Inf Dis* 1988;158:1079-83.
- Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. *AIDS* 1999, 13:1677-85.
- Price RW, Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *J Inf Dis*, 2008;197 Suppl 3:S294-306.
- Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*, 2007;21:1915-21.
- Sacktor N. The epidemiology of HIV-associated neurological disease in the era of HAART. *J Neurovirol*, 2002;8 Suppl 2:115-21.
- Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*, 2001;56:257-60.
- Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP et al. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Archives of Neurology*, 2007;64:97-102.
- Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology*, 2004;63:2084-90.
- Smit TK, Brew BJ, Tourtelotte W et al. Independent evolution of HIV drug resistance mutations in diverse areas of the brain in HIV-infected patients, with and without dementia, on antiretroviral treatment. *J Virol*, 2004;78:10133-48.
- Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology*, 2006;67:383-8.
- Zurulnik JL. Therapy recommendations for HIV-associated neurocognitive disorders. *J Am Med Ass*, 2008;300:2482; author reply.

26. Нервно-мышечные заболевания при ВИЧ-инфекции

Торстен Розенкранц и Кристиан Эггерс

Полинейропатия и полирадикулопатия

Периферическая нейропатия — наиболее частое неврологическое осложнение ВИЧ-инфекции. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции периферическая нейропатия развивается у 30–50% больных.

Нейропатии можно разделить на две группы: первичные (обусловленные ВИЧ-инфекцией) и вторичные (вызванные нейротоксичными лекарственными препаратами или оппортунистическими инфекциями). С появлением АРТ частота случаев дистальных симметричных сенсорных полинейропатий (ДССП), связанных с ВИЧ-инфекцией, снижается, но вместе с тем увеличивается частота случаев токсических нейропатий, обусловленных побочным действием лекарственных препаратов (Gonzalez-Duarte, 2008). Несмотря на то, что заболеваемость другими видами нейропатий невысока, необходимо стремиться установить точный диагноз как можно скорее, поскольку для многих из них существует достаточно эффективное специфическое лечение.

Клинические проявления

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (синдром Гийена—Барре)

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП) обычно развивается во время сероконверсии или на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции. Кроме того, изредка она может возникать на фоне восстановления иммунной системы (Piliro, 2003). Типичные симптомы — выпадение рефлексов, симметричная восходящая мышечная слабость и относительная сохранность чувствительных нервных волокон. При поражении черепных нервов, а также шейных и грудных спинномозговых нервов развиваются дыхательная недостаточность, дизартрия и дисфагия. При поражении парасимпатических и симпатических нервов возможны угрожающие жизни нарушения ритма сердца и тяжелая артериальная гипо- или гипертензия.

В СМЖ обычно повышена концентрация белка, что обусловлено нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. В отличие от ОВДП у ВИЧ-отрицательных пациентов, у ВИЧ-положительных пациентов в СМЖ нередко обнаруживается умеренный цитоз (до 50 лейкоцитов в 1 мкл).

Стадия нарастания симптоматики сменяется стабилизацией состояния на несколько дней или недель, после чего начинается восстановительный период. При вторичном поражении аксонов восстановление может занимать до двух лет. Примерно у 30% больных наблюдаются остаточные явления разной степени тяжести.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП)

Если ОВДП — монофазное заболевание, заканчивающееся спонтанным выздоровлением, то ХВДП — хроническое прогрессирующее или рецидивирующее заболевание. Мышечная слабость и нарушения чувствительности развиваются в течение нескольких месяцев. В некоторых случаях рецидивы чередуются с неполными ремиссиями и периодами стабилизации.

При ХВДП — как и при ОВДП — в СМЖ повышен уровень белка. Часто обнаруживается также умеренный цитоз, хотя в отсутствие ВИЧ-инфекции цитоза при ХВДП нет.

ХВДП — редкое осложнение, развивающееся вскоре после сероконверсии или на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

Таблица 26.1. Полинейропатии и полирадикулопатии при ВИЧ-инфекции

Тип	Стадия ВИЧ-инфекции	Клиническая картина	Данные дополнительных исследований
Первичные полинейропатии (обусловленные ВИЧ-инфекцией)			
Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП, синдром Гийена—Барре)	Сероконверсия, бессимптомная стадия со слабо выраженным иммунодефицитом или без иммунодефицита	Симметричная мышечная слабость, менее выраженные нарушения чувствительности, выпадение рефлексов	Признаки демиелинизации при электроннойрографии, повышенный уровень белка и умеренный цитоз (<50 мкл ⁻¹) в СМЖ
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП)	Бессимптомная стадия со слабо выраженным иммунодефицитом, в редких случаях СПИД	Дистальная и проксимальная мышечная слабость, менее выраженные нарушения чувствительности, выпадение рефлексов	Признаки демиелинизации при электроннойрографии, повышенный уровень белка и умеренный цитоз (<50 мкл ⁻¹) в СМЖ
Нейропатия при васкулите	Бессимптомная стадия со слабо выраженным иммунодефицитом или без иммунодефицита, в редких случаях – СПИД	Обычно асимметричное острое нарушение функций отдельных нервов, изредка – дистальные симметричные двигательные и сенсорные нарушения	Повышение титра антинуклеарных антител, криоглобулинемия; сопутствующий гепатит С; васкулит в биоптатах нерва, а также в биоптатах мышц, почек и других органов
Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации (СДЛИ)	Слабо выраженный иммунодефицит	Обычно асимметричная мышечная слабость и нарушения чувствительности, изредка — дистальные симметричные нарушения	Клинические проявления схожи с проявлениями синдрома Шегрена; количество лимфоцитов CD8 >1200 мкл ⁻¹
Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия (ДССП)	СПИД или выраженный иммунодефицит	Дистальные симметричные нарушения чувствительности, парестезии и боль в ногах	Признаки поражения аксонов при электроннойрографии, с преимущественным поражением чувствительных нервов ног
Вторичные полинейропатии			
Лекарственные нейропатии	Слабо выраженный или выраженный иммунодефицит	Дистальные симметричные нарушения чувствительности, парестезии и боль в стопах и голенях	Лечение диданозином, зальцитабином, ставудином, винкристином, дапсоном
Синдром острой нейромышечной слабости	Слабо выраженный или выраженный иммунодефицит	Острый прогрессирующий тетрапарез	Лактацидоз на фоне лечения НИОТ, поражение аксонов, сопутствующая миопатия
Множественный моноклевит при ЦМВ-инфекции или неходжкинской лимфоме	СПИД	Асимметричное острое нарушение функции отдельных нервов	ЦМВ инфекция других органов, обнаружение ДНК ЦМВ в плазме; неходжкинская лимфома
Полирадикулопатия при ЦМВ-инфекции, туберкулезе или лимфоме мозговых оболочек	СПИД	Вялый парапарез, нарушения чувствительности, дисфункция мочевого пузыря	ЦМВ инфекция или туберкулез других органов, выявление микобактерий в СМЖ, злокачественные клетки в СМЖ

Нейропатия при васкулите

В редких случаях причиной нейропатии у ВИЧ-инфицированных бывает некротический васкулит с поражением периферических нервов. Обычно развивается множественный моноклевит, который проявляется острым рецидивирующим нарушением функции отдельных периферических нервов. Прогноз зависит от поражения внутренних органов, в частности, сердца, почек и мышц. В патогенезе заболевания важную роль играет иммунокомплексная реакция, субстратом для которой служит вирус гепатита С или криоглобулины.

Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации (СДЛИ)

Это редкая причина дистальной симметричной и зачастую болевой нейропатии. Заболевание напоминает синдром Шегрена, но характеризуется диффузной инфильтрацией внутренних органов лимфоцитами CD8 (количество лимфоцитов CD8 >1000 мкл⁻¹). Данная аксональная нейропатия может сопровождаться сухостью глаз и полости рта в сочетании с увеличением окологрунхных слонных желез, лимфоузлов и селезенки, а также пневмонией и нарушением функции почек (Gherardi, 1998).

Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия (ДССП)

Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия — самая частая нейропатия у ВИЧ-инфицированных. Она развивается на поздней стадии ВИЧ-инфекции, когда количество лимфоцитов CD4 становится меньше 200 мкл⁻¹. Обычно заболевание проявляется медленно нарастающими нарушениями чувствительности — ощущением онемения, покалывания, ползания мурашек на стопах и голенях (см. таблицу 26.2). Примерно 30–50% больных жалуются на жгучую, режущую или колющую боль, в основном в пальцах ног и подошвах, вследствие чего им бывает трудно ходить. Основные симптомы — снижение или выпадение ахиллова рефлекса, повышение порога вибрационной чувствительности пальцев ног и лодыжек и снижение болевой и температурной чувствительности по типу носков; при этом проприоцептивная чувствительность обычно остается в норме. Слабость и атрофия собственных мышц стопы выражены незначительно и в целом для этой болезни не типичны. Кисти и пальцы рук поражаются редко. Поражение бедер и туловища, сильная слабость мышц голеней и снижение проприоцептивной чувствительности для этой нейропатии не характерны. При таких симптомах нужно исключать другие заболевания, например, сопутствующую миелопатию. У многих больных с дистальной симметричной сенсорной полинейропатией утрата или нарушение функции малых симпатических и парасимпатических нервных волокон может вызывать ортостатическую гипотензию, эректильную дисфункцию, парез желудка и изменения кожи и ногтей.

Таблица 26.2. Симптомы дистальной симметричной сенсорной полинейропатии

Онемение, боль, дизестезии и парестезии стоп и голеней.
Снижение или выпадение ахиллова рефлекса.
Снижение или выпадение вибрационной чувствительности пальцев ног и голеней.
Минимальные двигательные нарушения или их отсутствие.
Поражение кистей и предплечий отсутствует или выражено незначительно.
Медленно прогрессирующее течение.
Признаки поражения аксонов при электрофизиологическом исследовании.
Вегетативные нарушения: ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция.

Лекарственные (токсические) нейропатии

Примерно у 10–30% больных, получающих диданозин, ставудин или зальцитабин, развивается дистальная симметричная сенсорная нейропатия, которая клинически и электрофизиологически неотличима от дистальной симметричной сенсорной нейропатии, обусловленной ВИЧ-инфекцией. Единственное отличие — прием нейротоксичных нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в анамнезе. В одном исследовании повышенный уровень лактата в сыворотке крови обнаруживался более чем у 90% больных с нейропатией, обусловленной ставудином (Brew, 2003).

Нуклеозидная нейропатия развивается в среднем через 12–24 месяца от начала приема препарата. После отмены препарата состояние иногда продолжает ухудшаться в течение 2–4 недель, но через 6–12 недель обычно начинается улучшение. Иногда восстановление бывает неполным; причиной этого может быть исходное поражение периферических нервов, обусловленное ВИЧ-нейропатией. При субклиническом нарушении функции периферических нервов, подтвер-

жденном результатами электронейрографии, риск развития нейропатии на фоне приема НИОТ выше.

По-видимому, ИП оказывают очень слабое дополнительное токсическое действие на нервную систему (Ellis, 2008). В аннотациях ко многим ИП в перечне возможных побочных эффектов указана периферическая нейропатия, поскольку в клинических исследованиях симптомы нейропатии в группах, получавших схемы с ИП, наблюдались несколько чаще. Однако о случаях нейропатии, которая бы развилась на фоне приема ИП и исчезла после отмены приема ИП, не сообщалось. Клинический опыт показывает, что риск развития нейропатии, вызванной ИП, крайне мал.

Таблица 26.3. Нейротоксичные препараты, часто назначаемые ВИЧ-инфицированным

НИОТ	Диданозин, ставудин, (зальцитабин)
Антимикробные средства	Дапсон, метронидазол, изониазид
Цитостатики	Винкристин

Синдром острой нейромышечной слабости

При лактацидозе, вызванном НИОТ, может развиваться угрожающий жизни тетрапарез, напоминающий синдром Гийена-Барре. В большинстве описанных случаев обнаружено повреждение аксонов периферических нервов, у некоторых больных ему сопутствовала демиелинизация нервов. При биопсии мышц в ряде случаев обнаружены миозит или митохондриальная миопатия (Simpson, 2004).

Полинейропатия и полирадикулопатия другой этиологии

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции множественный мононеврит может быть осложнением цитомегаловирусной инфекции и неходжкинской лимфомы. Острая или подострая пояснично-крестцовая полирадикулопатия (синдром конского хвоста) с быстро прогрессирующим вялым нижним парапарезом, недержанием кала и нарушениями чувствительности бывает обусловлена оппортунистическими инфекциями (цитомегаловирусной инфекцией, туберкулезом), а также опухолевой инфильтрацией мозговых оболочек при неходжкинской лимфоме. Другие распространенные причины полинейропатии — алкоголизм, сахарный диабет, истощение при хронических заболеваниях ЖКТ, новообразования и кахексия.

Диагностика

Нейропатия обычно диагностируется по данным анамнеза и врачебного осмотра. Для подтверждения диагноза и исключения других заболеваний (в частности, миелопатии) можно провести электрофизиологические исследования. При подозрении на инфекции (например, цитомегаловирусную или сифилис) обязательно проводят исследование СМЖ. Биопсия икроножного нерва и мышцы требуется только в атипичных случаях, например при болевой дистальной симметричной сенсорной полинейропатии у больного с высоким количеством лимфоцитов CD4 и низкой вирусной нагрузкой, который не принимал нейротоксичных препаратов и у которого нет других факторов риска. Ряд практических рекомендаций по диагностике приведен в таблице 26.4.

Иногда пациенты жалуются на жжение, тупые ноющие боли и покалывание в стопах, однако врачебный осмотр и исследования проводимости периферических нервов не выявляют никаких изменений. В этих случаях симптомы, возможно, обусловлены изолированной нейропатией мелких волокон, при которой поражаются исключительно мелкие немиелинизированные волокна вегетативных нервов. Для уточнения диагноза требуется пункционная биопсия с гистологической оценкой плотности внутриэпидермальных нервных волокон или регистрация связанных с болью соматосенсорных вызванных потенциалов (Obertmann, 2007).

Таблица 26.4. Обследование при нейропатиях

Метод	Результаты	Выводы, диагноз
Общее обследование (рекомендуется проводить всем пациентам)		
Анамнез	Прием препаратов Опportunистические инфекции Злоупотребление алкоголем	Лекарственная полинейропатия Нейропатия, обусловленная ЦМВ инфекцией или лимфомой Алкогольная полинейропатия
Неврологический осмотр	Уточнение клинической разновидности периферической нейропатии (дистальная симметричная нейропатия, множественный мононеврит и др.)	Симптомы не связаны с миелопатией и миопатией
Электромиография Электронейрография	Подтверждение нейропатии Признаки демиелинизации Признаки поражения аксонов	Симптомы не связаны с миелопатией и миопатией Острая или хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия, множественная нейропатия (множественный мононеврит), синдром диффузной лимфоцитарной инфильтрации
Анализ крови	НbA1c, глюкоза	Диабетическая полинейропатия
	Витамины B12, B1, B6, железо, ферритин	Полинейропатия вследствие истощения или нарушений всасывания
	Антиядерные антитела, криоглобулины, антитела к ВГС, циркулирующие иммунные комплексы, антитела к цитоплазме нейтрофилов	Нейропатия при васкулите
	Макромодификация реакции непрямой гемагглютинации (ТРНА)	Нейросифилис
	Количество лимфоцитов CD8 >1200 мкл ⁻¹	Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации
	Повышение лактата	Нуклеозидная нейропатия
	ДНК ЦМВ (если количество лимфоцитов CD4 <100 мкл ⁻¹)	Цитомегаловирусный множественный мононеврит
Дополнительные исследования (по показаниям)		
Исследование СМЖ	Повышение уровня белка	Острая или хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
	Цитоз (нейтрофилы), ДНК ЦМВ	Цитомегаловирусная полирадикулопатия
	Клетки лимфомы, ДНК вируса Эпштейна-Барр	Лимфоматоз (опухолевая инфильтрация) мозговых оболочек
	Повышение IgA, кислотоустойчивые бактерии, ДНК микобактерий	Туберкулезный полирадикулит
Исследования функций вегетативной нервной системы (симпатические кожные реакции, вариабельность сердечного ритма)	Поражение симпатических или парасимпатических нервов	Сопутствующая вегетативная нейропатия
МРТ (поясничный отдел)	Сдавление конского хвоста	Лимфома спинного мозга Токсоплазмоз спинного мозга
Биопсия нервов и мышц	Некротический васкулит Периваскулярная инфильтрация лимфоцитами CD8 без некроза	Нейропатия при васкулите Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации

Лечение

Этиотропное лечение при нейропатиях и полирадикулопатиях возможно не для всех разновидностей этих заболеваний. При острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии эффективны нормальный иммуноглобулин для в/в введения и плазмаферез. При хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии эффективны также глюкокортикостероиды. В клинических испытаниях иммуноглобулин для в/в введения, плазмаферез и глюкокортикоиды при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии по эффективности были сопоставимы. Однако у конкретного больного эффективным может быть лишь один из этих видов лечения. У больных, у которых эффективны только высокие дозы глюкокортикостероидов, альтернативой длительной стероидной терапии могут быть другие иммунодепрессанты, в частности азатиоприн, либо метотрексат или циклоспорин в низких дозах с режимом приема раз в неделю. Мы наблюдали больных с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, у которых наблюдалась частичная ремиссия после короткого курса глюкокортикостероидов и в дальнейшем стабилизация состояния в течение нескольких лет на фоне одной только АРТ.

При лекарственной нейропатии следует отменить вызвавший ее препарат. Прием L-ацетилкарнитина в дозе 2 грамма существенно уменьшает болевой синдром у ВИЧ-инфицированных с нейротоксической нейропатией (Youle, 2007).

Этиотропного лечения дистальной симметричной сенсорной полинейропатии не существует. Иногда на фоне АРТ улучшается чувствительная функция нервов, поэтому больным с впервые диагностированной нейропатией этого типа нужно назначить АРТ, а если они АРТ уже получают, то пересмотреть ее схему и при необходимости скорректировать. Однако в большинстве случаев симптомы нейропатии сохраняются.

Симптоматическое лечение направлено на устранение «раздражающих» симптомов — боли и парестезий. При утрате чувствительности или мышечной слабости оно не эффективно.

Таблица 26.5. Этиотропное лечение полинейропатий и полирадикулопатий

Заболевание	Лечение
Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Нормальный иммуноглобулин для в/в введения, 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней или плазмаферез (5 раз с интервалом 7–10 дней)
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Нормальный иммуноглобулин для в/в введения, 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней или плазмаферез (5 раз с интервалом 7–10 дней) или преднизон 1–1,5 мг/кг/сут в течение 3–4 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 12–16 недель
Нейропатия при васкулите	Преднизон 1–1,5 мг/кг/сут в течение 3–4 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 12–16 недель
Нейропатия при синдроме диффузной лимфоцитарной инфильтрации	Начать или скорректировать АРТ плюс преднизон 1–1,5 мг/кг/сут в течение 3–4 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 12–16 недель
Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия	Этиотропного лечения нет, на фоне АРТ может улучшиться чувствительная функция нервов; симптоматическое лечение. См. таблицу 6.
Лекарственная нейропатия	По возможности, отмена нейротоксичных препаратов.
Цитомегаловирусные множественный мононеврит или полирадикулит	Фоскарнет в/в 90 мг/кг 2 раза в сутки плюс ганцикловир в/в 5 мг/кг 2 раза в сутки
Лимфоматоз мозговых оболочек	Начать или скорректировать АРТ плюс метотрексат интратекально (через внутрижелудочковый катетер или с помощью люмбальных пункций) 12–15 мг 2 раза в неделю до исчезновения злокачественных клеток в СМЖ, затем 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем 1 раз в месяц плюс фолиат кальция 15 мг внутрь после каждого введения метотрексата плюс системное лечение лимфомы (см. главу 13 «Злокачественные лимфомы»)
Туберкулезные полирадикулопатии	Лечить туберкулез (см. главу 11 «Опportunистические инфекции»)

Таблица 26.6. Симптоматическое лечение болевой нейропатии

	Лечение	Побочные эффекты
1 й этап	Физиотерапия, вспомогательные меры (широкая обувь и т. д.) L-ацетилкарнитин, 2–4 г 2 раза в сутки	Редко диарея легкой степени тяжести
2 й этап	Временная мера: парацетамол, 1000 мг 3–4 раза в сутки или диклофенак, 50 мг 2–3 раза в сутки или новаминсульфон, 40 капель 4 раза в сутки в течение 10–14 сут	Тошнота, рвота, аллергия (редко)
3 й этап	Габапентин, 300 мг на ночь, повышать суточную дозу на 300 мг один раз в три дня до максимальной дозы 1200 мг 3 раза в сутки или	Сонливость, тошнота, головокружение; редко панкреатит
	Прегабалин, 75 мг 2 раза в сутки в течение первой недели, на второй неделе повысить дозу до 150 мг 2 раза в сутки, можно повысить дозу до 300 мг 2 раза в сутки или	Тошнота, рвота, понос, аллергическая сыпь
	Ламотриджин, 25 мг на ночь, повышать дозу на 25 мг каждые 5 дней до 300 мг или	Аллергия, сонливость, головная боль, тошнота
	Амитриптилин, 25 мг на ночь, раз в 2–3 дня повышать дозу на 10–25 мг до 50 мг 3 раза в сутки или	Сонливость, ортостатическая гипотензия, запор, головокружение, сухость во рту, нарушения ритма сердца, задержка мочи. Предостережение: глаукома
	Нортриптилин, 25 мг по утрам, повышать дозу на 25 мг каждые 2–3 дня до 50 мг 2–3 раза в сутки или	Ортостатическая гипотензия, запор, головокружение, сухость во рту, нарушения ритма сердца, задержка мочи. Предостережение: глаукома
	Дулоксетин, 60–120 мг 1 раз в сутки	Тошнота, рвота, возбуждение
4-й этап	Флупиртин, 100 мг 3 раза в сутки, повышать дозу до 600 мг 3 раза в сутки или Морфин длительного действия, 10 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы до 200 мг 2 раза в сутки	Сонливость, запор, тошнота. Сонливость, запор, тошнота
Общие принципы лечения	Начинать с мероприятий и препаратов первого этапа. Если симптомы сохраняются, перейти на препараты следующего этапа. Препараты 3 го этапа можно комбинировать (например, противосудорожный препарат плюс антидепрессант); также можно комбинировать препараты 3 го и 4 го этапов (например, флупиртин и противосудорожное средство). Если нужно быстро снять симптомы, лечение начинают с препаратов 4 го этапа, одновременно назначают препараты 3 го этапа в низкой дозе с постепенным ее повышением. Чем медленнее повышать дозу, тем больше вероятность достичь эффективной дозы.	

Препараты, доказавшие свою пользу в повседневной практике и вступающие в незначительные и предсказуемые взаимодействия с антиретровирусными препаратами, перечислены в таблице 26.6. Результаты контролируемого исследования показали, что ламотриджин уменьшает проявления лекарственной нейропатии (Simpson, 2003). Если дозу повышать постепенно и отменить препарат (или уменьшить его дозу) при появлении сыпи, то он переносится хорошо. При дистальной симметричной сенсорной полинейропатии в небольшом исследовании подтвержден хороший обезболивающий эффект габапентина (Hahn, 2004). Преимущества этого препарата — хорошая переносимость и отсутствие взаимодействий с антиретровирусными препаратами. Недавно для лечения нейропатической боли был одобрен сходный с габапентином противосудорожный препарат прегабалин. В исследованиях у больных с диабетической ней-

ропатией он эффективно уменьшал болевой синдром (Rosenstock 2004). Как и габапентин, он не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и хорошо переносится. Мы успешно применяем его у все большего числа больных с дистальной симметричной сенсорной полинейропатией и лекарственной нейропатией.

Трициклические антидепрессанты amitриптилин и нортриптилин оказывают выраженное М-холиноблокирующее побочное действие. Для снятия нейропатической боли эти препараты нужно назначать в таких же дозах, как для лечения депрессии, но многие больные эти дозы не переносят, а меньшие дозы при дистальной симметричной сенсорной полинейропатии бесполезны. Нортриптилин седативного действия не оказывает. Мы успешно применяем этот препарат, однако клинические испытания при нейропатии у ВИЧ-инфицированных он не прошел. Недавно для лечения болевой диабетической нефропатии был одобрен антидепрессант дулоксетин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. По нашему опыту он также помогает уменьшить боль при дистальной симметричной сенсорной полинейропатии и лекарственной нейропатии у ВИЧ-инфицированных. Для лечения нейропатической боли широко используется противосудорожное средство карбамазепин. Однако карбамазепин повышает активность ряда ферментов системы цитохрома P450 и существенно влияет на уровни антиретровирусных препаратов, поэтому его применение у ВИЧ-инфицированных ограничено.

Недавно была доказана эффективность пластыря с капсаицином в высокой концентрации для лечения болевого синдрома при дистальной симметричной сенсорной полинейропатии (Simpson, 2008). Пластырь пока не продается в Германии (в США он продается без рецепта).

При умеренной и сильной боли можно использовать наркотические анальгетики, если постепенное повышение дозы антидепрессанта или противосудорожного средства невозможно и требуется быстро снять боль (Sindrup, 1999). В таких случаях наркотические анальгетики следует назначать даже больным с наркоманией, независимо от того, получают они заместительную терапию или нет (Breitbart, 1997). Иногда приемлемый обезболивающий эффект обеспечивает умеренное повышение дозы метадона.

Миопатия

Миопатии развиваются у 1–2% ВИЧ-инфицированных. Они могут возникать на любой стадии инфекции.

Таблица 26.7. Миопатии у ВИЧ-инфицированных

Первичные, обусловленные ВИЧ	Вторичные
Полимиозит	Зидовудиновая миопатия
Немалиновая миопатия (палочковидные включения)	Миопатия при васкулите
Вакуолярная миопатия	Инфильтрация мышц лимфоцитами (лимфоматоз)
Миозит с включениями	Инфекционный миозит Лекарственный рабдомиолиз

Самый частый вид миопатии у ВИЧ-инфицированных — полимиозит, развивающийся в результате опосредованной Т-лимфоцитами антигенспецифической цитотоксической реакции. Зидовудиновая миопатия при тех дозах зидовудина, которые используются сегодня (500–600 мг/сут), встречается очень редко. Другие препараты, в том числе диданозин, ТМП-СМК, пентамидин, сульфадиазин и гипополипидемические средства, редко вызывают острый рабдомиолиз с тетрапарезом и выраженным повышением активности сывороточной креатинфосфокиназы. Необходимо помнить, что ингибиторы протеазы повышают сывороточные концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и увеличивают риск развития миопатии и рабдомиолиза (Nage, 2002). Повышение активности креатинфосфокиназы часто наблюдается на фоне лечения тенофовиrom, особенно у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ/ВГС. Это повышение обусловлено активностью макроформы креатинфосфокиназы 2-го типа и не связано с ишемической болезнью сердца или патологией мышц. Накопление этой синтезирующей

шейся в печени изоформы, по-видимому, обусловлено недостаточным клиренсом этого фермента из печени под влиянием тенофовира (Schmid, 2005).

Клинические проявления

Миопатия у ВИЧ-инфицированных обычно проявляется болью в проксимальных группах мышц при нагрузке с последующей симметричной нарастающей мышечной слабостью и атрофией. Чаще всего страдают мышцы плечевого пояса, однако, возможно также поражение дистальных мышц и мышц туловища, шеи, лица и глотки.

Диагностика

Миалгия, слабость и повышение активности креатинфосфокиназы — частые явления при ВИЧ-инфекции. Эти симптомы неспецифичны, и для установления диагноза миопатии их недостаточно. Для того чтобы поставить диагноз миопатии, нужно подтвердить мышечную слабость, атрофию мышц или признаки миопатии при помощи электрофизиологического исследования. Биопсия мышц позволяет подтвердить диагноз миопатии и получить некоторую информацию об этиологии и патогенезе заболевания.

Лечение

При легкой и умеренной миалгии помогают нестероидные противовоспалительные средства. При полимиозите эффективны преднизон (100 мг/сут курсом на 3–4 недели с постепенной отменой) или нормальный иммуноглобулин для в/в введения (0,4 г/кг в течение 5 дней) (Espinoza, 1991; Viard, 1992). При миопатии, вызванной зидовудином, этот препарат отменяют. Миалгия обычно проходит в течение 1–2 недель. Если симптомы сохраняются в течение 4–6 недель, хороший результат может дать преднизон, применяющийся по указанной выше схеме.

Литература

- Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H. et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68:515–21.
- Breitbart W, Rosenfeld B, Passik S, et al. A comparison of pain report and adequacy of analgesic therapy in ambulatory AIDS patients with and without a history of agent abuse. *Pain* 1997; 72: 235–243.
- Brew BJ, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. *AIDS* 2003; 17: 1094–6.
- Ellis RJ, Marquie-Beck J, Delaney P et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2008; 64: 566–72.
- Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza C, et al. Characteristics and pathogenesis of myositis in HIV infection. Distinction from Azidithymidine-induced myopathy. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 117–19.
- Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Neurology* 1998; 50:1041–4.
- Gonzalez-Duarte A, Robinson-Papp J, Simpson DM Diagnosis and management of HIV-associated neuropathy. *Neurol Clin* 2008; 26: 821–32.
- Hahn K, Arendt G, Braun JS et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251:1260–1266.
- Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111–2.
- Obermann M, Katsrava Z, Esser S et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain* 2008; 138:79–86.
- Osio M, Muscia F, Zampini L et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11:72–76.
- Pettersen JA, Jones G, Worthington C et al. Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 2006; 59: 816–824.
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628–638.
- Schmidt H, Mühlbayer D, Bogner JR et al. Macroenzyme Creatine Kinase Type 2 accumulation in sera of HIV-infected patients: Significant association with Tenofovir DF (TDF) treatment. 12th CROI 2005, Boston. <http://www.retroconference.org/2005/cd/PDFs/827.pdf>
- Simpson DM, McArthur JC, Olney MD et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. *Neurology* 2003; 60: 1508–14.
- Simpson DM, Estanislao L, Evans et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS* 2004; 18: 1403–12.
- Simpson DM, Brown S, Tobias J et al. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305–13.
- Viard JP, Vittecoq D, Lacroix C, et al. Response of HIV-1 associated polymyositis to intravenous immunoglobulin. *Am J Med* 1992; 92: 580–1.
- Youle M, Osio M, ALCAR Study Group, A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. *HIV Med* 2007; 8: 241–50.
- Zembover TR, Gerzenshtein L, Coleman K et al. Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2008; 22: 1382–4.

27. Путешествия и ВИЧ-инфекция

Томас Вайтцель

ВИЧ-инфицированные пациенты путешествуют. Около 10–15% ВИЧ-инфицированных, живущих в Европе и Северной Америке, не менее одного раза в год выезжают за рубеж. Во время таких поездок пациенты часто посещают тропические и развивающиеся страны (Kemper, 1995; Salit, 2005). Ввиду того, что все больше ВИЧ-инфицированных могут себе позволить по состоянию здоровья отправиться в путешествие, медицинские аспекты таких путешествий привлекают все большее внимание специалистов (Mahto, 2006); по этой теме было подготовлено несколько обзоров (Schuwerk, 2006; Bhadelia, 2007; Igreja, 2008).

Подготовка к путешествию

У ВИЧ-инфицированных повышен риск заражения разными инфекциями во время путешествий. В особенности велик риск для пациентов, у которых количество лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹. Кроме того, эффективность вакцинации у данной категории больных снижена. Эти особенности диктуют необходимость тщательной подготовки ВИЧ-инфицированных к путешествиям. Желательно, чтобы пациенты сообщали своему лечащему врачу о намерении отправиться в путешествие заранее, не позднее, чем за 6–8 недель до предполагаемой поездки. Если предполагаемая поездка таит особые опасности для здоровья (например, посещение тропиков), необходима консультация специалиста по болезням путешественников (или специалиста по тропической медицине).

С общими рекомендациями для путешественников можно ознакомиться на различных интернет-сайтах (см. раздел «Ссылки» в конце главы). Лица, отправляющиеся в длительное путешествие, должны заранее навести справки о возможностях лечения ВИЧ-инфекции и ее осложнений в месте пребывания. В аптечке ВИЧ-инфицированного, отправляющегося в путешествие, наряду с обычными препаратами (антигистаминные средства для местного применения, антисептики, солнцезащитные, обезболивающие, жаропонижающие, противорвотные и противодиарейные средства) должны быть также антибиотики для эмпирического лечения острой диареи (см. ниже).

Антиретровирусная терапия (АРТ)

ВИЧ-инфицированным с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, ранее не получавшим антиретровирусные препараты, необходимо отложить поездку до улучшения иммунного статуса на фоне АРТ. Необходимо не менее трех месяцев для того, чтобы убедиться в эффективности лечения и хорошей переносимости антиретровирусных препаратов. В зависимости от того, куда собирается пациент, чем он будет заниматься, а также в зависимости от особенностей личности пациента, в частности, его дисциплинированности, может встать вопрос о прерывании АРТ на время поездки. Если решено продолжать АРТ во время поездки, нужно предусмотреть следующие моменты.

- Пациент должен взять с собой достаточное количество антиретровирусных препаратов. Перевозить их лучше в ручной клади, поскольку багаж может потеряться.
- Нужно заранее выяснить, как обстоит ситуация с проведением антиретровирусной терапии в месте назначения. При необходимости пациенту следует выдать медицинскую справку на английском языке и рецепты.
- При поездках в некоторые страны лучше переложить антиретровирусные препараты из оригинальных коробок в обычные коробки без надписей. Это связано с существующими в этих странах въездными правилами (см. ниже).
- Соблюдение требований к хранению препаратов во время поездки (например, в сумке-холодильнике).
- Необходимо заранее обговорить с пациентом порядок действий в случае непредвиденного прекращения АРТ во время путешествия.

Общие меры предосторожности

Ввиду повышенного риска желудочно-кишечных инфекций ВИЧ-инфицированным следует неукоснительно соблюдать правила гигиены питания (Hayes, 2003). Следует воздерживаться от употребления следующих продуктов и напитков:

- неочищенных сырых фруктов и овощей;
- блюда из мяса и рыбы, которые не прошли достаточную тепловую кулинарную обработку;
- водопроводной воды, льда, приготовленного из водопроводной воды, непастеризованного молока и молочных продуктов;
- пищи, приготовленной в сомнительных гигиенических условиях или купленной в ненадежном месте (например, у уличных торговцев).

Даже чистка зубов и купание таят в себе опасность проглатывания небольших количеств зараженной воды. Для чистки зубов необходимо пользоваться бутилированной водой. Водопроводную воду следует кипятить. На высоте до 2000 м над уровнем моря кипячение сырой воды в течение одной минуты уничтожает все патогенные микроорганизмы; на большей высоте время кипячения следует увеличить до трех минут. Химические методы обеззараживания воды и фильтрование менее надежны.

Кроме того, ВИЧ-инфицированным следует тщательно оберегать себя от заражения трансмиссивными инфекциями (см. раздел «Ссылки» в конце главы). Меры предосторожности:

- выходить на улицу в светлой одежде, максимально закрывающей тело (рубашки с длинными рукавами, брюки и или длинные юбки);
- наносить репеллент (например, содержащий диэтилтолуамид (ДЭТА) в концентрации 20–50%) на открытые участки тела (перед нанесением репеллента нанести на кожу солнцезащитные средства);
- не выходить из помещения после захода солнца и ночью;
- спать в помещениях, где нет москитов (лучшей защитой от этих насекомых служит противомоскитная сетка);
- обрабатывать одежду и противомоскитные сетки перметрином для дополнительной защиты.

В связи с тем, что качество презервативов и увлажняющих средств за границей не всегда высокое, необходимо взять с собой достаточное количество этих средств для безопасного секса на весь период поездки.

Во избежание заражения гельминтами *Strongyloides stercoralis* (см. ниже) следует избегать контактов с почвой, загрязненной фекалиями. Рекомендуется носить закрытую обувь и пользоваться подстилками для загорания.

В качестве меры профилактики сальмонеллеза, криптоспоридиоза и других зоонозных инфекций рекомендуется тщательно мыть руки после контактов с животными.

Вакцинация

Консультация со специалистом по поводу болезней во время путешествия служит подходящим поводом для проверки соблюдения календаря прививок (против столбняка, дифтерии, пневмококковой инфекции, гриппа, гепатита В) и, при необходимости, выполнения недостающих прививок (см. главу 28 «Вакцинация при ВИЧ-инфекции»). Необходимо помнить, что в южном полушарии сезон эпидемии гриппа продолжается с апреля по сентябрь, а в тропиках гриппом можно заболеть в любое время года; поэтому, по возможности, лучше сделать прививку от гриппа вакциной, обеспечивающей иммунитет против серотипов вируса гриппа, распространенных в той местности, куда едет пациент. В зависимости от характера поездки, ее длительности и места пребывания может возникнуть необходимость в дополнительных прививках. Вообще говоря, ВИЧ-инфицированным следует вакцинировать от большего числа болезней путешественников, чем не инфицированных ВИЧ. В частности, это касается применения оральной брюшнотифозной вакцины (поскольку вызываемые *S. typhi* инфекции у ВИЧ-инфицированных протекают тяжелее и чаще рецидивируют), а также вакцины против бешенства для

доконтактной профилактики (Chadwick, 2007). Если в отношении иммунизации остаются какие-либо вопросы, следует обратиться за консультацией в специализированное учреждение.

Профилактика малярии

Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными и противомаларийными препаратами — хлорохином, мефлохином, доксициклином и Малароном® (атоваквон/прогуанил) — изучены недостаточно (Kho, 2005).

У здоровых добровольцев прием мефлохина (Лариама®) в сочетании с ритонавиром приводил к снижению установившейся сывороточной концентрации ритонавира на 30%; однако при однократном приеме ритонавира мефлохин на его сывороточную концентрацию не влиял (Khaliq, 2001). По-видимому, это объясняется подавлением образования желчи под действием мефлохина. При одновременном применении мефлохина с нелфинавиром и индинавиром существенных лекарственных взаимодействий не отмечалось (Schippers, 2000).

Хлорохин частично разрушается изоферментом 2D6 системы цитохрома P450, кроме того, значительная его часть выводится почками. Точных сведений о взаимодействии хлорохина с антиретровирусными препаратами нет. *In vitro* хлорохин подавляет репликацию ВИЧ и проявляет синергизм с ингибиторами протеазы в отношении ВИЧ (Savarino, 2004). С другой стороны, ИП в экспериментах *in vitro* и на животных подавляют развитие плазмодиев и проявляют синергизм с мефлохином и хлорохином в отношении плазмодиев малярии (Parikh, 2005; Andrews, 2006; Skinner-Adams, 2007). Повлияют ли эти наблюдения на тактику лечения ВИЧ-инфекции или малярии, пока неясно. Данных о клинически значимых лекарственных взаимодействиях с Малароном® нет. В экспериментах *in vitro* было обнаружено, что ритонавир и лопинавир снижают уровень атоваквона и ритонавир повышает уровень прогуанила. Атоваквон снижает сывороточную концентрацию индинавира на 20% и повышает сывороточную концентрацию ацикловира на 30%. Доксициклин не метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450. Поэтому маловероятно, что он будет вступать в лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами.

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что мефлохин, доксициклин и хлорохин могут эффективно и безопасно применяться у больных, получающих АРТ. То же самое можно сказать о Малароне®, хотя клинические исследования не проводились. Таким образом, АРТ не препятствует проведению полноценной медикаментозной профилактики малярии. Однако из-за неврологических нарушений, часто встречающихся у ВИЧ-инфицированных, применять токсичный для ЦНС мефлохин нежелательно.

Для лечения малярии в Германии обычно применяют хлорохин, мефлохин, Маларон® и Риамет® (артемизинин/лумефантрин). Клинических данных по лекарственным взаимодействиям Риамета® и антиретровирусных препаратов нет, однако известно, что лумефантрин является субстратом изофермента 3A4 системы цитохрома P450. Поэтому лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами могут привести к повышению концентрации лумефантрина и усилению его кардиотоксического действия (Kho, 2005; WHO, 2005). В связи с этим применение Риамета® одновременно с ингибиторами протеазы противопоказано (см. описание препарата Риамет®).

Правила въезда и медицинская страховка

Ограничения на въезд для ВИЧ-инфицированных нарушают основные права и свободы человека, принятые во всем мире; по мнению ВОЗ, эти ограничения не являются эффективной мерой с точки зрения охраны общественного здоровья и борьбы с эпидемией (Aron, 2008). Однако до сих пор ВИЧ-инфицированным запрещен въезд более чем в 100 стран мира, в том числе в США. Запрет в первую очередь касается длительного пребывания в стране, связанного, например, с учебой или работой. Во избежание сложностей следует заранее выяснить въездные правила той страны, куда планируется поездка. Исчерпывающие сведения, касающиеся въездных правил в различных странах, можно найти в карманном справочнике («Schnellfinder»), ко-

торый распространяется Германской организацией помощи больным СПИДом (Deutsche AIDS-Hilfe). Благодаря сотрудничеству с Европейской группой по лечению СПИДа (European AIDS Treatment Group) в интернете была размещена регулярно обновляемая версия этого справочника на английском языке (www.hivtravel.org). Министерство иностранных дел США также публикует перечень стран с ограничениями на въезд ВИЧ-инфицированных (см. раздел «Ссылки» в конце главы). В некоторых случаях ВИЧ-инфицированным разрешается въезд на территорию США, например для участия в конференции, свидания с членами семьи или решения деловых вопросов, но для этого надо запросить специальное разрешение. Однако ожидание ответа занимает много времени, а поставленный в паспорте штамп может затруднить дальнейшие поездки в США и другие страны. Ситуация может кардинально измениться в ближайшее время, поскольку правительство США в настоящее время завершает работу по снятию ограничений на въезд ВИЧ-инфицированных (запрет был снят 1 января 2010 года — *Прим. пер.*). В договоры медицинского страхования обычно не включают уже имеющиеся у путешественника заболевания, и ВИЧ-инфицированным зачастую отказывают в выдаче страховки. Поэтому в Великобритании и США появились специальные медицинские страховки для ВИЧ-инфицированных путешественников.

Отдельные инфекции

Кишечные инфекции

Угнетение иммунитета и уменьшение секреции соляной кислоты в желудке повышают риск желудочно-кишечных инфекций у ВИЧ-инфицированных. Кроме того, бактериальные кишечные инфекции, в частности, сальмонеллез, дизентерия и кампилобактериоз, сопряжены у них с высоким риском сепсиса и рецидивов, а инфекции, вызываемые *Cryptosporidium* spp., *Isospora belli* и *Microsporidia* spp., часто переходят в хроническую форму.

Хотя профилактический прием антибиотиков уменьшает частоту развития диареи во время путешествий, он обычно не рекомендуется ВИЧ-инфицированным. В отдельных случаях, например, при проживании ВИЧ-инфицированного путешественника с тяжелым иммунодефицитом в неблагоприятных гигиенических условиях, можно назначить с профилактической целью ципрофлоксацин в дозе 500 мг/сут. В Юго-Восточной Азии, где распространена устойчивость бактерий к фторхинолонам, лучше использовать азитромицин. Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) и доксициклин недостаточно эффективны ввиду широкого распространения резистентных к ним штаммов бактерий.

Острые кишечные инфекции, возникающие во время путешествия, могут быть вылечены самостоятельно с помощью ципрофлоксацина (500 мг/сут) или азитромицина (400 мг/сут) в течение 5–7 суток.

Малярия

Сочетание ВИЧ-инфекции и малярии крайне неблагоприятно, особенно на африканских территориях, эндемичных по малярии (Koenigsmann, 2005; Камуа, 2006). У ВИЧ-инфицированных приступы малярии протекают чаще и тяжелее (Patnaik, 2005; Laufer 2006; Cohen, 2005). Более того, ВИЧ-инфекция и количество лимфоцитов <200 мкл⁻¹ являются факторами риска неэффективности лечения малярии (Shah, 2006). С другой стороны, при малярии повышается уровень провоспалительных цитокинов, что приводит к длительному повышению репликации ВИЧ (Kublin, 2005; Renia, 2006); на фоне малярии возможно также снижение количества лимфоцитов CD4 (Mermin, 2006).

ВИЧ-инфекция не влияет на эффективность профилактики и лечения малярии. Обычные рекомендации по лечению малярии применимы и к ВИЧ-инфицированным. Как уже говорилось, взаимодействие противомаларийных и антиретровирусных препаратов изучено недостаточно. Лечить осложненные формы малярии особенно трудно, поскольку все рекомендуемые препараты (хинин, хинидин и производные артемизинина) метаболизируются изоферментом 3A4 цитохрома P450. Одновременное применение этих средств с ингибиторами изофермента 3A4

цитохрома P450, в том числе с эфавирензом, делавирдином и ингибиторами протеазы, требует тщательного наблюдения за состоянием больного и, по возможности, измерения сывороточных концентраций лекарственных средств. Иногда приходится отменять АРТ.

Корь

В 2002 г. в мире было зарегистрировано более 200 млн случаев кори, из которых 600 тысяч закончились смертью (ВОЗ, 2004). У ВИЧ-инфицированных корь отличается более тяжелым течением (большей частотой осложнений) и более высокой смертностью; кроме того, увеличивается период выделения вируса кори (Moss, 2002). Сочетанные инфекции ВИЧ и вирусом кори представляют большую проблему, особенно для стран Африки (Moss, 2006). По американским данным, смертность среди больных корью ВИЧ-инфицированных составляет 40%; причиной смерти чаще всего служит коревая гигантоклеточная интерстициальная пневмония (Kaplan, 1996). Поэтому не имеющим иммунитета против кори ВИЧ-инфицированным перед поездками в страны с высокой заболеваемостью корью необходимо провести пассивную или активную иммунизацию против кори (см. главу 28 «Вакцинация при ВИЧ-инфекции»).

Лейшманиоз

Висцеральный лейшманиоз (кала-азар), возбудителем которого является *Leishmania donovani*, относится к угрожающим жизни оппортунистическим инфекциям, трудно поддающимся лечению (см. часть 3 «СПИД»).

В связи с длинным латентным периодом симптомы лейшманиоза могут появиться спустя долгое время после возвращения из эндемического очага. Диагностика затруднена и обычно возникает необходимость обращения в специализированный центр. ВИЧ-инфицированных с глубоким иммунодефицитом, собирающихся посетить Средиземноморье, следует предупредить о повышенном риске лейшманиоза и необходимости защищаться от укусов moskitov (см. выше). В связи с малыми размерами этих насекомых следует пользоваться противомоскитной сеткой с мелкими ячейками, пропитанной репеллентом. Частота кожного лейшманиоза у ВИЧ-инфицированных, по-видимому, такая же, как у ВИЧ-отрицательных лиц.

Туберкулез

Туберкулез в целом является наиболее частой оппортунистической инфекцией у ВИЧ-инфицированных (см. раздел «Туберкулез», глава 11). Во многих тропических и субтропических странах риск заболеть туберкулезом выше, чем в Европе. Перед отправлением в длительное путешествие в страны, неблагополучные по туберкулезу, и после возвращения оттуда рекомендуется выполнить тест, определяющий реактивность организма на антигены микобактерии туберкулеза (туберкулиновую пробу или тест с высвобождением гамма-интерферона из Т-лимфоцитов). В случае положительного результата пробы или при наличии контакта с высоким риском заражения туберкулезом, целесообразно провести курс лечения латентного туберкулеза (см. раздел «Туберкулез», глава 11) при условии, что у пациента нет симптомов активного туберкулеза. ВИЧ-инфицированным опасно находиться в больницах, тюрьмах и приютах для бездомных; в таких учреждениях им обязательно следует носить маску.

Эндемические (глубокие) микозы

Эндемические микозы крайне редко встречаются за пределами эндемичных территорий. Тем не менее, они могут проявиться клинически спустя годы после посещения эндемического очага и вызвать угрожающую жизни оппортунистическую инфекцию. Полагают, что большинство возбудителей глубоких микозов проникает в дыхательные пути при вдыхании спор. В районах, эндемичных по *Penicillium marneffeii* (Юго-Восточная Азия, юг Китая) и *Coccidioides immitis* (Юго-Запад США, ряд территорий в Центральной и Южной Америке), следует избегать контактов с почвой и пылью (не посещать строительные площадки, места садовых, сельскохозяйственных и земляных работ, археологических раскопок). *Histoplasma capsulatum* широко распро-

странена в местностях, где почва загрязнена пометом птиц или летучих мышей. Заражение этим возбудителем может произойти во время туристических походов, в связи с чем ВИЧ-инфицированным рекомендуется от них отказаться. В отдельных случаях, когда вероятность заражения глубокими микозами высока, ВИЧ-инфицированным с тяжелым иммунодефицитом проводят первичную профилактику. В зависимости от предполагаемого возбудителя назначают флуконазол или итраконазол.

Еще один грибок, вызывающий у ВИЧ-инфицированных тяжелую инфекцию, — *Sporothrix schenckii*. Этот широко распространенный возбудитель проникает в организм человека через поврежденную кожу. Ношение перчаток при садовых работах, заготовке сена и работе с торфяным мхом уменьшает риск заражения споротрихозом.

Заболевания, передающиеся половым путем

Недавно проведенное исследование показало, что риск заражения ИППП особенно велик во время путешествий (Richens, 2006). В Германии примерно в 5–10% случаев инфицирование ВИЧ происходит во время каникул и отпусков. ВИЧ-инфицированные путешественники должны быть осведомлены об особом риске, который представляют для них передающиеся половым путем заболевания, и об опасности заражения еще одним штаммом ВИЧ (суперинфекции).

Паразитарные болезни

ВИЧ-инфицированным путешественникам следует опасаться также заражения возбудителями паразитарных болезней. Наиболее заслуживающие внимания перечислены ниже.

- *Strongyloides stercoralis* широко распространен в тропиках и субтропиках. Личинки паразита проникают в человеческий организм при контакте кожи с загрязненной почвой. У ВИЧ-инфицированных повышен риск развития гиперинвазии — синдрома, сопровождающегося высокой летальностью (Gompels, 1991). Помимо ВИЧ-инфекции развитию гиперинвазии способствует также прием глюкокортикостероидов. Эти препараты, по-видимому, ускоряют созревание личинок и запускают процесс массивной аутоинвазии с диссеминацией личинок за пределы кишечника.
- *Trypanosoma cruzi* широко распространена в странах Латинской Америки. Этот паразит является возбудителем болезни Шагаса и переносится триатомовыми клопами, также были зарегистрированы случаи перорального заражения через загрязненный фруктовый или тростниковый сок. Болезнь Шагаса может многие годы протекать бессимптомно, но при выраженном иммунодефиците происходит реактивация латентной инфекции. В таких случаях при рентгенологическом исследовании в ЦНС нередко обнаруживаются изменения, напоминающие токсоплазменный энцефалит (Rocha, 1994).
- *Babesia* spp., широко распространенные по всему миру возбудители зоонозных инфекций, переносятся иксодовыми клещами. Бабезиоз с тяжелым течением, напоминающий по клинической картине малярию или проявляющийся как лихорадка неизвестного происхождения, развивается в основном у лиц, перенесших спленэктомию, но также описан у ВИЧ-инфицированных с тяжелым иммунодефицитом (Falagas, 1996).
- Свободноживущие амёбы (*Acanthamoeba* spp. и *Balamuthia mandrillaris*) обитают в почве и воде и распространены повсюду. При ВИЧ-инфекции и других иммунодефицитах эти возбудители могут вызывать тяжелую инвазию ЦНС (гранулематозный амёбный энцефалит), а также местные поражения кожи и роговицы (Sison, 1995).
- *Schistosoma* spp. вызывают опасные для жизни гельминтозы, характеризующиеся длительным течением. У ВИЧ-инфицированных пациентов лечение шистосомоза менее эффективно (Kallestrup, 2006). Как и другие глистные инвазии, он вызывает хроническую стимуляцию иммунной системы, что неблагоприятно отражается на течении ВИЧ-инфекции. В связи с этим ВИЧ-инфицированным путешественникам необходимо избегать контакта кожи с водой из открытых водоемов на эндемических территориях.

Медицинские проблемы после путешествия

Любое заболевание, возникшее во время или после поездки, требует своевременной диагностики. Однако, в связи с тем, что большинство тропических болезней является редкостью в странах с умеренным климатом, зачастую диагноз устанавливается недопустимо поздно. Анализ привозных случаев висцерального лейшманиоза в Германии показал, что у половины больных диагноз был установлен спустя 85 суток и более (Weitzel, 2005). Кроме того, у ВИЧ-инфицированных тропические болезни часто протекают атипично (Кагр, 1999). Перечень заболеваний, включаемых в дифференциальный диагноз у ВИЧ-инфицированных пациентов, и без того очень широк, а после поездок за границу диагностика усложняется настолько, что требует совместных усилий специалистов по ВИЧ-инфекции и тропической медицине.

Литература

- Amon JJ, Todrys KW. Fear of Foreigners: HIV-related restrictions on entry, stay, and residence. *J Int AIDS Soc* 2008;11:8.
- Andrews KT, Fairlie DP, Madala PK, et al. Potencies of human immunodeficiency virus protease inhibitors in vitro against *Plasmodium falciparum* and in vivo against murine malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:639-48.
- Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-positive traveler. *Am J Med* 2007;120:574-80.
- Chadwick DR, Geretti AM. Immunization of the HIV infected traveller. *AIDS* 2007; 21:787-94.
- Cohen C, Karstaedt A, Freen J, et al. Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. *Clin Infect Dis* 2005;41:1631-7.
- Falagas ME, Klempner MS. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 1996;22:809-12.
- Gompels MM, Todd J, Peters BS, Main J, Pinching AJ. Disseminated strongyloidiasis in AIDS: uncommon but important. *AIDS* 1991;5:329-32.
- Harms G, Schonian G, Feldmeier H. Leishmaniasis in Germany. *Emerg Infect Dis* 2003;9:872-5.
- Hayes C, Elliot E, Krales E, Downer G. Food and water safety for persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 2):S106-9.
- Igreja R. Travel medicine and HIV infection. *Int J STD AIDS* 2008;19:577-80.
- Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, et al. Schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwe: efficacy of treatment of schistosomiasis in individuals with HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2006;42:1781-9.
- Kamya MR, Gasasira AF, Yeka A, et al. Effect of HIV-1 infection on antimalarial treatment outcomes in Uganda: a population-based study. *J Infect Dis* 2006;193:9-15.
- Kaplan JE, Hu DJ, Holmes KK, Jaffe HW, Masur H, De Cock KM. Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:1-11.
- Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in HIV-infected patients. *CID* 1999;28:947-63.
- Kemper CA, Linnett A, Kane C, Deresinski SC. Frequency of Travel of Adults Infected with HIV. *J Travel Med* 1995;2:85-8.
- Khalik Y, Gallicano K, Tisdale C, Carignan G, Cooper C, McCarthy A. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:591-600.
- Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005;19:995-1005.
- Korenromp EL, Williams BG, de Vlas SJ, et al. Malaria attributable to the HIV-1 epidemic, sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1410-9.
- Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, et al. Effect of *Plasmodium falciparum* malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;365:233-9.
- Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC, et al. Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis* 2006;193:872-8.
- Mahto M, Ponnusamy K, Schuhwerk M, et al. Knowledge, attitudes and health outcomes in HIV-infected travellers to the USA. *HIV Med* 2006;7:201-4.
- Mermin J, Lule JR, Ekwaru JP. Association between malaria and CD4 cell count decline among persons with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:129-30.
- Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:900-908.
- Moss WJ, Monze M, Ryon JJ, Quinn TC, Griffin DE, Cutts F. Prospective study of measles in hospitalized, human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected children in Zambia. *Clin Infect Dis* 2002;35:189-96.
- Parikh S, Gut J, Istvan E, et al. Antimalarial activity of human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2983-5.
- Patnaik P, Jere CS, Miller WC, et al. Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis* 2005;192:984-91.
- Rénia L, Potter SM. Co-infection of malaria with HIV: an immunological perspective. *Parasite Immunol.* 2006;28:589-95.
- Richens J. Sexually transmitted infections and HIV among travellers: a review. *Travel Med Infect Dis* 2006;4:184-95.
- Rieder HL. Risk of travel-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:393-6.
- Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, et al. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1994;50:261-8.
- Salit IE, Sano M, Boggild AK, Kain KC. Travel patterns and risk behaviour of HIV-positive people travelling internationally. *CMAJ* 2005;172:884-8.
- Savarino A, Lucia MB, Rastrelli E, et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:223-32.
- Schippers EF, Hugen PW, den Hartigh J, et al. No drug-drug interaction between nelfinavir or indinavir and mefloquine in HIV-1-infected

patients. AIDS 2000;14:2794-5.

Schuwerk MA, Richens J, Zuckerman JN. HIV and travel. Travel Med Infect Dis 2006;4:174-83.

Secor WE. Interactions between schistosomiasis and infection with HIV-1. Parasite Immunol 2006;28:597-603.

Shah SN, Smith EE, Obonyo CO, et al. HIV immunosuppression and antimalarial efficacy: sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected adults in Siaya, Kenya. J Infect Dis 2006;194:1519-28.

Sison JP, Kemper CA, Loveless M, McShane D, Visvesvara GS, Deresinski SC. Disseminated acanthamoeba infection in patients with AIDS: case reports and review. Clin Infect Dis 1995;20:1207-16.

Skinner-Adams TS, Andrews KT, Melville L, McCarthy J, Gardiner DL. Synergistic interactions of the antiretroviral protease inhibitors saquinavir and ritonavir with chloroquine and mefloquine against Plasmodium falciparum in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:759-62.

Weitzel T, Muhlberger N, Jelinek T, et al. Imported leishmaniasis in Germany 2001-2004: data of the SIMPID surveillance network. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:471-6.

WHO. Malaria and HIV interactions and their implications for public health policy. Geneva: WHO, 2005. (Accessed at August 4, 2009, at http://www.who.int/malaria/malaria_HIV/MalariaHIVinteractions_report.pdf)

Ссылки

Медицина для путешественников:

<http://www.cdc.gov/travel/>

<http://www.who.int/ith/>

<http://www.tropenmedicus.de/>

<http://www.crm.de/>

Клиники тропической медицины в Германии:

<http://dtg.org/institut.html>

Рекомендации по профилактике и лечению малярии, принятые в Германии:

<http://www.dtg.org/malaria.html#251>

<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/042-001.htm>

Въездные правила и ограничения, связанные с ВИЧ-инфекцией:

<http://www.hivtravel.org/>

http://travel.state.gov/law/info/info_621.html

Питьевая вода и защита от комаров и москитов:

<http://wwwn.cdc.gov/travel/contentSafeFoodWater.aspx>

<http://wwwn.cdc.gov/travel/contentMosquitoTick.aspx>

28. Вакцинация при ВИЧ-инфекции

Томас Вайтцель

ВИЧ-инфицированные чаще болеют и умирают от инфекционных заболеваний, развитие которых можно предотвратить с помощью вакцин. С другой стороны, у ВИЧ-инфицированных чаще развиваются побочные эффекты от введения вакцин, а также выше вероятность их неэффективности — отсутствия формирования защитного титра антител (поствакцинального иммунитета). В связи с этим показания и сроки вакцинаций определяются индивидуально для каждого пациента — чем лучше иммунный статус, тем выше вероятность достаточного иммунного ответа на введение вакцины. Таким образом, показания к введению вакцин следует выявлять сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции (см. главу 30 «Первичное обследование ВИЧ-инфицированного»). У пациентов с тяжелым иммунодефицитом вакцинации обычно неэффективны и даже может быть противопоказаны. В таких случаях необходимо проверить вакцинальный статус лиц, которые находятся в тесном контакте с ВИЧ-инфицированным, и, при необходимости, предоставить им информацию о рисках заражения инфекционными заболеваниями и способах их профилактики. В некоторых случаях может быть показана пассивная иммунопрофилактика (иммуноглобулином). После того, как на фоне АРТ количество лимфоцитов CD4 стабилизируется после первичного подъема, необходимо повторно рассмотреть возможности вакцинации или повторить вакцинацию.

Оценка пользы от проведения вакцинации

В зависимости от иммунного статуса, у ВИЧ-инфицированных следует ожидать недостаточного иммунного ответа на вакцины, которые вводились раньше, и быстрого снижения защитного титра антител со временем. Основное правило для применения в клинической практике:

- при количестве лимфоцитов CD4 <300 мкл⁻¹ иммунный ответ на введение вакцины снижен;
- при количестве лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹ ответ на вакцинацию не ожидается (Rosseau, 1999).

В связи с этим к вопросу о необходимости вакцинации следует возвратиться после повышения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл⁻¹ на фоне АРТ. Помимо текущего показателя количества лимфоцитов CD4, на прогноз эффективности вакцинации также могут влиять величина вирусной нагрузки и наименьшее зарегистрированное значение количества лимфоцитов CD4 (надир) (Lederman, 2003). Для того чтобы оценить возможную пользу от вакцинации, необходимо в процессе сбора анамнеза получить информацию о следующих факторах:

Текущая защита от инфекций	Текущий риск развития инфекций
– Какими инфекциями болел раньше – Какие прививки были сделаны (внимание: у пациентов с тяжелым иммунодефицитом поствакцинальный иммунитет может быть снижен — желательно проверить титры антител)	– Риск заражения ИППП – Контакт с инфекционными больными – Профессиональный риск – Контакт с детьми – Путешествия

Риски вакцинации

После введения некоторых вакцин может произойти кратковременное повышение вирусной нагрузки. Этот эффект отражает стимуляцию клеточного звена иммунитета и не наблюдается у лиц, у которых не формируется иммунный ответ на введение вакцины. Пик повышения вирусной нагрузки регистрируется через 1–3 недели после вакцинации. В связи с этим в течение четырех недель после вакцинации не следует измерять вирусную нагрузку в рамках текущего диспансерного наблюдения. Результаты множества исследований показывают, что такие повышения вирусной нагрузки («всплески») не приводят к значимым клиническим и иммуноло-

гическим последствиям. Однако генотипирование штаммов ВИЧ до и после вакцинации против гриппа выявило у 2 из 34 пациентов появление новых мутаций в гене обратной транскриптазы или протеазы (Kolber, 2002). Кроме того, повышение репликации вируса (теоретически) может увеличить риск передачи ВИЧ от матери ребенку.

При применении инактивированных вакцин частота побочных эффектов у ВИЧ-инфицированных не отличается от частоты побочных эффектов среди населения в целом. При применении живых вакцин риск осложнений, связанных с развитием инфекции вакцинным штаммом, повышен. Сообщалось о тяжелых и даже смертельных осложнениях после вакцинации от натуральной оспы, туберкулеза, желтой лихорадки и кори. Тем не менее, ВИЧ-инфекция не является абсолютным противопоказанием к вакцинации живыми вакцинами.

Вакцинация контактных лиц

Поскольку ВИЧ-инфицированные крайне восприимчивы к инфекциям, против которых есть вакцины, необходимо особо позаботиться о вакцинации лиц, находящихся в тесном контакте с ВИЧ-инфицированными, поскольку после формирования у них защитного титра антител они не смогут заразить этой инфекцией ВИЧ-инфицированного члена семьи. Однако следует помнить, что после введения некоторых живых вакцин (например, пероральной полиомиелитной вакцины) вакцинированный человек в течение некоторого времени выделяет вакцинный штамм вируса во внешнюю среду и способен заразить ВИЧ-инфицированного члена семьи, у которого развивается инфекция вакцинным штаммом. Поэтому для вакцинации лиц из ближайшего окружения ВИЧ-инфицированного оральная полиомиелитная вакцина и вакцина против натуральной оспы не применяются. Из живых вакцин у контактных лиц можно применять вакцину MMR (вакцину против кори, эпидемического паротита и краснухи). Проводится также вакцинация против вируса *varicella*; если у вакцинированного лица развивается ветряная оспа, вызванная вакцинным штаммом, находящемуся с ним в контакте ВИЧ-инфицированному можно назначить профилактику ацикловиром (Германские рекомендации: STIKO, 2005; см. также таблицу 2).

Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей

За несколькими исключениями, ВИЧ-инфицированные дети должны вакцинироваться по национальному календарю профилактических прививок. Детям с тяжелым иммунодефицитом (процентное содержание лимфоцитов CD4 < 15%) противопоказана MMR (вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи) и вакцина против вируса *varicella*. При количестве лимфоцитов CD4 > 15% вакцина MMR вводится дважды с интервалом в 1 месяц. Вакцину против вируса *varicella* можно вводить при процентном содержании лимфоцитов CD4 > 25%. Согласно последним американским рекомендациям, эту вакцину также можно вводить детям в возрасте 1–8 лет при процентном содержании лимфоцитов CD4 > 15% и детям > 8 лет при количестве лимфоцитов CD4 > 200 кл¹ (Mofenson, 2009). Из-за отсутствия данных не следует применять четырехкомпонентную вакцину MMRV (вакцину против кори, эпидемического паротита, краснухи и вируса *varicella*). При наличии противопоказаний к введению одной из этих четырех живых вакцин необходимо вакцинировать восприимчивых к этой инфекции членов семьи (особенно братьев и сестер). Можно попробовать избежать ненужных рисков, связанных с введением живых вакцин, оценив вероятность их эффективности по поствакцинальному ответу на инактивированные вакцины. Если у ВИЧ-инфицированного ребенка не определяются защитные антитела после вакцинации против дифтерии и столбняка, то польза от применения живых вакцин, таких, как MMR и вакцина против вируса *varicella*, маловероятна даже при количестве лимфоцитов CD4, превышающем указанные выше пороговые значения. В этих случаях может быть полезна пассивная профилактика иммуноглобулином (Tim Niehues, из личной беседы).

ВИЧ-инфицированные дети должны пройти стандартный курс вакцинации семивалентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ), начиная со второго месяца жизни, и дополнительно 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППСВ) в возрасте

старше 2 лет (должно пройти 2 месяцев после введения последней дозы ПКВ). Ревакцинация ППСВ проводится каждые 5–6 лет. В Германии ревакцинацию рекомендуется проводить каждые 3 года до достижения 10-летнего возраста (СТИКО, 2009).

Постконтактная профилактика

После контакта с высоким риском заражения некоторыми инфекционными возбудителями риск развития или тяжесть течения инфекционного заболевания можно снизить с помощью проведения постконтактной профилактики восприимчивых лиц, которая включает активную и пассивную иммунизацию, а также химиопрофилактику (см. таблицу 2). Как правило, критическое значение имеет время, прошедшее с момента контакта до начала профилактики; необходимо приложить все усилия, чтобы оно было минимальным.

Практические вопросы проведения вакцинации

Информированное согласие. Обязанность проводить процедуру получения информированного согласия предписывается национальными рекомендациями разных стран и недавно была введена в Германии (СТИКО, 2004). ВИЧ-инфицированных необходимо предупреждать об опасности инфекций, против которых существуют вакцины, а также о риске и пользе вакцинации. Особенно подробно следует останавливаться на проблемах, связанных с проведением вакцинации ВИЧ-инфицированным. В некоторых странах требуется предоставление печатных материалов и (или) получение письменного информированного согласия. Информацию о вакцинах на разных языках можно найти в интернете (например, на сайте www.immunize.org).

Сроки проведения вакцинации. Вакцинацию следует отложить в случае развития острой интеркуррентной инфекции; однако легкая инфекция, протекающая без повышения температуры тела, не является противопоказанием к вакцинации. Живые вакцины, такие, как MMR, вакцина против вируса *varicella* и вакцина против желтой лихорадки, должны вводиться либо одновременно, либо с не менее чем четырехнедельным интервалом. Живые вакцины нельзя применять в течение трех месяцев после введения иммуноглобулина (исключение: вакцина против желтой лихорадки). В случае необходимости получения точных результатов измерения вирусной нагрузки (например, для принятия решения о начале АРТ), вакцинацию следует отложить, поскольку она может повлиять на уровень вирусной нагрузки.

Введение бустерной дозы вакцины и полный курс вакцинации. На практике применяется следующее правило: полный курс вакцинации показан только в том случае, если ранее соответствующая вакцина не вводилась (по данным анамнеза или медицинской карты). Это означает, что незавершенный в прошлом курс вакцинации можно завершить независимо от того, сколько времени прошло с момента последнего введения вакцины. (Считается каждое введение вакцины!). Эта стратегия не учитывает необходимость повторного введения вакцины, если предыдущие дозы были введены на фоне тяжелого иммунодефицита.

Способ введения. При введении вакцины необходимо следовать рекомендациям ее производителя. Большинство вакцин лучше вводить внутримышечно, поскольку этот путь введения обеспечивает высокую иммуногенность и меньшее количество побочных эффектов (в дельтовидную мышцу, маленьким детям в переднебоковую часть бедра; в ягодичную мышцу вакцины больше не вводят!). Многие вакцины можно также вводить подкожно (см. информацию о конкретной вакцине). Больным гемофилией подкожное введение вакцины с последующей тщательной компрессией места инъекции (>2 минут), как правило, позволяет обойтись без сопутствующего введения факторов свертывания крови. Только несколько вакцин вводятся строго подкожно — менингококковая полисахаридная вакцина, вакцина против японского энцефалита, вакцина против желтой лихорадки и вакцина против вируса *varicella*. Вакцина против бешенства для внутрикожного введения, которая включена в календарь прививок некоторых стран, не должна применяться у ВИЧ-инфицированных из-за низкой иммуногенности (Tantawichien, 2001).

Комбинированные вакцины. В общем случае рекомендуется комбинировать вакцины для уменьшения дискомфорта, причиняемого пациенту (а иногда и для снижения затрат).

Ведение медицинской документации. Все прививки должны записываться в медицинскую карту пациента, а также в прививочный сертификат, который находится у пациента на руках. Рекомендованные ВОЗ бланки прививочного сертификата можно заказать в местном представительстве ВОЗ или получить в государственных органах здравоохранения. Запись о прививке включает торговое название вакцины, название компании-производителя и номер серии вакцины.

Сведения об отдельных вакцинах

Вакцина против столбняка, дифтерии и коклюша. После первого курса вакцинации в детстве пожизненная защита от столбняка и дифтерии обеспечивается введением бустерных доз вакцины каждые 10 лет. По результатам датского исследования (Kurtzhals, 1992) и накопленного в Германии опыта, у взрослых ВИЧ-инфицированных иммунитет против дифтерии часто недостаточен. В зависимости от количества лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных отмечается недостаточный иммунный ответ на введение бустерной дозы вакцины и ускоренное снижение титра защитных антител со временем (Moss, 2003). Для вакцинации ВИЧ-инфицированных следует использовать комбинированные вакцины против дифтерии и столбняка. В некоторых странах применяются также комбинированные вакцины против дифтерии и столбняка с добавлением полиомиелитного и (или) коклюшного компонента, которые также подходят ВИЧ-инфицированным. Недавно во все большем количестве стран стали появляться случаи, в которых возникает необходимость введения бустерной взрослой дозы бесклеточной вакцины против коклюша. Поскольку обычно бустерная взрослая доза бесклеточной вакцины против коклюша содержится только в составе комбинированных вакцин (например, в составе комбинированной вакцины против столбняка, дифтерии и коклюша), в таких случаях эту вакцину следует применять независимо от необходимости введения бустерной дозы вакцины против столбняка и (или) дифтерии.

Пневмококковая вакцина. Даже на фоне высокоактивной АРТ у ВИЧ-инфицированных повышен риск развития пневмококковых инфекций (Barry, 2006), который можно снизить с помощью вакцинации (Breiman, 2000; Grau, 2005; Rodriguez-Barradas, 2008). В ранних исследованиях было показано, что у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <500 мкл⁻¹ снижен иммунный ответ на введение пневмококковой полисахаридной вакцины (Weiss, 1995), даже после последнего введения двойной бустерной дозы (Rodriguez-Barradas, 1996). В недавно проведенном исследовании было показано, что у получающих АРТ пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ ответ на вакцину не отличается от ответа на вакцину у здоровых лиц (Falco, 2006). Тем не менее, в когортном исследовании было показано, что у пациентов с вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл вакцинация неэффективна независимо от иммунного статуса (Teshale, 2008). По видимому, у взрослых пневмококковая конъюгированная вакцина не имеет преимуществ по сравнению с полисахаридной вакциной (Ahmed, 1996; Mahdi, 2005). Совершенно необъяснимые данные были получены в проведенном в Уганде проспективном рандомизированном исследовании с участием 1392 ВИЧ-инфицированных, в котором было обнаружено повышение заболеваемости пневмонией среди вакцинированных (French, 2000). Примечательно, что при длительном наблюдении за всеми включенными в исследование пациентами было установлено снижение показателей смертности в группе вакцинированных. В связи с этим эффективность вакцинации против пневмококка у ВИЧ-инфицированных африканцев, не получающих АРТ, остается неясной (Watera, 2004).

Согласно текущим рекомендациям, ВИЧ-инфицированные с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ должны быть вакцинированы против пневмококка в кратчайшие сроки после установления диагноза (Geretti, 2008; Kaplan, 2009; STIKO, 2009); у ВИЧ-инфицированных с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ эффективность вакцинации не установлена, однако ее желательно провести, особенно при наличии на текущий момент других факторов риска развития пневмонии — курения, злоупотребления алкоголем, заболевания легких и т. д. Ревакци-

нацию рекомендуется проводить каждые 5–6 лет, а также после повышения количества лимфоцитов CD4 до уровня >200 мкл⁻¹. Однако детям до двух лет следует вводить только конъюгированную вакцину (см. выше).

Вакцина против гриппа. У ВИЧ-инфицированных пациентов выше риск тяжелого осложненного течения гриппа и связанная с гриппом смертность (Lin, 2001). Хотя сезонная вакцина против гриппа эффективна у ВИЧ-инфицированных пациентов (Atashili, 2006), грипп остается частой причиной фебрильных инфекций дыхательных путей у этой категории больных (Klein, 2007). Поэтому также следует вакцинировать от гриппа лиц из близкого окружения ВИЧ-инфицированных и работающих с ВИЧ-инфицированными медицинский персонал. Ежегодная вакцинация в начале сезона гриппа рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным старше 6 месяцев (Geretti, 2008; Fiore, 2009; СТИКО, 2009). Детям младше 10 лет первая вакцинация от гриппа должна включать две дозы вакцины с четырехнедельным интервалом. Интраназальная живая вакцина не одобрена для применения у ВИЧ-инфицированных.

До сих пор не поступало информации, что новый штамм вируса гриппа А (H1N1) («свиной грипп») представляет особый риск для ВИЧ-инфицированных. Однако, как и другие пациенты с иммуносупрессией, ВИЧ-инфицированные входят в число приоритетных кандидатов на вакцинацию моновалентной вакциной против штамма вируса гриппа H1N1 (CDC, 2009).

Вакцина против гепатита В. По международным стандартам каждый ВИЧ-инфицированный, у которого серологическое исследование на гепатит В дает отрицательный результат, должен быть вакцинирован. Однако эта рекомендация далеко не всегда соблюдается на практике (Bailey, 2008). Необходимо также оценить возможность проведения одновременной вакцинации против гепатитов А и В, поскольку комбинированная вакцина дешевле и, возможно, более эффективна (Van der Wielen, 2006). Основная проблема, связанная с вакцинацией ВИЧ-инфицированных против гепатита В — низкая частота формирования поствакцинального иммунного ответа (Van den Berg, 2009). В зависимости от количества лимфоцитов CD4 и других факторов, в том числе вирусной нагрузки, пола и возраста (Fisman, 2002; Overton, 2005), только у 20–70% ВИЧ-инфицированных развивается защитный иммунный ответ, оцениваемый по уровню антител к HBsAg (Laugence, 2005). Хотя оптимальная тактика проведения вакцинации еще не установлена, было достигнуто согласие по следующим пунктам:

- необходимо вакцинировать сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции;
- определять поствакцинальный иммунный ответ через 4 недели после введения последней дозы вакцины;
- ревакцинировать, если поствакцинальный иммунный ответ (концентрация антител к HBsAg) отсутствует или недостаточный (Германия: <100 МЕ/мл, США: <10 МЕ/мл) и (или) произошло существенное восстановление иммунной системы.

Большинство специалистов для вакцинации ВИЧ-инфицированных рекомендуют применять стандартные дозы вакцины (3 дозы по 10–20 мкг). В рамках исследований была эффективной вакцинация множественными дозами вакцины, вакцинация более высокими дозами или вакцинация с применением более эффективных адъювантных веществ (Cooper, 2005; Fonseca, 2005; Cooper, 2008). Если после стандартного курса вакцинации не происходит формирования достаточного поствакцинального иммунитета, большинство специалистов рекомендуют провести ревакцинацию двойной дозой вакцины (40 мкг), которая выпускается для пациентов, находящихся на диализе (например, HBVAXPRO® 40). В недавно проведенном исследовании было также продемонстрировано успешное применение комбинированной вакцины против гепатитов А и В (Твинрикс®) в двойной дозе (Cardell, 2008). Некоторые специалисты рекомендуют применять двойные дозы вакцины с самого начала. Согласно Британским национальным рекомендациям, необходим ежегодный контроль уровня антител к HBsAg (Geretti, 2008). Оптимальная тактика ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с «изолированными» антителами к HBsAg неясна (такой результат может быть обусловлен ложноположительным результатом теста, утратой антител к HBsAg после инфекции или «скрытым» гепатитом В) Большинство специалистов рекомендуют вакцинировать таких пациентов и контролировать появление ан-

тител к HBsAg после введения первой дозы вакцины. В случае положительного результата в продолжении вакцинации, возможно, нет необходимости (Ghandi, 2005).

Вакцина против гепатита А. Эта вирусная инфекция часто встречается среди ВИЧ-инфицированных (Fonquernie, 2001). Вакцинация показана пациентам с хроническими заболеваниями печени или повышенным риском заражения, в том числе МСМ, большой гемофилией или выезжающим в страны, неблагополучные по гепатиту А. Проводить перед вакцинацией серологическое обследование на антитела к ВГА (антитела класса IgG к ВГА) всем пациентам не рекомендуется, однако его можно провести пациентам, у которых по данным анамнеза нельзя исключить перенесенный гепатит А. Существует комбинированная вакцина против гепатитов А и В, которая помимо прочего существенно снижает затраты на вакцинацию.

Вакцина против кори. Поскольку корь у ВИЧ-инфицированных протекает крайне тяжело (Kaplan, 1992), пациентам, которым в прошлом не болели корью или не были привиты против кори, следует провести вакцинацию (две дозы с месячным интервалом). Уровень поствакцинального защитного иммунитета следует обязательно проверять перед поездками в неблагополучные по кори регионы (см главу 27 «Путешествия и ВИЧ-инфекция»). Вакцину можно вводить при количестве лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ (у детей пороговые величины зависят от возраста) или процентном содержании лимфоцитов CD4 >15% при легком симптоматическом или бессимптомном течении ВИЧ-инфекции. Обычно применяется комбинированная вакцина MMR. Восприимчивым пациентам после опасного контакта с больным корью показана постконтактная профилактика иммуноглобулином (а в определенных ситуациях с высокой вероятностью заражения проводится также доконтактная профилактика иммуноглобулином).

Вакцина против желтой лихорадки. Данные по применению вакцины против желтой лихорадки у ВИЧ-инфицированных (примерно 150 пациентов, у всех количество лимфоцитов CD4 превышало 200 мкл⁻¹) свидетельствуют о хорошей переносимости вакцины, но низкой частоте сероконверсии (Goujon, 1995; Receveur, 2000; Tattevin, 2004; Veit, 2009). У одного ВИЧ-инфицированного, у которого было низкое количество лимфоцитов CD4 и бессимптомное течение ВИЧ-инфекции на момент вакцинации, развился смертельный энцефалит, вызванный вакцинным штаммом (Kengsakul, 2002). Вакцинацию можно проводить пациентам с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции и достаточным иммунным статусом, если нельзя избежать контакта с вирусом желтой лихорадки (CDC, 2002). В этой ситуации большинство специалистов считают иммунный статус достаточным, если количество лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹ (Schuhwerk, 2006; Bhadelia, 2007; Rivas, 2007). В целом, у пожилых людей (>60 лет) выше риск тяжелых побочных эффектов вакцинации против желтой лихорадки (Khrumava, 2005). Это следует учитывать и в отношении ВИЧ-инфицированных пациентов. Согласно Британским национальным рекомендациям, возраст старше 60 лет служит противопоказанием к вакцинации против вируса желтой лихорадки (Geretti, 2008). Недавно были высказаны опасения по поводу (теоретического) риска тяжелых побочных эффектов вакцины против желтой лихорадки у пациентов, которые получают маравирок (Roukens, 2009). По причине низкой вероятности формирования иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных рекомендуется определять уровень антител. Другой, и, возможно, лучший способ зарегистрировать сероконверсию — исследование парных сывороток (образцы сывороток берут до вакцинации и через 2–3 недели после вакцинации). При наличии противопоказаний к вакцинации пациенту, который отправляется в страну, для въезда в которую требуется свидетельство о вакцинации от желтой лихорадки, необходимо выдать медицинскую справку об освобождении от вакцинации по медицинским показаниям. На эндемичных по желтой лихорадке территориях ВОЗ рекомендует вакцинировать всех жителей, даже при высокой распространенности ВИЧ-инфекции (Moss, 2003).

Вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ). В 2006 году была одобрена к применению четырехвалентная вакцина против онкогенных типов ВПЧ 16 и 18, а также против типов 6 и 11, которые вызывают большинство случаев остроконечных кондилом в аногенитальной области. Вслед за ней, в 2007 году была одобрена еще одна двухвалентная вакцина против ВПЧ типов 16 и 18. Все больше стран перенимают стратегию вакцинации против ВПЧ: вакцинация проводится всем девушкам 11–17 лет в сочетании с туровыми вакцинациями молодых женщин до 26

лет. Вакцина не одобрена для применения у женщин более старшего возраста и мужчин. Также в настоящее время нет данных об эффективности этих вакцин в отношении предотвращения ВПЧ-инфекции другой локализации, помимо женских половых путей. Поскольку среди ВИЧ-инфицированных выше частота носительства ВПЧ и повышен риск злокачественных новообразований, им эти вакцины тоже могут принести пользу. Однако данных по безопасности, иммуногенности и эффективности вакцин у ВИЧ-инфицированных женщин (и мужчин) очень мало (Palefsky, 2007). Поскольку риск осложнений от применения инактивированной вакцины у пациентов с иммунодефицитом невелик, вакцину против ВПЧ можно вводить ВИЧ-инфицированным в индивидуальном порядке (Kaplan, 2009). В свете высокой заболеваемости ВИЧ- и ВПЧ-ассоциированными раками в развивающихся странах, по-видимому, основным препятствием к широкому применению вакцины будет ее высокая стоимость.

Вакцина против *varicella*. Как и корь, ветряная оспа может представлять угрозу для жизни ВИЧ-инфицированных пациентов (Regnonne, 1990). Пациентам, которые не болели ветрянкой или опоясывающим лишаем, проводят анализ на антитела к вирусу *varicella*. Как и ВИЧ-инфицированных детей (см. выше), взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов следует вакцинировать при бессимптомном течении ВИЧ-инфекции и сохранном иммунном статусе (процентное содержание лимфоцитов CD4 >25%). Пациентов с небольшим иммунодефицитом (количество лимфоцитов CD4 >200 кл⁻¹) тоже можно вакцинировать (Kaplan, 2009; Geretti, 2008). Если вакцинный штамм вызывает клинические проявления, похожие на ветрянку, необходимо начать лечение ацикловиром; в редких случаях возможны обострения по типу опоясывающего лишая. Вакцина против опоясывающего лишая, которая с 2006 года одобрена к применению во многих странах, содержит более высокую дозу вакцинного штамма и по этой причине не должна применяться у ВИЧ-инфицированных до получения результатов проводящихся в настоящее время исследований (Kimberlin, 2007).

В таблицы, приведенные ниже, были сведены все текущие рекомендации.

Таблица 28.1. Вакцинация ВИЧ-инфицированных

Вакцина ¹	Тип вакцины	Показания ²	Специфические рекомендации при ВИЧ-инфекции ³ / Примечания
Холера	I. Инактивированная + анатоксин (Dukoral®) II. Живая (Orochol Berna®)	Пребывание на эндемичных территориях с повышенным риском заражения	I. B II. D Инактивированная вакцина частично защищает от некоторых вариантов диареи путешественников
Дифтерия	Анатоксин	Рекомендуется в целом	B Возраст 6 лет и старше: уменьшенная доза
<i>Haemophilus influenzae b</i> (HiB)	Полисахаридная	Дети: рекомендуется в целом Аспления	B Можно предлагать ВИЧ-инфицированным пациентам, которые не были вакцинированы раньше (CDC, 2006; Geretti, 2008)
Гепатит A	Инактивированная	Хроническое заболевание печени, гемофилия, повышенный риск заражения (например, МСМ, пребывание на эндемичных территориях)	B Британские рекомендации: ВИЧ-инфицированным пациентам вводить бустерную дозу вакцины каждые 5 лет (Geretti, 2008)
Гепатит B	Рекомбинантный антиген	Дети: рекомендуется в целом Хронические заболевания, повышенный риск заражения (например, медицинские работники, рискованное сексуальное поведение, наркозависимость, пребывание на эндемичных территориях)	A У ВИЧ-инфицированных пациентов может применяться двойная доза вакцины (см. текст)
Вирус папилломы человека (ВПЧ)	Рекомбинантная (2- или 4-валентная)	Девочки 11–17 лет: рекомендуется в целом США: вакцинация женщин в возрасте до 26 лет	B
Грипп	I. Инактивированная/фракционированный антиген II. Живая интраназальная	Хронические заболевания, возраст старше 60 лет и др. (США: дети до 18 лет и возраст старше 50 лет)	I. A II. D Каждый год разная комбинация антигенов
Японский энцефалит	Инактивированная	Пребывание на эндемичных территориях с риском заражения	B
Корь	Живая	Дети: рекомендуется в целом Восприимчивые лица ⁴ , работающие в области здравоохранения, контактирующие с детьми или больными с иммунодефицитом, посещающие эндемичные области	C По возможности вакцинировать восприимчивых ВИЧ-инфицированных пациентов (см. текст) Комбинированная вакцина MMR
Менингококковая (группы A, C, W135, Y)	I. 2-/4-валентная полисахаридная II. 1-валентная конъюгированная	Дети: рекомендуется в целом (группа C) Дефицит комплемента, гипогаммаглобулинемия, аспления, поездка в эндемичную область	B
Эпидемический паротит	Живая	Дети: рекомендуется в целом Восприимчивые лица ⁴ , контактирующие с детьми	C Комбинированная вакцина MMR
Коклюш	Бесклеточные антигены	Дети: рекомендуется в целом Взрослые: во многих странах рекомендуется 1 бустерная доза	B Для взрослых часто бывает только в составе комбинированной вакцины против столбняка/дифтерии

Таблица 28.1. Вакцинация ВИЧ-инфицированных (Продолжение)

Вакцина ¹	Тип вакцины	Показания ²	Специфические рекомендации при ВИЧ-инфекции ³ / Примечания
Пневмококковая	I. 23-валентная полисахаридная II. 7-валентная конъюгированная	II. Во многих странах рекомендована всем детям до двух лет I. Хронические болезни, иммунодефициты, возраст старше 60 лет (в США старше 65)	A I. Старше 2 лет II. Для детей в возрасте от 2-х месяцев до 5 лет
Полиомиелит	I. Инактивированная (IPV) II. Живая (OPV)	Дети: рекомендуется в целом Бустерная доза вакцины по показаниям (например, при пребывании на эндемичных территориях)	I. B II. D
Бешенство	Инактивированная	Риск контакта с животными на эндемичных территориях, поездка в эндемичные регионы с риском заражения	B ВИЧ: часто недостаточный поствакцинальный иммунный ответ, серологические тесты, не прививать внутривенно по календарю
Краснуха	Живая	Дети: рекомендуется в целом Восприимчивые к инфекции женщины, способные к деторождению ⁴ ; восприимчивые лица ⁴ , часто контактирующие с детьми	C Комбинированная вакцина MMR
Столбняк	Анатоксин	Рекомендуется в целом	B
Клещевой энцефалит	Инактивированная	Риск укуса клеща на эндемичных территориях (обычно с апреля по ноябрь)	B Территории обитания клещей в Германии и Европе: см. www.rki.de и Donoso Mantke, 2008
Туберкулез	Живая (БЦЖ)	Зависит от национальных рекомендаций (в Германии не рекомендуется)	D
Брюшной тиф	I. Полисахаридная II. Живая	Пребывание на эндемичных территориях с риском заражения	I. B II. D
Ветрянка	Живая	Дети: рекомендуется в целом Восприимчивые к инфекции женщины, способные к деторождению ⁴ ; восприимчивые лица ⁴ , часто контактирующие с детьми или больными с иммунодефицитом; перед терапией иммунодепрессантами	C По возможности вакцинировать восприимчивых ВИЧ-инфицированных пациентов (см. текст)
Желтая лихорадка	Живая	Пребывание на эндемичных территориях, в некоторых странах при въезде требуется сертификат о прививке против желтой лихорадки	C Вакцинация только уполномоченными учреждениями

¹ По возможности применять комбинированные вакцины (за исключением MMR+*Varicella*, см. выше в тексте).

² Показания в основном отражают германские клинические стандарты. В других странах показания к вакцинации могут отличаться.

³ A — рекомендуются ВИЧ-инфицированным в целом; B — могут применяться у ВИЧ-инфицированных независимо от иммунного статуса; C — могут применяться у ВИЧ-инфицированных в зависимости от иммунного статуса; D — противопоказаны ВИЧ-инфицированным.

⁴ *Восприимчивые лица*: нет свидетельств о перенесенном заболевании или вакцинации, при серологическом исследовании антитела к возбудителю не обнаруживаются.

Таблица 28.2. Постконтактная вакцинация и химиопрофилактика у ВИЧ-инфицированных

Заболевание	Тип профилактики ¹	Показания	Примечания
Дифтерия	Вакцинация Х/профилактика	Близкий контакт (лицом к лицу) с больным дифтерией Вакцинация: если прошло более 5 лет после последней вакцинации Х/профилактика: независимо от предыдущих вакцинаций	Х/профилактика: макролид внутрь в течение 7-10 дней
<i>Haemophilus influenzae b</i> (HiB)	Х/профилактика	Пациенты с иммунодефицитом и контактирующие с ними лица после тесного контакта с больным инвазивной инфекцией	Х/профилактика: Рифампин 600 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней (альтернативный препарат: ципрофлоксацин)
Гепатит А	Вакцинация Иммуноглобулин	Контакт с риском заражения восприимчивого лица ² В течение 14 (возможно, даже 28) дней после контакта	Пациенты с иммунодефицитом: иммуноглобулин может быть эффективнее, чем вакцинация (Victor, 2007) ВИЧ: в США рекомендуется иммуноглобулин (CDC, 2007); в Великобритании рекомендуется вакцинация и введение иммуноглобулина одновременно (Geretti, 2008)
Гепатит В	Вакцинация Иммуноглобулин ³	В зависимости от восприимчивости и вакцинального статуса	Германские рекомендации: STIKO, 2009
Грипп	Вакцинация Х/профилактика	Вакцинация: контакт с риском заражения или вспышка эпидемии, вызванной штаммом вируса, против которого эффективна вакцина Х/профилактика: риск заражения ВИЧ-инфицированного, который не был вакцинирован или у которого недостаточный поствакцинальный иммунитет	Х/профилактика (вирусы гриппа А или В): оселтамивир (Тамифлю®) 75 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней Альтернатива: занамивир (Реленза®) 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней
Корь	Вакцинация Иммуноглобулин	Иммуноглобулин: контакт с риском заражения ВИЧ-инфицированного пациента (независимо от прежних вакцинаций или серологического статуса) Вакцинация: контакт с риском заражения восприимчивого лица ² с сохраненным иммунитетом	Иммуноглобулин: в течение 6 суток после контакта с риском заражения (рассмотреть вопрос о вакцинации через 6 месяцев) Вакцинация: в течение 72 часов от начала контакта с риском заражения; если позже — иммуноглобулин Никогда не применять вакцину и иммуноглобулин одновременно
Менингококковая	Вакцинация Х/профилактика	После выявления заболевшего менингитом: Вакцинация: в соответствии с указаниями органов здравоохранения Х/профилактика: всем домочадцам; лицам, которые контактировали со слюной заболевшего; контактными лицам в детском саду, общежитии и т. д.	Х/профилактика: по возможности, в течение 24 часов после контакта, не более чем в течение 14 дней (источник контагиозен за 7 дней до появления симптомов) Рифампин 600 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней или ципрофлоксацин 500 мг однократно или цефтриаксон 250 мг в/м однократно
Эпидемический паротит	Вакцинация	Контакт с риском заражения восприимчивого лица ²	В течение 3(-5) дней после контакта с риском заражения Учитывать противопоказания
Коклюш	Вакцинация Х/профилактика	Вакцинация: контакт с риском заражения и неполная иммунизация Х/профилактика: контактные лица, например, в семье	Х/профилактика: в течение 7 дней после контакта Макролиды внутрь, например, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
Полиомиелит	Вакцинация	Любой контакт с риском заражения независимо от вакцинального статуса	Без промедления!

Таблица 28.2. Постконтактная вакцинация и химиопрофилактика у ВИЧ-инфицированных

Заболевание	Тип профилактики ¹	Показания	Примечания
Бешенство	Вакцинация Иммуноглобулин ³ (одновременно)	В зависимости от вакцинального статуса, контакта и национальных рекомендаций (Германские рекомендации: STIKO, 2009)	ВИЧ-инфицированные: Вакцинация: желательно двойная доза в день 0 Иммуноглобулин: если кол-во лимфоцитов CD4 <400 мкл ⁻¹ , применять без колебаний (даже если до контакта была вакцинация или контакт был с минимальным риском заражения)
Краснуха	Вакцинация	Контакт с риском заражения восприимчивого лица ²	В течение 5 дней после контакта Учитывать противопоказания
Столбняк	Вакцинация Иммуноглобулин ³ (одновременно)	В зависимости от вакцинального статуса, характера раны и национальных рекомендаций	Германские рекомендации: STIKO, 2009
Туберкулез	Х/профилактика	ВИЧ-инфицированные после тесного контакта с больным активной формой туберкулеза	Лечить как латентный туберкулез (см. раздел «Туберкулез», глава 11)
Ветрянка/ опоясывающий лишай	Вакцинация Иммуноглобулин ³ Х/профилактика	Иммуноглобулин/ Х/профилактика: контакт с риском заражения ⁴ восприимчивого лица с иммунодефицитом Вакцинация: контакт с риском заражения ⁴ восприимчивого лица с сохраненным иммунным статусом	ВИЧ-инфицированные: нет данных Иммуноглобулин: доступность ограничена Х/профилактика: как альтернатива иммуноглобулину; в ситуации высокого риска также одновременно с иммуноглобулином (например, ацикловир 800 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней) Вакцинация: в течение 3 (-5?) дней после контакта; нельзя одновременно с иммуноглобулином и химиопрофилактикой

¹ Вакцинация (активная иммунизация); иммуноглобулин (пассивная иммунизация); х/профилактика (химиопрофилактика)

² *Восприимчивые лица*: нет свидетельств о перенесенном заболевании или вакцинации, при серологическом исследовании антитела к возбудителю не обнаруживаются.

³ В некоторых странах может быть иммуноглобулин с повышенным содержанием антител к данному возбудителю.

⁴ *Контакт с риском заражения (ветрянка)*: >1 часа в одной комнате, контакт лицом к лицу, совместное проживание;

Контакт с риском заражения (опоясывающий лишай): непосредственный контакт с высыпаниями на коже или их отделяемым, однако показания к химиопрофилактике не установлены (нет данных)

Литература

- Ahmed F, Steinhoff MC, Rodriguez-Barradas MC, et al. Effect of HIV type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial. *J Infect Dis* 1996;173:83-90.
- Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2006 Sep 11;6:138.
- Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int J Infect Dis*, 2008;12:e77-83
- Barry PM, Zetola N, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA, Lucas GM. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. *AIDS*, 2006;20:437-44.
- Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-positive traveler. *Am J Med*, 2007;120:574-80.
- Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Snidack DH, Stephens DS, Rimland D. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med*, 2000;160:2633-8.
- Cardell K, Akerlind B, Sallberg M, Fryden A. Excellent response rate to a double dose of the combined hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to hepatitis B vaccine. *J Infect Dis*, 2008;198:299-304
- CDC; Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep*, 2002/51/RR-17:1-11.
- CDC. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2006 /55/RR-15:1-48.
- CDC. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2007;56:1080-4.
- CDC. Use of influenza A (H1N1), 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*, 2009 28;58:1-8.
- Cooper CL, Davis HL, Angel JB, et al. CPG 7909 adjuvant improves hepatitis B virus vaccine seroprotection in antiretroviral-treated HIV-infected adults. *AIDS*, 2005;19:1473-9.
- Cooper C, Angel J, Seguin I, Davis H, Cameron D. CPG 7909 adjuvant plus hepatitis B virus vaccination in HIV-infected adults achieves long-term seroprotection for up to 5 years. *Clin Infect Dis*, 2008;46:1310-4.
- Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Euro Surveill*, 2008;13.
- Falco V, Jordano Q, Cruz M, et al. Serologic response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: one year follow-up study. *Vaccine*, 2006;24:2567-74.
- Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the ACIP, 2009. *MMWR Recomm Rep*, 2009;58:1-52.
- Fisman D, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2002;35:1368-75.
- Fonquernie L, Meynard JL, Charrois A, et al. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with hiv. *Clin Infect Dis*, 2001;32: 97-9.
- Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a Стандартная доза to a double dose. *Vaccine*, 2005;23:2902-8.
- French N, Nakyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*, 2000;355:2106-11.
- Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis*, 2005;191:1435-41.
- Geretti AM; BHIVA Immunization Writing Committee, et al. BHIV guidelines for immunization of HIV-infected adults, 2008. *HIV Med*, 2008;9:795-848.
- Goujon C, Tohr M, Feuille V, Coulaud JP, Dupont B, San-Sonetti P. Good tolerance and efficacy of yellow fever vaccine among subjects carriers of HIV. 4th Int Conf Travel Med, Acapulco, 1995, Abstract 32.
- Grau I, Pallares R, Tubau F et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with hiv in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*, 2005;165:1533-40.
- Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992;267:1237-41.
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the NIH, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*, 2009;58:1-207.
- Kengsakul K, Sathirapongsasuti K, Punyagupta S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. *J Med Assoc Thai*, 2002;85:131-4.
- Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*, 2005;23:3256-3263.
- Kimberlin D, Whitley R. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med*, 2007;356:1338-43.
- Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Coté S, Boivin G. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis*, 2007, 45:234-40.
- Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS*, 2002;16:537-42
- Kurtzhals JA, Kjeldsen K, Heron I, Skinhoj P. Immunity against diphtheria and tetanus in hiv-infected Danish men born 1950-59. *APMIS* 1992;100:803-8.
- Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*, 2005;118:575-83.
- Lederman HM, Williams PL, Wu JW, et al. Incomplete immune reconstitution after initiation of HAART in hiv-infected patients with severe CD4+ cell depletion. *J Infect Dis*, 2003;188:1794-803.
- Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with AIDS. *Arch Int Med*, 2001;161:441-6.
- Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Holm A, Kayhty H, Klugman KP. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among African hiv-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2005;24:410-6.
- Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the NIH and CDC, 2009;58:1-166

- Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with HIV. *Bull World Health Organ*, 2003;81:61-70.
- Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, et al. Undetected plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*, 2005;41:1045-8.
- Palefsky J, Human papillomavirus infection in HIV-infected persons, *Top HIV Med*, 2007, 15:130-3.
- Perronne C, Lazanas M, Lepout C, et al. Varicella in patients infected with the HIV. *Arch Dermatol* 1990;126:1033-6.
- Receveur MC, Thiebaut R, Vedy S, et al. Yellow fever vaccination of hiv-infected patients: report of 2 cases. *Clin Infect Dis*, 2000;31:E7-8.
- Rivas P, Herrero MD, Puente S, Ramirez-Olivencia G, Soriano V. Immunizations in HIV-infected adults. *AIDS Rev*, 2007;9:173-87.
- Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S, et al. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study. *Clin Infect Dis*, 2008;46:1093-100.
- Rodriguez-Barradas MC, Groover JE, Lacke CE, et al. IgG antibody to pneumococcal capsular polysaccharide in hiv-infected subjects: persistence of antibody in responders, revaccination in nonresponders, and relationship of immunoglobulin allotype to response. *J Infect Dis* 1996;173:1347-53.
- Roukens AH, Visser LG, Kroon FP. A note of caution on yellow fever vaccination during maraviroc treatment: a hypothesis on a potential dangerous interaction. *AIDS*, 2009;23:542-3.
- Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. *Vaccine* 1999;18:825-31.
- Schuhwerk MA, Richens J, Zuckerman JN. HIV and travel. *Travel Med Infect Dis*, 2006;4:174-83.
- STIKO. Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbedarf bei Schutzimpfungen. *Epidemiologisches Bulletin*, 2004/6:33-52.
- STIKO. Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiologisches Bulletin*, 2005/39:353-64.
- STIKO. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand Juli, 2009. *Epidemiologisches Bulletin*, 2009/30:279-98.
- Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Sitprijia V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with hiv with low CD4+ T lymphocyte counts. *Clin Infect Dis*, 2001;33:E122-4.
- Tatteen P, Depatureaux AG, Chaplain JM, et al. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. *AIDS*, 2004;18:825-7.
- Teshale EH, Hanson D, Flannery B, et al. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States, 1998—2003. *Vaccine*, 2008 ;26:5830-4.
- Van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. *AIDS Rev*, 2009;11:157-64.
- Van der Wielen M, Van Damme P, Chlibek R, Smetana J, von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine*, 2006;24:5509-15.
- Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2009;48:659-66.
- Victor JC, Monto AS, Surdina TY et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med*, 2007, 357:1685-94
- Watera C, Nakiyingi J, Miiro G, et al. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS*, 2004;18:1210-3.
- Weiss PJ, Wallace MR, Oldfield EC 3rd, O'Brien J, Janoff EN. Response of recent human immunodeficiency virus seroconverters to the pneumococcal polysaccharide vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:1217-22.

29. Постконтактная профилактика (ПКП)

Торе Лоренцен

Пути передачи ВИЧ

Заражение ВИЧ возможно при контакте с кровью, спермой или влагалищным отделяемым ВИЧ-инфицированного человека. Однако для заражения недостаточно попадания содержащих ВИЧ биологических жидкостей (в частности, крови) на неповрежденную кожу.

Помимо вертикальной (перинатальной) передачи ВИЧ, заражение ВИЧ возможно, если содержащая вирус биологическая жидкость проникает в организм в результате:

- случайной травмы иглой или хирургическим инструментом;
- попадания на поврежденную кожу или слизистые;
- незащищенного полового контакта с ВИЧ-инфицированным партнером;
- использования общих игл и других приспособлений при введении наркотиков внутривенно;
- переливания зараженной ВИЧ крови и ее препаратов.

Риск заражения ВИЧ

Контагиозность ВИЧ невысока. Частота развития ВИЧ-инфекции после контакта, связанного с высоким риском заражения (см. выше), составляет от 1:1000 до 1:100. Для сравнения: вирус гепатита С заразнее в 10 раз, а вирус гепатита В — в 100 раз.

Вероятность заражения ВИЧ напрямую зависит от количества проникших в организм вирионов и, соответственно, от длительности контакта с зараженной биологической жидкостью. Теоретически, вероятность заражения при контакте с содержащей ВИЧ биологической жидкостью с высокой вирусной нагрузкой выше, чем при аналогичном контакте с биологической жидкостью пациента, у которого на фоне АРТ вирусная нагрузка ниже порога определения. Кроме того, быстрое удаление заразной биологической жидкости с поврежденной кожи или слизистой путем промывания и дезинфекции предположительно уменьшает риск заражения.

По оценкам, общий риск заражения ВИЧ при чрескожном контакте с инфицированной кровью составляет 0,3%. По ретроспективным данным были подсчитаны риски заражения при конкретных видах опасного контакта (см. таблицу 29.1).

Таблица 29.1. Расчетные величины индивидуального риска заражения после контакта с ВИЧ *

Вид контакта	Относительный риск
Глубокая укол иглой или порез	16 : 1
Травма инструментом, загрязненным свежей кровью	5 : 1
Травма иглой, извлеченной из кровеносного сосуда	5 : 1
Биологическая жидкость с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ	6 : 1
Контакт со слизистыми	1 : 10
Контакт с воспаленной поврежденной кожей	1 : 10

* Источник: Германско-австрийские рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, 2008 г.

В таблице 29.2 представлены сведения о предполагаемом риске заражения в результате других видов контакта с ВИЧ, а именно, незащищенных половых контактов. Эти оценки основаны на скудных данных, поэтому относиться к ним следует осторожно.

Таблица 29.2. Риск заражения ВИЧ при незащищенных половых контактах*

Вид контакта	Риск заражения при каждом контакте
Незащищенный пассивный анальный контакт с ВИЧ-инфицированным партнером	0,1–7,5%
Незащищенный пассивный анальный контакт с партнером с неизвестным ВИЧ-статусом	0,06–0,49%
Незащищенный активный анальный контакт с партнером с неизвестным ВИЧ-статусом	0,02–0,19%
Незащищенный пассивный вагинальный контакт	0,05–0,15 %
Незащищенный активный вагинальный контакт	0,03–5,6 %
Оральный контакт	Вероятность неизвестна, сообщалось о единичных случаях, связанных, прежде всего, с попаданием спермы в рот.

* Источники: Германско-австрийские рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, 2008 г.

При изучении первичной ВИЧ-инфекции оказалось, что распространение вируса по тканям-резервуарам происходит не сразу после попадания вируса в организм. На протяжении короткого периода времени распространение вируса можно предотвратить с помощью постконтактной профилактики.

Эксперименты на обезьянах показали, что в слизистых оболочках ВИЧ в первую очередь поражает местные клетки иммунной системы, например, клетки Лангерганса. Эти и подобные им клетки мигрируют в регионарные лимфатические узлы, в крови же ВИЧ обнаруживается только спустя несколько дней. С момента инфицирования клеток в месте проникновения вируса до попадания вируса в лимфатические узлы проходит примерно 24–48 часов (Spiga, 1996; Otten, 2000). Теоретически, применение мощных антиретровирусных препаратов в этот период способно предотвратить переход местной инфекции в системную.

Эффективность ПКП и ее недостатки

Первые сообщения об использовании зидовудина после травм иглой на рабочем месте появились в 1989 году. Анализ ретроспективных исследований «случай-контроль» показал, что профилактический прием даже одного антиретровирусного препарата после контакта уменьшает риск развития ВИЧ-инфекции примерно на 80% (Tokars, 1993). Теоретически комбинированная медикаментозная профилактика должна быть еще эффективнее.

К сожалению, были зарегистрированы случаи заражения ВИЧ несмотря на проведение ПКП. Таким образом, заражение ВИЧ не всегда удается предотвратить. Многие из описанных случаев неудачной ПКП были связаны с использованием только одного зидовудина, однако известны также случаи неэффективности комбинированных схем (Cordes, 2004).

Более того, при заражении ВИЧ от пациентов, получающих антиретровирусную терапию, могут передаваться резистентные штаммы ВИЧ. Однако, как решать эту проблему, пока неясно, поскольку исследование вируса на резистентность занимает несколько дней. Поэтому результаты тестов на резистентность приходят слишком поздно для того, чтобы можно было предотвратить распространение ВИЧ с помощью антиретровирусных препаратов, сохранивших активность против данного штамма вируса.

Показания к ПКП

Решение о начале постконтактной профилактики должно приниматься опытным специалистом по лечению ВИЧ-инфекции. Важно знать, подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции у возможного источника заражения, либо только предполагается. Если ВИЧ-статус неизвестен, его необходимо установить с помощью тестирования на ВИЧ, которое должно проводиться только с согласия пациента. Пациент может отказаться проходить тестирование на ВИЧ, и это его право, которое следует уважать. Если согласие пациента получено, тестирование на ВИЧ необходимо

провести безотлагательно. В такой ситуации поможет экспресс-тест на ВИЧ, однако впоследствии необходимо обязательно получить подтверждение результата экспресс-теста с помощью стандартного серологического исследования в лаборатории. Чем скорее будет начата профилактика, тем выше шанс предотвратить развитие ВИЧ-инфекции независимо от особенностей течения ВИЧ-инфекции у источника заражения.

При подтвержденной ВИЧ-инфекции у пациента—источника требуется принять во внимание текущий уровень вирусной нагрузки, стадию ВИЧ-инфекции, ранее применявшиеся и текущую схему АРТ. Желательно также получить результаты тестирований вируса на резистентность (Puro, 2003). У человека, подвергшегося риску заражения, необходимо узнать, какие меры первой помощи были приняты.

После выяснения ответов на эти вопросы человеку, который подвергся риску заражения ВИЧ, следует рассказать о возможных побочных эффектах и неблагоприятных последствиях медикаментозной ПКП. Необходимо подчеркнуть, что ни один из применяемых для ПКП лекарственных препаратов официально не одобрен для применения в связи с данным показанием. Помимо прочего, это имеет значение и для возмещения затрат на ПКП, особенно в случае ее проведения при риске заражения после полового контакта. Например, в Германии, хотя многие региональные и государственные программы медицинского страхования частично покрывают услуги по ПКП, препараты для ПКП нельзя выписать за счет страховой компании. Если риск заражения возник на рабочем месте, расходы на ПКП обычно покрываются в рамках установленного законодательством страхования несчастных случаев.

В таблице 29.3 приведен перечень ситуаций, в которых рекомендуется проведение ПКП. Здесь следует упомянуть заявление Швейцарской федеральной комиссии по вопросам ВИЧ/СПИДа (EKAf, Verpazza 2008), в котором утверждается, что при соблюдении некоторых условий (вирусная нагрузка ниже 50 копий/мл, прием АРТ в течение не менее 6 месяцев) ВИЧ-инфицированный практически не заразен (см. раздел 12 «Профилактика» главы 6). Это утверждение послужило поводом для жарких споров. Поэтому перечисленный в таблице 29.3 перечень ситуаций должен служить лишь ориентиром; в отдельных случаях при необходимости от них можно отступить.

Возможные осложнения ПКП

Осложнения ПКП в основном сводятся к побочным эффектам антиретровирусных препаратов. Чаще всего это желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота или диарея. Возможны также изменения показателей клинического анализа крови, активности трансаминаз или уровня креатинина. Кроме того, сообщалось о том, что даже короткий курс ИП способен спровоцировать повышение уровней триглицеридов и холестерина, а также инсулинорезистентность (Parkin, 2000).

Об отдаленных последствиях кратковременного приема антиретровирусных препаратов пока ничего не известно. Как бы то ни было, это вопрос второстепенный, поскольку основная задача ПКП — предотвратить хроническое и опасное для жизни заболевание. Следует отметить, что особой осторожности требует ПКП у беременных, поскольку данных о тератогенных свойствах антиретровирусных препаратов недостаточно.

Экстренные меры

Согласно действующим рекомендациям, экстренные меры после контакта с ВИЧ зависят от типа контакта. После травмы иглой или инструментом, загрязненным инфицированной ВИЧ биологической жидкостью, необходимо добиться выделения жидкости из раны, осторожно массируя окружающие ткани и выдавливая кровь из прилегающих кровеносных сосудов. Не нужно прилагать слишком большие усилия, чтобы не нанести дополнительную травму. Затем рану требуется промыть спиртовым раствором, либо раствором вирулицидного средства или антисептика в течение как минимум 10 минут. Если инфицированная кровь или другая биологическая жидкость попала на кожу, достаточно тщательно ее смыть, а затем широко обработать область загрязнения антисептиком. Глаза необходимо немедленно промыть 2,5% раствором по-

Таблица 29.3. Обзор рекомендаций по ПКП

Контакт на рабочем месте	
Чрескожная травма поллой иглой (загрязнение биологическим материалом с высокой вирусной нагрузкой: кровью, спинномозговой жидкостью, биопсийным материалом, материалом с культивированным вирусом)	Рекомендуется
Глубокая травма (например, порез) иглой с видимым загрязнением кровью	Рекомендуется
Травма иглой, использованной для внутривенной инъекции	Рекомендуется
Поверхностная травма (например, хирургической иглой) По требованию в виде исключения, когда у пациента-источника СПИД или высокая вирусная нагрузка	Возможна Рекомендуется
Попадание биологических жидкостей с высокой вирусной нагрузкой на слизистые или поврежденную кожу	Возможна
Чрескожный контакт с биологическими жидкостями (мочой, слюной и др.), но не с кровью	Не рекомендуется
Попадание крови (в том числе с высокой вирусной нагрузкой) на неповрежденную кожу	Не рекомендуется
Попадание биологических жидкостей, таких как моча или слюна, но не крови, на слизистые или кожу	Не рекомендуется
Контакт не на рабочем месте	
Переливание препаратов крови, содержащих (в том числе с высокой долей вероятности) ВИЧ	Рекомендуется
Незащищенный пассивный половой контакт с ВИЧ-инфицированным партнером	Рекомендуется*
Введение инъекционных наркотиков с использованием общих игл или других приспособлений	Рекомендуется
Незащищенный пассивный оральный половой контакт с эякуляцией с ВИЧ-инфицированным партнером	Возможна
Поцелуи и другие половые контакты без контакта слизистых со спермой или кровью	Не рекомендуется
Случайная травма иглой	Не рекомендуется

Источники: Рекомендации CDC по профилактике заражения ВИЧ на рабочем месте, 2005 г.; Британские рекомендации по постконтактной профилактике заражения ВИЧ половым путем, 2006 г.

* В Заявлении Швейцарской федеральной комиссии по вопросам ВИЧ/СПИДа (ЕКАФ), говорится, что риск заражения от ВИЧ-инфицированного при половом контакте практически отсутствует, если у него вирусная нагрузка <50 копий/л в течение последних 6 месяцев и нет ИППП (см. раздел 12 «Профилактика» главы 6). Эту информацию необходимо учитывать при рассмотрении вопроса о назначении ПКП после полового акта.



Рис. 29.1. Экстренные меры после контакта с ВИЧ (Источник: Германско-австрийские рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, 2008 г.)

видон-йода. Если его нет под рукой, можно промыть глаза водой. При попадании инфицированной биологической жидкости на слизистую рта рекомендуется тщательно несколько раз (по 10–15 секунд) прополоскать рот водой или, что предпочтительнее, спиртовым раствором.

При половых контактах заразные биологические жидкости попадают на слизистую прямой кишки и половых органов. Половой член следует вымыть водой с мылом. Слизистую половых органов необходимо промыть водой после мочеиспускания, которое позволяет удалить заразный материал из мочеиспускательного канала. Интенсивное промывание влагалища и прямой кишки не рекомендуется во избежание травмы слизистой.

Приняв экстренные меры, необходимо обратиться к специалисту по ВИЧ-инфекции и антиретровирусной терапии, чтобы с его помощью принять решение о необходимости медикаментозной ПКП.

Крайне важно — особенно после контакта с ВИЧ на рабочем месте — зарегистрировать обстоятельства контакта и тщательно оценить риск заражения. Необходимо также сделать четкую запись о том, что пациент был проинформирован о возможных неблагоприятных последствиях ПКП, и получить от пациента письменное информированное согласие на получение ПКП.

Начало ПКП

Наиболее важный фактор для начала ПКП — время. Вероятность предотвратить ВИЧ-инфекцию максимальна, если ПКП начата в первые 24 часа после контакта с ВИЧ. По истечении этого срока риск диссеминации вируса возрастает. Судя по всему, начинать ПКП через 72 часа после контакта и позже бессмысленно.

Начинать ПКП следует как можно раньше — предпочтительно в первые 2 часа после контакта.

В случаях, когда в этот промежуток времени получить консультацию специалиста по лечению ВИЧ-инфекции невозможно, лучше начать ПКП. Ее можно будет отменить в любой момент, если окажется, что в ней нет необходимости.

В современных рекомендациях в качестве основной схемы указывается комбинированная антиретровирусная ПКП в течение 4 недель. Желательно, чтобы в схему входили два НИОТ и один ИП (см. таблицу 29.4). ННИОТ (особенно невирапин) в профилактических целях использовать не следует по причине риска развития тяжелых побочных эффектов (лекарственное повреждение печени) (CDC 2001). Судя по имеющимся данным, эфавиренз столь тяжелых побочных эффектов не дает, однако его действие на ЦНС, особенно в первые недели приема, ограничивает возможности его использования в ПКП.

По возможности следует учитывать сведения о резистентности вируса к антиретровирусным препаратам у источника инфекции, но зачастую эти сведения отсутствуют. В связи с этим целесообразно использовать стандартные схемы ПКП с доказанной эффективностью. Рекомендуемые схемы медикаментозной ПКП приведены в таблице 29.4.

Таблица 29.4. Рекомендованные схемы антиретровирусной постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции*

НИОТ		ИП
1. TDF + FTC (Трувада®)	плюс	LPV/r (Калетра®)
или		или
2. AZT + 3TC (Комбивир®)		другой ИП (нелфинавир, индинавир, саквинавир**, фосампренавир**)
или		или
3. TDF + 3TC (Вирид®+Эпивир®)		эфавиренз (Суства® или Стокрин®)

* Источники:

Рекомендации CDC по профилактике заражения ВИЧ на рабочем месте, 2005 г.;

Британские рекомендации по постконтактной профилактике заражения ВИЧ половым путем, 2006 г.;

Германско-австрийские рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, 2008 г.

** Только усиленный ритонавиром (100 мг x 2 раза в сутки ритонавира (Норвира®))

Примечание: эфавиренз часто вызывает побочные эффекты со стороны ЦНС в первые несколько недель приема.

На заметку: все ИП рекомендуется усиливать ритонавиром, кроме нелфинавира.

С 2003 года для лечения ВИЧ-инфекции был одобрен ингибитор слияния энфувиртид (Т20, Фузеон®). Другие препараты, в том числе ингибиторы прикрепления и блокаторы корцептопов, еще на стадии клинических исследований. Эти новые препараты, препятствующие проникновению вируса в клетку, представляют большой интерес для ПКП, поскольку могут существенно повысить ее эффективность. Широкому применению энфувиртида препятствуют необходимость вводить его подкожно и высокая стоимость.

Кроме того, иногда на фоне приема энфувиртида сложно зарегистрировать сероконверсию, поскольку антитела к этому препарату способны перекрестно реагировать с gp41 и давать положительный результат при ИФА (ELISA) на ВИЧ.

ПКП во время беременности рекомендуется проводить только при наличии веских оснований, поскольку данные о тератогенных свойствах антиретровирусных препаратов крайне скудны. В любом случае, необходима консультация врача, имеющего опыт в лечении ВИЧ-инфекции у беременных.

При контакте с потенциально инфекционной биологической жидкостью можно заразиться не только ВИЧ, но и другими возбудителями инфекций. Соответственно, обследовать пострадавшего необходимо не только на ВИЧ, но и на вирусы гепатита В и гепатита С. Если у пациента нет достаточного поствакцинального иммунитета, после опасного контакта с вирусом гепатита В вводят иммуноглобулин против гепатита В и одновременно начинают вакцинацию.

Незащищенный половой акт опасен передачей других ИППП, в том числе сифилиса и гонореи. Обследование на ИППП рекомендуется провести через 2–4 недели после него.

Тактика проведения ПКП

После начала ПКП пациента нельзя отпускать без последующего консультирования. Человек, которому угрожает ВИЧ-инфекция, испытывает тяжелейшее психологическое потрясение и потому нуждается в психологической поддержке. В беседе с ним необходимо подчеркивать, что риск заражения невелик, и не нужно драматизировать сложившуюся ситуацию.

Побочные эффекты ПКП в основном сводятся к желудочно-кишечным нарушениям. Реже наблюдаются изменения показателей клинического анализа крови, активности печеночных ферментов или уровня креатинина. Лабораторные показатели оценивают через 14 суток от начала ПКП и через 4 недели — в конце курса антиретровирусной профилактики. Хотя ПКП проводится под строгим медицинским наблюдением, частота ее досрочного прекращения — по разным данным — составляет от 15 до 30% (Lancombe, 2006; Sonder, 2005 и 2007).

Тестирование на ВИЧ следует проводить в конце полного или досрочно прекращенного курса ПКП и затем через 6 недель, 3 и 6 месяцев после окончания приема препаратов. ПЦР на ВИЧ показана только при наличии веских оснований подозревать первичную ВИЧ-инфекцию.

Всем пациентам необходимо настоятельно рекомендовать придерживаться правил безопасного секса до тех пор, пока отсутствие у них ВИЧ-инфекции не будет достоверно подтверждено.

Литература

- Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis*. 2004 ; 39: 395-401. Epub 2004 Jul 16.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989 ; 38: 3-37.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures—worldwide, 1997-2000. *MMWR* 2001 ; 49: 1153-6.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005 ; 54: 1-24.
- Cordes C, Moll A, Kuecherer C, Marcus U. HIV transmission despite HIV post-exposure prophylaxis after non-occupational exposure. *AIDS* 2004;18:582-4
- Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary HIV type 1 infection. *N Engl J Med* 1991 ; 324: 961-4.
- Deutsche Aids Gesellschaft (DAIG). Konsensempfehlung zur Therapie der HIV-Infektion, last update by September 2008. <http://www.dagnet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien zur ART im Erwachsenenalter.pdf>
- German-Austrian Recommendations for Post-Exposure Prophylaxis against HIV infection. last update by January 2008. <http://www.dagnet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien zur postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion.pdf>
- Fisher M, Benn P, Evans B et al. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *Int J STD AIDS* 2006 ; 17: 81-92. http://www.bashh.org/guidelines/2006/pepse_0206.pdf
- Gounden YP, Moodley J: Exposure to HIV among healthcare workers in South Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 ; 69: 265-70.
- Lacombe K, Dagueneil-Nguyen A, Lebeau V, Fonquernie L, Girard PM, Meyohas MC. Determinants of adherence to non-occupational post HIV exposure prophylaxis. *AIDS* 2006;20:291-4.
- Limb S, Kawsar M, Forster GE. HIV post-exposure prophylaxis after sexual assault: the experience of a sexual assault service in London. *Int J STD AIDS* 2002 ; 13: 602-5.
- Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1993 ; 168: 825-35.
- Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational postexposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 47:494-9.
- Merchant RC, Mayer KH. Perspectives on new recommendations for nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. *JAMA* 2005 ; 293: 2407-9.
- Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001 ; 15: F11-F18.
- Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (HIV type 2). *J Virol* 2000 ; 74: 9771-5.
- Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El-Gadi S, Forster G, Pinching AJ. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Lancet* 2000 ; 355: 722-3.
- Puro V. Genotypic resistance tests for the management of postexposure prophylaxis. *Scand J Infect Dis Suppl*. 2003 ; 35 Suppl 106: 93-8.
- Puro V, Cicalini S, De Carli G et al. Towards a standard HIV post exposure prophylaxis for healthcare workers in Europe. *Euro Surveill*. 2004 ; 9.
- Sonder GJ, Regez RM, Brinkman K, et al. Prophylaxis and follow-up after possible exposure to HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus outside hospital: evaluation of policy 2000-3. *BMJ* 2005; 330:825-9.
- Sonder GJ, van den Hoek A, Regez RM, et al. Trends in HIV postexposure prophylaxis prescription and compliance after sexual exposure in Amsterdam, 2000-2004. *Sex Transm Dis* 2007; 34:288-93.
- Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996 ; 183: 215-25.
- Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann Intern Med* 1993 ; 118: 913-9.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008 ; 89 : 165-169
- Weinberg GA, Luque AE, Brown ST, Members of the steering committee, New York State Department of Health AIDS Institute. Nonoccupational HIV postexposure prophylaxis. *JAMA* 2005 ; 294: 1615; author reply 1615-6.

30. Первичное обследование ВИЧ-инфицированного

Свен Филипп Арьес, Бернард Шааф

Сбор первичного анамнеза

Проводится за несколько посещений, следующих друг за другом через короткие промежутки времени.

О чем пациент должен узнать во время первого посещения врача

- Как вирус вызывает болезнь (в общих чертах).
- Различие между ВИЧ-инфекцией и СПИДом.
- Значение лабораторных показателей: количества лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки.
- Как могут заразиться другие люди и как можно предупредить передачу инфекции с достаточной степенью надежности.
- О том, что необходимо остерегаться других инфекций, передающихся половым путем, поскольку они отягощают течение ВИЧ-инфекции.
- О том, что, по крайней мере теоретически, существует риск заражения другим, более патогенным или устойчивым штаммом ВИЧ (суперинфекция).
- Как проходит лечение ВИЧ-инфекции и насколько успешным оно может быть.
- Правильное сбалансированное питание и регулярные физические упражнения помогают улучшить прогноз.
- Курение повышает риск ряда осложнений.
- Где можно получить дополнительную информацию.
- Группы взаимопомощи и учреждения, оказывающие поддержку ВИЧ-инфицированным в данном районе (НПО, общественные организации).
- Какие исследования необходимы в дальнейшем и как они помогут в лечении ВИЧ-инфекции.

Что врач должен выяснить в ходе беседы

Факторы риска

- Когда, где и почему было проведено тестирование на ВИЧ, давшее положительный результат? Был ли до этого когда-нибудь получен отрицательный результат тестирования? Какие факторы риска имеются у пациента в настоящее время? Знание факторов риска помогает предвидеть возможные трудности в дальнейшем лечении. Если у пациента факторы риска не выявлены, результат теста можно считать сомнительным до тех пор, пока он не будет подтвержден результатами дополнительных исследований (см. ниже «Лабораторное обследование»).
- Куда пациент выезжал в последние годы? Это важно выяснить, поскольку в определенных районах распространены возбудители инфекций, опасных для лиц с иммунодефицитом. Например, если человек длительное время жил в Голливуде, он может с достаточной долей вероятности заболеть гистоплазмозом (в Европе эта инфекция встречается очень редко).
- Какие психоактивные вещества употребляет пациент? Злоупотребление алкоголем не только оказывает токсическое действие на печень, но также ухудшает степень соблюдения режима лечения из-за утраты самоконтроля. У курильщиков повышен риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне липодистрофии, побочного эффекта антиретровирусных препаратов.
- Семейный анамнез сахарного диабета.
- Контакты с больными туберкулезом.

Сопутствующие заболевания

- Перенесенные и сопутствующие заболевания.
- Диагностированные ранее инфекции (в том числе передающиеся половым путем, в частности, сифилис и гепатиты В и С), и какое лечение проводилось.
- Лекарственные средства, которые регулярно или время от времени принимает пациент.

Социальный анамнез

- В какой социальной среде находится пациент? Кто он по профессии, каковы его профессиональные обязанности? Каковы его цели в жизни? Кому известно о ВИЧ-инфекции у него? Кто позаботится о нем, когда состояние здоровья ухудшится? С кем он обсуждает свои проблемы? Есть ли среди его друзей ВИЧ-инфицированные? Хотел бы пациент получать поддержку от социальных работников или участвовать в группах взаимопомощи?

Лабораторные исследования

- Результат серологического теста на ВИЧ следует подтвердить в лаборатории. Результат иммуноблоттинга (Вестерн блота) считается положительным только в случае, если одновременно выявляются антитела к gp41+gp120/160 или p24+gp120/160. Перекрестно реагирующие антитела, например, появляющиеся при коллагенозах, лимфоме или после недавней вакцинации, могут дать ложноположительный результат, однако с появлением современных тест-систем ложноположительные результаты стали редкостью.
- Полный клинический анализ крови: 30–40% ВИЧ-инфицированных страдают анемией, нейтропенией или тромбоцитопенией. Анализ крови следует повторять не реже, чем раз в 3–6 месяцев, в том числе у лиц с бессимптомной ВИЧ-инфекцией.
- Количество лимфоцитов CD4 и отношение CD4/CD8 сразу и каждые 3–4 месяца в дальнейшем. Учитывать колебания (показатель зависит от времени суток — наиболее низкий в середине дня, наиболее высокий вечером; показатель процентного содержания меньше подвержен колебаниям; при сопутствующей инфекции, вызванной Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа, количество лимфоцитов выше несмотря на существующий иммунодефицит).
- Уровень РНК ВИЧ в плазме крови (вирусная нагрузка); при вирусной нагрузке >1000 копий/мл определить резистентные свойства вируса.
- Электролиты, креатинин, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, липаза.
- Определение глюкозы крови для оценки риска метаболических побочных эффектов антиретровирусной терапии.
- Исходные показатели липидограммы для оценки метаболических побочных эффектов антиретровирусной терапии.
- Анализ мочи (протеинурия — частый симптом ВИЧ-ассоциированной нефропатии).
- Серологические исследования на гепатиты: на гепатиты А и В — для определения показаний к вакцинации; на гепатит В — для выбора схемы антиретровирусной терапии, включающей препараты с активностью против ВГВ; на гепатит С — для решения вопроса о начале лечения гепатита до начала АРТ или одновременно с АРТ.
- Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации на *T. pallidum* и тест с кардиолипидным антигеном в случае положительного результата.
- Серологическое исследование на IgG к токсоплазме. Если результат отрицательный, это имеет важное значение для дифференциальной диагностики; если при этом количество лимфоцитов CD4 < 150 мкл⁻¹ — необходима профилактика инфекции (не есть сырого мяса). Если результат положительный, при необходимости назначают медикаментозную профилактику.
- Серологическое исследование на IgG к цитомегаловирусу. Если результат отрицательный, это имеет важное значение для дифференциальной диагностики и профилактики заражения (защищенный секс). В случае тяжелой анемии, переливать кровь можно только взятую от донора, серонегативного к ЦМВ. Если результат положительный, при необходимости назначают медикаментозную профилактику.

- Серологическое исследование на IgG к вирусу varicella-zoster. Если результат отрицательный, возможна вакцинация: хотя живые аттенуированные (ослабленные) вакцины при ВИЧ-инфекции противопоказаны, при количестве лимфоцитов CD4 > 400 мкл⁻¹ вакцинация, возможно, безопасна и обеспечивает защитный иммунитет.
- Генотипирование на HLA *B5701 обязательно перед началом приема абакавира.

Врачебные осмотры, инструментальные методы обследования

- Врачебный осмотр, включая полное неврологическое обследование (в том числе оценку вибрационной чувствительности и краткую оценку психического статуса).
- Если пациент раньше не болел туберкулезом и у него раньше не выявлялось положительных результатов туберкулиновых проб или тестов с высвобождением гамма-интерферона из Т-лимфоцитов, проводится проба Манту с внутрикожным введением 10 МЕ очищенного туберкулина (о положительном результате свидетельствует диаметр папулы более 5 мм) или один из новых тестов с высвобождением гамма-интерферона из Т-лимфоцитов (ELISpot или Quantiferon), более специфичных и чувствительных, чем кожные пробы.
- Рентгенография грудной клетки. Не во всех руководствах рекомендуется к проведению всем пациентам; возможно, ее целесообразно проводить только пациентам с положительной пробой Манту или положительными результатами тестов с высвобождением гамма-интерферона из Т-лимфоцитов, или при наличии клинических симптомов заболеваний органов грудной клетки.
- УЗИ брюшной полости. Безвредное информативное исследование на начальном этапе обследования, но в стандартных рекомендациях оно не упоминается.
- ЭКГ и исследование функции внешнего дыхания. Простые исследования для исключения заболеваний сердца и легких.
- У женщин — цитологическое исследование мазка с шейки матки при первом обследовании и затем каждые 6 месяцев; при отсутствии патологических изменений повторять ежегодно. Очень важно, поскольку у ВИЧ-инфицированных женщин риск рака шейки матки повышен примерно в 1,7 раза.
- У мужчин, вступающих в половые контакты с мужчинами — цитологическое исследование мазка из прямой кишки каждые 3 года (риск анального рака повышен примерно в 80 раз).
- При низком количестве лимфоцитов CD4 (особенно <200 мкл⁻¹) проводится осмотр глазного дна (консультация офтальмолога) для исключения активного цитомегаловирусного ретинита или рубцевания. Осмотр глазного дна рекомендуется проводить и при хорошем иммунном статусе (сделать фотографию глазного дна для оценки дальнейших изменений).
- Консультация по питанию, при необходимости лечение истощения.
- Проверка необходимости проведения очередных вакцинаций (см. главу 28 «Вакцинации при ВИЧ-инфекции»).
- Определение показаний к профилактике оппортунистических инфекций.
- Определение показаний к антиретровирусной терапии.

ЧАСТЬ 6
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

31. Описания лекарственных препаратов

Кристиан Хоффман

ЗТС (Ламивудин)

Компания -производитель: GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: применяется в качестве компонента комбинированной АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее как получавших, так и не получавших АРТ.

Ламивудин входит в состав следующих лекарственных форм:

- Эпивир®: таблетки, содержащие 150 или 300 мг ламивудина.
- Эпивир®: раствор для приема внутрь с концентрацией ламивудина 10 мг/мл.
- Комбивир®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина.
- Тризивир®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 150 мг ламивудина, 300 мг зидовудина и 300 мг абакавира.
- Кивекса®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг ламивудина и 600 мг абакавира.
- Зеффикс®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 100 мг ламивудина. Внимание! Только для лечения моноинфекции вирусом гепатита В, не использовать у ВИЧ-инфицированных (доза достаточна для лечения гепатита В, но слишком низкая для ВИЧ-инфекции).
- Зеффикс®: раствор для приема внутрь с концентрацией ламивудина 5 мг/мл. Только для лечения моноинфекции вирусом гепатита В, не использовать у ВИЧ-инфицированных (доза достаточна для лечения гепатита В, но слишком низкая для ВИЧ-инфекции).

Доза: 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг два раза в сутки. Детям ламивудин назначают в дозе 4 мг/кг, максимальная доза 150 мг 2 раза в сутки. При снижении клиренса креатинина креатинина необходима коррекция (снижение) дозы препарата. Пациентам с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин, рекомендуется назначать ламивудин в дозе 150 мг 1 раз в сутки. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин следует назначать ламивудин только в форме раствора для приема внутрь.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза	Поддерживающая доза
>50	150 мг (15 мл)	150 мг (15 мл) 1 р/сут
30–49	150 мг (15 мл)	150 мг (15 мл) 1 р/сут
15–29	150 мг (15 мл)	100 мг (10 мл) 1 р/сут
5–14	150 мг (15 мл)	50 мг (5 мл) 1 р/сут
<5	50 мг (5 мл)	25 мг (2,5 мл) 1 р/сут

Побочные эффекты: возникают редко. Возможны слабость, тошнота, рвота, диарея, головная боль, бессонница и миалгии, однако обычно они вызваны другими препаратами, входящими в состав комбинированных лекарственных форм (см. зидовудин и абакавир). В редких случаях развиваются периферическая полинейропатия, панкреатит, анемия и лактацидоз.

Дополнительная информация: благодаря хорошей переносимости, ламивудин остается одним из самых часто назначаемых НИОТ. Он был зарегистрирован в августе 1996 года, с тех пор прошло уже 14 лет. Ламивудин выпускается в лекарственных формах с разными дозировками и входит в состав нескольких комбинированных препаратов. Резистентность вируса к ламивудину возникает быстро, однако мутации резистентности к ламивудину повышают чувствительность вируса к зидовудину и снижают его жизнеспособность. Ламивудин также обладает активностью против вируса гепатита В. (Внимание! На фоне монотерапии ламивудином может быстро воз-

никнуть резистентность вируса. Кроме того, существует риск обострения гепатита В после прекращения приема ламивудина). Доза ламивудина, достаточная для лечения гепатита В, меньше дозы, одобренной для лечения ВИЧ-инфекции, и не должна применяться у ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующим гепатитом В.

Подробную информацию см. на стр. 88

Абакавир (АВС)

Компания-производитель: GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: применяется в качестве компонента комбинированной АРТ для лечения ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее как получавших, так и не получавших АРТ.

- Абакавир входит в состав следующих лекарственных форм:
- Зиаген®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг абакавира.
- Зиаген®: раствор для приема внутрь, содержащий абакавир в концентрации 20 мг/мл.
- Кивекса®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 600 мг абакавира и 300 мг ламивудина.
- Тризивир®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг абакавира, 150 мг ламивудина и 300 мг зидовудина.

Доза: 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг один раз в сутки, независимо от приема пищи. Хотя абакавир большей частью метаболизируется в печени, его не следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <20 мл).

Побочные эффекты: абакавир вызывает реакцию гиперчувствительности (РГЧ) у 3-8% пациентов. Обычно она развивается в первые 6 недель от начала лечения. Характерны зуд и сыпь, но их может не быть. Иногда РГЧ проявляется только лихорадкой и медленно нарастающим общим недомоганием. Могут появляться расстройства ЖКТ (тошнота, понос, боль в животе) и слабость, однако эти симптомы необязательно связаны с РГЧ. Повышение активности печеночных ферментов, бессонница, головокружение (дурнота), ощущение нехватки воздуха (одышка), боль в горле и кашель отмечаются редко. Перед началом терапии абакавиром настоятельно рекомендуется выполнять анализ на наличие аллеля HLA-B*5701. Анализ на HLA существенно снижает риск развития РГЧ, но не устраняет его полностью. Попытка продолжения приема абакавира пациентом, у которого предполагается РГЧ на абакавир, может закончиться его смертью. Кроме того, нельзя возобновлять абакавир после перерыва в его приеме, если нет уверенности в том, что у пациента раньше не было симптомов РГЧ на абакавир.

Недавно в когортных исследованиях было выявлено повышение риска инфаркта миокарда у пациентов, получающих или недавно получавших абакавир. Механизм этого явления не установлен.

Дополнительная информация: абакавир представляет собой НИОТ (аналог гуанозина), хорошо проникающий в ЦНС. Как правило, он хорошо переносится и мало токсичен для митохондрий. Основная проблема — риск развития реакции гиперчувствительности — решается с помощью HLA-типирования перед началом приема абакавира. Принимая во внимание последние данные о повышении риска инфаркта миокарда, некоторые специалисты считают разумным воздерживаться от назначения абакавира пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при наличии другой подходящей схемы АРТ.

Подробную информацию см. на стр. 85

Ацикловир

Компания-производитель и торговое название: выпускается несколькими компаниями, поэтому у него много разных торговых названий, например, Ациклобета[®], Ацикlostад[®], Ацикловир[®], Зовиракс[®].

Показания к применению: лечение опоясывающего лишая, а также профилактика тяжелых герпетических инфекций (вызванных вирусом простого герпеса) у взрослых ВИЧ-инфицированных с иммунодефицитом.

Доза: при дерматомных высыпаниях опоясывающего лишая — 800 мг внутрь пять раз в сутки в течение недели. При диссеминированном и осложненном опоясывающем лишае — 10 мг/кг в/в 3 раза в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью назначают меньшие дозы ацикловира: при клиренсе креатинина 25–10 мл/мин — 800 мг три раза в сутки, а при клиренсе креатинина <10 мл/мин — 800 мг два раза в сутки.

При герпесе половых органов препарат назначают в дозе 400 мг пять раз в сутки; при тяжелом течении (с образованием язв на половых органах) требуется внутривенное введение препарата в дозе 5–10 мг/кг три раза в сутки. При герпетическом энцефалите и эзофагите доза составляет 10 мг/кг в/в три раза в сутки.

Побочные эффекты: редко. Головная боль, тошнота, повышение уровня креатинина. При внутривенном введении возможен флебит.

Дополнительная информация: препарат одобрен для лечения герпетических инфекций, вызываемых вирусами простого герпеса и varicella-zoster. Стоимость дженериков иногда существенно ниже стоимости оригинального препарата, Зовиракса[®]. Начинать лечение простого герпеса следует, по возможности, в первые 24 часа от появления симптомов, а лечение инфекций, вызванных вирусом varicella-zoster — в течение первых четырех суток. Важно обеспечить достаточный прием жидкости.

Агенераза[®] — см. Ампренавир

Амбизом[®] — см. Амфотерицин В

Амфотерицин В

Компания-производитель: Bristol-Myers Squibb (Амфотерицин В[®]), Gilead (Амбизом[®]), Dermapharm (Амфо-Моронал[®]).

Показания к применению и торговое название: разные. Амфотерицин В[®] применяется для лечения грибковых поражений внутренних органов и генерализованных микозов, главным образом кандидоза, аспергиллеза, криптококкоза и гистоплазмоза. Применение Амбизома[®] (стоимость которого превышает стоимость Амфотерицина В[®] более чем в два раза) показано только в случаях, когда есть противопоказания к применению обычного амфотерицина В[®] (нарушение функции почек или непереносимость). В число показаний также входит висцеральный лейшманиоз. Суспензия для приема внутрь и таблетки применяются только для лечения кандидозного поражения полости рта. Амфотерицин входит в состав следующих лекарственных форм:

- Амфотерицин В[®]: флакон, содержащий 50 мг порошка (для в/в введения).
- Амбизом[®]: флакон, содержащий 50 мг лиофилизированного порошка для инъекций.
- Амфо-Моронал[®]: суспензия для приема внутрь, 100 мг/мл.
- Амфо-Моронал[®]: леденцы, 10 мг.

Суточная доза: лечение Амфотерицином В[®] всегда начинают с введения пробной дозы препарата (см. ниже). При аспергиллезе препарат назначают в дозе 1,0–1,5 мг/кг, при других микозах, как правило, достаточно меньшей дозы — 0,5–1 мг/кг. Максимальная доза составляет 1,5 мг/кг. В случае передозировки может произойти остановка сердца и дыхания. Дозы Амбизома[®]: начальная доза 1 мг/кг 1 раз в сутки, при необходимости дозу постепенно увеличивают до 3 мг/кг.

Побочные эффекты: нефротоксичность, гипокалиемия и расстройства ЖКТ. Частые: лихорадка, озноб, артериальная гипотензия через 10-20 мин после начала инфузии. Тромбофлебит (для введения нелипосомального амфотерицина В обязательна катетеризация центральной вены). Побочные эффекты Амбизома® в целом менее выражены.

Дополнительная информация: ежедневно определять уровни электролитов, креатинина, азота мочевины крови, АЛТ, показателей клинического анализа крови. Катетеризация центральной вены обязательна, поскольку из-за гипокалиемии обычно требуется введение препаратов калия. Уровень калия необходимо поддерживать в пределах нормы. Не следует назначать амфотерицин одновременно с другими нефротоксичными препаратами.

Обязательна предварительная гидратация — введение 1000 мл 0,9% NaCl. Начинать лечение всегда следует с введения пробной дозы препарата: 5 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 30–60 мин под тщательным контролем АД и пульса в течение часа. Если пробная доза переносится хорошо, в тот же день можно ввести половину планируемой поддерживающей дозы. При появлении лихорадки или озноба (бывают очень тяжелыми) ввести 50 мг петидина (Долантина®) в/в и одну ампулу клемастина (Тавегила®); можно повторить через 30 минут; глюкокортикостероиды назначать только при сохранении жалоб (преднизолон в дозе 1 мг/кг).

При тяжелых побочных эффектах перейти на Амбизом®, который, вероятно, не превосходит обычный амфотерицин В по эффективности, но значительно лучше переносится и менее нефротоксичен (не требуется введение пробной дозы, предварительной гидратации солевыми растворами, катетеризации центральной вены). Нельзя смешивать раствор амфотерицина В с другими препаратами; раствор амфотерицина В обязательно защищать от света. Вводить медленно; чем дольше инфузия (>3 часов), тем лучше переносимость. Для разведения препарата всегда использовать 5% раствор глюкозы.

Ампренавир (Агенераза®), заменен фосампренавиром в 2008 году. См. ниже.

Атазанавир

Компания-производитель: Bristol-Myers Squibb.

Показания к применению и торговое название: атазанавир применяется в качестве компонента комбинированной АРТ для лечения ВИЧ-инфекции. С 2008 года он используется для лечения пациентов как ранее получавших, так и не получавших АРТ.

Атазанавир входит в состав следующих лекарственных форм:

- Реатаз®: капсулы, содержащие 150, 200 или 300 мг атазанавира.

Доза: 300 мг атазанавира + 100 мг ритонавира 1 раз в сутки. При непереносимости ритонавира атазанавир назначают в дозе 400 мг один раз в сутки без усилителя (в такой ситуации не следует комбинировать атазанавир с тенофовиром). Если атазанавир назначается в комбинации с эфавирензом (даже с усилением ритонавиром), следует увеличить его дозу до 400 мг. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая); принимать во время еды.

Побочные эффекты: очень часто развивается гипербилирубинемия (до 50% пациентов), которая может сопровождаться желтухой; реже повышаются уровни активности трансаминаз. Диарея, тошнота, рвота, головная боль, бессонница и боль в животе также возникают достаточно редко. По сравнению с другими ИП атазанавир меньше влияет на липидный обмен. Роль препарата в развитии липодистрофии не установлена. Зарегистрированы редкие случаи нефролитиаза.

Лекарственные взаимодействия, предостережения. Не комбинировать с индинавиром. С осторожностью назначать пациентам с нарушением функции печени. Атазанавир противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (функциональных классов В и С по шкале Чайлда-Пью).

С осторожностью назначать вместе с ингибиторами протонной помпы (ИПП) и антацидами.

Атазанавир нельзя назначать одновременно с цизапридом, мидазоламом, триазоламом, симвастатином, ловастатином, алкалоидами спорыньи, блокаторами кальциевых каналов. Угро-

жающие жизни последствия лекарственных взаимодействий возможны при одновременном назначении с амиодароном, лидокаином (при его системном введении), трициклическими антидепрессантами и хинидином (следить за сывороточными концентрациями). Усиленный ритонавиром атазанавир не следует назначать одновременно с кларитромицином.

Не следует назначать атазанавир с рифампином (сывороточные концентрации атазанавира снижаются на 90%). Дозу рифабутина следует уменьшить на 75% (вместо стандартной дозы 300 мг один раз в сутки назначать рифабутин по 150 мг через день или три раза в неделю).

Дополнительная информация: ИП с хорошей переносимостью, не влияющий на липидный обмен. Можно принимать один раз в сутки. Нуждается в усилении ритонавиром. Наиболее важный побочный эффект — гипербилирубинемия, которая часто проявляется желтухой. Препарат вступает в значимые лекарственные взаимодействия, прежде всего с ингибиторами протонной помпы и антацидами, но также с тенофовиrom, эфавирензом и диданозином.

Подробную информацию см. на стр. 106

Атоваквон

Компания-производитель: GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: острофазовое лечение пневмоцистной пневмонии легкой и умеренной степени тяжести в случаях гиперчувствительности к котримоксазолу; в комбинации с прогуанилом применяется для лечения и профилактики малярии. Может использоваться как резервный препарат для профилактики пневмоцистной пневмонии и для острофазового лечения токсоплазмоза головного мозга, однако эти показания отсутствуют в инструкции по применению.

Атоваквон входит в состав следующих лекарственных форм:

- Веллвон®: суспензия для приема внутрь с концентрацией атоваквона 750 мг/5 мл.
- Маларон®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 250 мг атоваквона и 100 мг прогуанила.

Доза: для лечения острой пневмоцистной пневмонии (или токсоплазмоза): 750–1500 мг два раза в сутки (т. е. 1–2 мерных ложки (5 мл) два раза в сутки) в течение 21 дня. Для профилактики назначают 750 мг два раза в сутки (т. е. 1 мерная ложка (5 мл) два раза в сутки) или 1500 мг один раз в сутки.

Побочные эффекты: желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота, диарея — появляются у многих пациентов, но обычно бывают легкими, так же как и сыпь, которая возникает примерно в 20% случаев. Реже отмечаются головная боль, бессонница. Повышение активности печеночных ферментов, сывороточной амилазы. Анемия, лейкопения (редко).

Дополнительная информация: атоваквон следует принимать во время еды, лучше с жирной пищей, так как при этом улучшается всасывание. Рифампин и, возможно, рифабутин снижают сывороточные концентрации атоваквона приблизительно на 50%. Флуконазол, возможно, повышает уровни атоваквона.

В настоящее время применяется редко. Атоваквон существенно дороже других препаратов, используемых для профилактики пневмоцистной пневмонии.

Атрипла®

Компания-производитель: выпускается совместно компаниями Gilead, Bristol-Myers Squibb и MSD.

Показания к применению и торговое название: для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. Необходимо отметить, что в Европе более строгие ограничения к применению Атриплы®, чем в США. ЕМЕА (Европейское агентство по оценке качества медицинской продукции) одобрило применение Атриплы® только у пациентов, у которых в течение не менее трех месяцев сохраняется снижение вирусной нагрузки до уровня ниже 50 копий/мл на фоне приема текущей схемы АРТ.

Кроме того, Атриплу® не следует назначать пациентам, у которых в анамнезе была вирусологическая неэффективность схем АРТ, включавших какой-либо препарат, входящий в состав Атриплы®, или установлена резистентность вируса к любому из компонентов Атриплы®.

- Атрипла®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 600 мг эфавиренза, 200 мг эмтрицитабина и 300 (245) мг тенофовира.

Доза: одна таблетка вечером, проглатывать целиком, натощак.

Дополнительная информация: первый препарат, содержащий полноценную схему АРТ в одной таблетке для приема один раз в сутки; удобен для приема. В Европе есть дополнительные ограничения по назначению этого препарата (см. выше). Информацию о побочных эффектах см. в описаниях тенофовира (следить за показателями функции почек), эфавиренза (побочные эффекты со стороны ЦНС) и эмтрицитабина.

Азитромицин

Компания-производитель и торговое название: выпускается несколькими компаниями, поэтому у него много разных торговых названий, например, Азитромицин®, Зитромакс®, Ултреон®.

Показания к применению: лечение и профилактика МАК-инфекции (вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*). Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, средние отиты. Неосложненная гонорея, неосложненные инфекции половых путей, вызванные *Chlamydia trachomatis*, мягкий шанкр. Азитромицин входит в состав следующих лекарственных форм:

- Ултреон®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 600 мг азитромицина.
- Зитромакс®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 250 мг или 500 мг азитромицина.
- Зитромакс®: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь с концентрацией азитромицина 200 мг в 5 мл.

Доза: первичная профилактика диссеминированной инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*: 1200 мг азитромицина 1 раз в неделю (2 таблетки Ултреона® по 600 мг в неделю). Лечение инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*: 1 таблетка Ултреона® 600 мг 1 раз в сутки, обязательно в сочетании с этамбутолом и рифабутином.

Инфекции дыхательных путей: 500 мг один раз в сутки в течение трех дней.

Неосложненная гонорея, неосложненный хламидиоз половых органов или мягкий шанкр: 1000 мг азитромицина однократно.

Побочные эффекты: чаще всего — желудочно-кишечные расстройства: схваткообразная боль в животе, тошнота, рвота, диарея. Редко — повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха. Обратимая ототоксичность при приеме высоких доз. Изредка нарушения вкуса, изменение цвета языка. Аллергические реакции.

Дополнительная информация: у этого антибиотика из группы макролидов длительный период полувыведения. Он хорошо проникает в ткани. У пациентов с инфекциями половых путей достаточен прием одной дозы препарата. При инфекциях дыхательных путей азитромицин назначают в течение 3–5 дней. ВИЧ-инфицированным азитромицин часто назначают для (постоянной) профилактики или лечения инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare*.

AZT (зидовудин)

Компания-производитель: GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: применяется в качестве компонента комбинированной АРТ для лечения ВИЧ-инфекции как у ранее получавших, так и у не получавших АРТ пациентов. Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку. Зидовудин входит в состав следующих лекарственных форм:

- Ретровир®: капсулы в твердой желатиновой оболочке, содержащие 100 мг или 250 мг зидовудина.
- Ретровир®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг зидовудина.

- Ретровир®: раствор для приема внутрь, содержащий зидовудин в концентрации 100 мг в 10 мл.
- Ретровир®: концентрированный раствор для в/в введения, содержащий зидовудин в концентрации 10 мг в 1 мл (5 флаконов для инъекций по 200 мг).
- Комбивир®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг зидовудина и 300 мг ламивудина.
- Тризивир®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина и 300 мг абакавира.

Доза: 250 мг два раза в сутки (в составе Комбивира® и Тризивира® — 300 мг 2 раза в сутки). Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <20 мл/мин, гемодиализ) назначают 300 мг в сутки. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью назначают зидовудин в дозе 100 мг три раза в сутки.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, неприятные ощущения в животе, головная боль, миалгия, головокружение. Макроцитарная анемия (средний объем эритроцита (MCV) почти всегда повышен), редко — нейтропения. Возможно повышение активности ЛДГ, КФК и трансаминаз. В редких случаях — лактацидоз.

Лекарственные взаимодействия, предостережения. Не назначать вместе со ставудином! Повышается токсическое действие на костный мозг при одновременном применении с другими препаратами, угнетающими кроветворение, особенно с ганцикловиром, а также с котримоксазолом, дапсоном, пириметамином, интерфероном, сульфадиазином, амфотерицином В, рибавирином и различными противоопухолевыми препаратами. Рибавирин снижает противовирусную активность зидовудина *in vitro* (не следует назначать одновременно).

В первое время ежемесячно выполняют клинический анализ крови, определяют активность трансаминаз, КФК и уровень билирубина. Желудочно-кишечные расстройства лечат симптоматически; обычно они проходят через несколько недель. Анемия может развиться даже спустя несколько месяцев от начала лечения.

Зидовудин — обязательный компонент схем профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

Дополнительная информация: первый НИОТ (аналог тимидина), появившийся на рынке. Этот самый старый антиретровирусный препарат (зарегистрирован в 1987 году). Продолжает входить в некоторые схемы АРТ. Однако вследствие множественных токсических эффектов (угнетение кроветворения, токсическое действие на митохондрии) сейчас зидовудин применяется намного реже, чем раньше. Продолжает играть важную роль в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку. Обширный опыт применения, полные данные, хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер. Ожидается выпуск генерических препаратов.

Подробную информацию см. на стр.: 86

Целикс® — см. Доксорубин, липосомальный.

Цидофовир

Компания-производитель: Gilead.

Показания к применению и торговое название: Цитомегаловирусный ретинит у ВИЧ-инфицированных с нормальной функцией почек; в основном применяется при наличии устойчивости или противопоказаний к ганцикловиру или фоскарнету. Применяется для лечения прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, однако эффективность не доказана.

Цидофовир входит в состав следующих лекарственных форм:

- Вистид®: флаконы для инъекций, 375 мг в 5мл (= 75 мг/мл).

Доза: начальная доза 5 мг/кг в/в 1 раз в неделю (фаза индукции), с 21-го дня переходят на поддерживающую терапию — 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели. Необходим подробный план лечения (см. ниже).

Побочные эффекты: почечная недостаточность, которая может развиться даже после введения одной дозы цидофовира. Реже — нейтропения, одышка, алопеция, снижение внутриглазного давления, иридоциклит, увеит.

Лихорадка, озноб, головная боль, сыпь, тошнота и рвота обычно обусловлены пробенецидом и проходят в течение 12 часов. Уменьшить симптомы помогают прием препарата во время еды, прием жаропонижающих и противорвотных.

Предупреждения: Перед каждым введением цидофовира следует проверять функцию почек (сывороточный креатинин, электролиты, протеинурия). Если уровень креатинина в сыворотке крови повысился более чем на 0,3 мг/дл, необходимо снизить дозу до 3 мг/кг. Если уровень креатинина в сыворотке крови повысился более чем на 0,5 мг/дл по сравнению с исходным, цидофовир отменяют. Цидофовир абсолютно противопоказан при сывороточном уровне креатинина > 1,5 мг/дл, клиренсе креатинина <55 мл/мин или протеинурии >100 мг/дл. Необходимо обеспечивать адекватную гидратацию (с помощью введения солевых растворов).

При нормальной функции почек цидофовир следует назначать по следующей схеме:

За 3 часа до введения цидофовира	2 г пробенецида (4 таблетки по 500 мг), возможна премедикация с помощью 20 капель новаминсульфона и 50 мг преднизолона
За 3–1 часа до введения цидофовира	1000 2000 мл 0,9% раствора NaCl
В течение 2 часов	Цидофовир в 500 мл 0,9% раствора NaCl в течение 1–2 ч. В это же время ввести 1000 мл 0,9 % раствора NaCl.
Через 4 часа от начала инфузии цидофовира	1 г пробенецида (2 таблетки по 500 мг), возможна премедикация с помощью 20 капель новаминсульфона
Через 10 часов от начала инфузии цидофовира	1 г пробенецида (2 таблетки по 500 мг), возможна премедикация с помощью 20 капель новаминсульфона

Нефротоксичные препараты, такие как аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, пентамидин в/в и ванкомицин, лучше не назначать или отменять не менее чем за 7 дней до начала лечения цидофовиром. Для снижения нефротоксичности обязательно назначают пробенецид. Пробенецид вступает в лекарственные взаимодействия с парацетамолом, ацикловиром, ингибиторами АПФ, аминокислотами, барбитуратами, бензодиазепинами, буметанидом, клофибратом, метотрексатом, фамотидином, фуросемидом и теофиллином.

Дополнительная информация: препарат резерва для лечения тяжелых цитомегаловирусных инфекциях. Эффективность в отношении прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии более чем сомнительна.

Кларитромицин

Компания-производитель и торговое название: выпускается несколькими компаниями, поэтому у него много разных торговых названий, например, Кларитромицин-СТ[®], Клацид[®], Мавид[®].

Показания к применению: профилактика и лечение инфекций, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*. Инфекции дыхательных путей, ЛОР-органов и кожи. Кларитромицин входит в состав следующих лекарственных форм (избранные):

- Мавид[®]: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 500 мг кларитромицина.
- Клацид[®]: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 250 мг кларитромицина.

Доза: при инфекциях, вызванных *Mycobacterium avium-intracellulare*, назначают 500 мг 2 раза в сутки, как для первичной профилактики, так и для поддерживающей терапии. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин следует уменьшить дозу вдвое. При инфекциях дыхательных путей достаточно назначить 250 мг два раза в сутки.

Побочные эффекты: преобладают желудочно-кишечные расстройства — тошнота, рвота, неприятные ощущения в животе (изредка — тенезмы), диарея. Кроме того, возможны аллергические кожные реакции, головная боль, повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровня билирубина.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: не назначать одновременно с рифампином, карбамазепином, цизапридом, терфенадином, пимозидом, эритромицином, азитромицином и другими макролидами. Лопинавир и ритонавир повышают уровни кларитромицина в крови. Интервал между приемами кларитромицина и зидовудина должен составлять 1–2 часа.

Дополнительная информация: антибиотик группы макролидов с более коротким, чем у азитромицина, периодом полувыведения. Суточная доза не должна превышать 1000 мг (500 мг два раза в сутки).

Клиндамицин

Компания-производитель и торговое название: выпускается несколькими компаниями, поэтому у него много разных торговых названий, например, Аклинда®, Клиндабета®, Клиндамицин-ратиофарм®, Собелин®.

Показания к применению: у ВИЧ-инфицированных в основном применяется для лечения токсоплазмоза головного мозга. Кроме того, применяется для лечения тяжелых анаэробных инфекций, стафилококковых инфекций (поскольку препарат хорошо проникает в мягкие ткани и кости, он также широко применяется в стоматологии).

Доза: 600 мг в/в один раз в сутки или 600 мг внутрь один раз в сутки (обязательно с пириметамином и лейковорином). Для поддерживающей терапии назначается внутрь в половинной дозе. При почечной недостаточности дозу снижают в 3–4 раза.

Побочные эффекты: диарея в 10–30% случаев. Часто возникают аллергические реакции, требующие отмены препарата.

При псевдомембранозном колите (вызванном *Clostridium difficile*) клинические проявления варьируют от легкой диареи (водянистый стул) до тяжелой диареи с примесью крови и слизи в кале, лейкоцитозом, лихорадкой и сильными спастической болью в животе, которая может осложниться перитонитом, шоком и токсическим мегаколонном.

Предостережения: клиндамицин противопоказан при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и колите, вызванном антибиотиками. С осторожностью применять при нарушении функции почек или печени и бронхиальной астме. Нельзя одновременно назначать средства, уменьшающие перистальтику кишечника. При появлении диареи на фоне лечения клиндамицином его следует отменить и назначить ванкомицин.

Дополнительная информация: до сих пор применяется для лечения токсоплазмоза головного мозга. Тяжелые побочные эффекты, настороженность в отношении развития колита.

Комбивир®

Компания-производитель: GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: применяется в качестве компонента комбинированной АРТ для лечения ВИЧ-инфекции как у ранее получавших, так и у не получавших АРТ пациентов.

- Комбивир®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг зидовудина и 300 мг ламивудина.

Доза: 1 таблетка два раза в сутки. При нарушенной функции почек (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин) и при анемии Комбивир® заменяют на отдельные препараты, чтобы иметь возможность корректировать дозы ламивудина и зидовудина.

Дополнительная информация: первый комбинированный препарат для лечения ВИЧ-инфекции, появившийся в 1998 году. В течение долгого времени был в числе лидеров по частоте применения. Сейчас назначается реже, но остается важным альтернативным препаратом. Информацию о побочных эффектах см. в описании зидовудина.

Подробную информацию см. на стр.: 88

Триметоприм-сульфаметоксазол (Котримоксазол)

Компания-производитель и торговое название: выпускается несколькими компаниями, поэтому у него много разных торговых названий, например, Котримратиофарм®, Котримстада®, Эузаприм®.

Показания к применению: профилактика и лечение пневмоцистной пневмонии. Профилактика и лечение (препарат резерва) церебрального токсоплазмоза. Кроме того, применяется для лечения других инфекций, например, инфекций мочевых путей.

- Котрим 960®: таблетки, содержащие 160/800 мг ТМП-СМК.
- Котрим форте®: таблетки, содержащие 160/800 мг ТМП-СМК.
- Котрим 480®: таблетки, содержащие 80/400 мг ТМП-СМК.
- Бактрим®: суспензия для приема внутрь, для взрослых (= 16/80 мг/мл), для детей (8/40 мг/мл).
- Бактрим®: ампулы, 80/400 мг ТМП-СМК.

Доза: профилактика пневмоцистной пневмонии: 80/400 мг один раз в сутки или 160/800 мг три раза в неделю. **Лечение** пневмоцистной пневмонии: 5 мг/кг (по триметоприму) внутрь или в/в каждые 8 часов в течение 21 дня, т. е., как правило, 5–6 ампул по 80/400 мг каждые 8 часов.

Профилактика токсоплазмоза: 1 таблетка (160/800 мг) один раз в сутки. При нарушенной функции почек: при клиренсе креатинина 15–50 мл/мин снизить дозу вдвое. При клиренсе креатинина менее 15 мл/мин котримоксазол противопоказан.

Побочные эффекты: аллергические реакции. В высоких дозах при в/в введении вызывает угнетение кроветворения (анемия, нейтропения), тошноту, рвоту, головную боль, повышение активности трансаминаз. При легких проявлениях аллергии лечение в большинстве случаев можно продолжить.

Дополнительная информация: с осторожностью применять при аллергии к сульфаниламидам. Для десенсибилизации можно использовать детскую суспензию для приема внутрь: постепенно повышать дозу препарата в течение 6 дней (принимая 12,5%, 25%, 37,5%, 50%, 75% и 100% от дозы 480 мг [одной таблетки]). Котримоксазол может повышать уровни антикоагулянтов и фениитоина и снижать эффективность оральных контрацептивов.

Криксиван® — см. Индинавир.

Цимевен® — см. Ганцикловир.

d4T (ставудин)

Компания-производитель: Bristol-Myers Squibb.

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции.

- Зерит®: в капсулах с твердой желатиновой оболочкой, содержащих 20, 30 или 40 мг ставудина.
- Зерит®: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 1 мг/мл.

Доза: при массе тела ≥ 60 кг: 40 мг 2 раза в сутки; при массе тела < 60 кг: 30 мг 2 раза в сутки. Принимать натощак или с легкой закуской.

Дозы при почечной недостаточности:

Масса тела	Клиренс креатинина 26–50 мл/мин	Клиренс креатинина менее 26 мл/мин (включая пациентов на диализе)*
< 60 кг	15 мг два раза в сутки	15 мг один раз в сутки
60 кг	20 мг два раза в сутки	20 мг один раз в сутки

* Пациенты на гемодиализе должны принимать ставудин после диализа и в такое же время в дни без диализа.

Побочные эффекты: более выражены, чем у других НИОТ, оказывает токсическое действие на митохондрии, вызывает липоатрофию. Риск развития периферической нейропатии особенно высок при применении комбинации ставудина с диданозином (до 24% случаев). Реже возникают диарея, тошнота, головная боль, стеатоз печени и панкреатит. Редкий, но угрожающий жизни лактацидоз — в большинстве случаев развивается при комбинации ставудина с диданозином, особенно у беременных.

Дополнительная информация: ставудин представляет собой аналог тимидина, как зидовудин (не назначать одновременно). Препарат субъективно хорошо переносится; долгое время считался важной альтернативой зидовудину. По причине его токсического действия на митохондрии (липоатрофия, лактацидоз, периферическая нейропатия) (длительное) применение ставудина больше не рекомендуется. Противопоказан пациентам с периферической нейропатией. Не следует назначать одновременно с другими нейротоксичными препаратами (этамбутолом, цисплатином, изониазидом, винкристином и т. д.). Ставудин нельзя назначать вместе с зидовудином.

Подробную информацию см. на стр.: 88

Дапсон

Компания-производитель: Fatol.

Показания к применению: резервный препарат для профилактики пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза головного мозга. Также применяется (редко) для лечения болезней кожи (буллезного пемфигоида), ревматических болезней и лепры.

▪ **Дапсон-Фатол®:** таблетки 50 мг.

Доза: 100 мг один раз в сутки. Альтернативная схема: 50 мг один раз в сутки + пириметамин 50 мг один раз в неделю + фолиевая кислота 30 мг один раз в неделю.

Побочные эффекты: аллергические реакции (зуд, сыпь), лихорадка. Часто — гемолитическая анемия (практически всегда повышается активность ЛДГ), гепатит.

Дополнительная информация: дапсон противопоказан при тяжелой анемии и должен применяться с осторожностью у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Он противопоказан пациентам со средиземноморским вариантом дефицита Г-6-ФД. Нельзя принимать дапсон в одно и то же время с диданозином, антацидами и H₂-блокаторами (промежуток между приемами должен составлять не менее 2 часов). Рифабутин и рифампин снижают уровни дапсона.

Дараприм® — см. Пириметамин.

Дарунавир (ТМС114)

Компания-производитель: Tibotec.

Показания к применению и торговое название: для лечения ВИЧ-инфекции как у ранее не получавших АРТ (с января 2009 года), так и уже получавших АРТ пациентов.

▪ **Презиста®:** таблетки, содержащие 400 или 600 мг дарунавира.

Доза: в зависимости от того, получал ли пациент АРТ раньше, препарат назначается один или два раза в сутки (январь 2009 года).

Ранее не получавшим АРТ: 800 мг один раз в сутки (2 таблетки по 400 мг) + 100 мг ритонавира один раз в сутки

Ранее получавшим АРТ: 600 мг два раза в сутки (1 таблетка 600 мг) + 100 мг ритонавира два раза в сутки

Побочные эффекты: типичные для ингибиторов протеазы — расстройство ЖКТ (умеренные проявления) и дислипидемия. Дислипидемия, возможно, не так выражена, как при приеме других ИП. Данных по липодистрофии нет. Сыпь (в 7% случаев) в первые две недели приема препарата.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: дарунавир следует принимать во время еды или сразу после еды. Проявлять настороженность в отношении проявлений аллергической реакции

на сульфаниламиды. Поскольку дарунавир метаболизируется системой цитохрома P450, следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Лопинавир и саквинавир снижают уровни дарунавира в плазме крови, поэтому не следует назначать эти препараты одновременно.

Также не следует назначать дарунавир вместе с препаратами зверобоя, астемизолом, терфенадином, цизапридом, пимозидом, мидазоламом, триазоламом, производными алкалоидов спорыньи, рифампином, фенобарбиталом, фенитоином и карбамазепином. Вместо правастатина применять аторвастатин в самой низкой дозе (10 мг). Коррекция доз требуется при одновременном применении с эфавирензом (снижение уровней дарунавира и повышение уровней эфавиренза), рифабутином (дозу рифабутина необходимо снизить до 150 мг через день), блокаторами кальциевых каналов (повышение уровней), метадоном (снижение уровней). Вступает в лекарственные взаимодействия с оральными контрацептивами.

Максимальные дозы ингибиторов ФДЭ 5-го типа при одновременном применении с дарунавиром: 10 мг Сиалиса® с интервалом в 72 часа; 2,5 мг Левитры® с интервалом 72 часа; 25 мг Виагры® с интервалом 48 часов. Дополнительные сведения (об одновременном применении с азолами, циклоспорином, СИОЗС и др.) см. в информационном листке о продукте, составленном компанией-производителем.

Дополнительная информация: дарунавир — новый ингибитор протеазы с хорошей переносимостью и широкими возможностями применения, обладающий высокой активностью против резистентных к ИП вирусов. Нуждается в усилении ритонавиром. Показания к применению недавно были расширены: теперь препарат можно назначать пациентам, ранее не получавшим АРТ. Следует помнить о различных режимах дозирования и лекарственных взаимодействиях.

Подробную информацию см. на стр.: 106

ddC (зальцитабин) — производство и продажа были прекращены в 2006 году.

ddl (диданозин)

Компания-производитель: Bristol-Myers Squibb.

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции.

- Видекс®: капсулы с твердой желатиновой оболочкой, 125, 200, 250 и 400 мг.
- Видекс®: порошок, 2 г.

Доза: 400 мг 1 раз в сутки при массе тела ≥ 60 кг и 250 мг 1 раз в сутки при массе тела < 60 кг. Диданозин следует принимать натощак, не менее чем за 1 час до еды или через 2 часа после еды.

Побочные эффекты: диарея, тошнота, головная боль. Панкреатит (может развиваться даже после длительного периода приема препарата). Периферическая полинейропатия. Редко — лактацидоз (особенно при одновременном применении со ставудином или рибавирином).

Лекарственные взаимодействия, предостережения: препарат противопоказан при остром и хроническом панкреатите, а также пациентам, принимающим рибавирин. Крайне осторожно применять одновременно со ставудином, этамбутолом, цисплатином, дисульфирамом, изониазидом, винкристином и другими препаратами, способными вызывать периферическую нейропатию.

Лучше не назначать диданозин в комбинации с тенофовиром, поскольку при этом AUC диданозина увеличивается на 44%. При такой комбинации дозу диданозина нужно уменьшить до 250 мг. Тенофовир следует принимать за 2 часа до или через час после диданозина. Интервал между приемом диданозина и индинавира, дапсона, кетоконазола, итраконазола и тетрациклинов должен составлять не менее 2 часов.

В первое время ежемесячно определяют активность амилазы и печеночных трансаминаз, уровень билирубина и показатели клинического анализа крови. Пациента следует предупредить о риске панкреатита и рассказать о его симптомах. При подозрении на панкреатит диданозин отменяют и в дальнейшем прием препарата никогда не возобновляют.

Дополнительная информация: один из первых НИОТ. По причине значительной токсичности (панкреатит, полинейропатия, токсическое действие на митохондрии) сегодня применяется только у пациентов с определенным профилем резистентности вируса. Дозу следует корректировать с учетом массы тела пациента. Не следует назначать одновременно с тенофовиром или ставудином.

Подробную информацию см. на стр.: 87

Дифлюкан® — см. Флуконазол.

Делавирдин

Компания-производитель: Pfizer.

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции. Не лицензирован в Европе.

▪ Рескриптор®: таблетки, содержащие 100 мг или 200 мг делавирдина.

Доза: 400 мг три раза в сутки. Таблетки можно растворять в воде.

Побочные эффекты: сыпь (обычно появляется в первые 6 недель лечения). При легкой (неосложненной) сыпи ограничиваются симптоматическим лечением антигистаминными средствами. При появлении общих симптомов, например лихорадки, конъюнктивита, миалгий, делавирдин отменяют. Возможны тошнота, повышение активности трансаминаз.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: делавирдин нельзя назначать одновременно с рифабутином, рифампином, карбамазепином, фенитоином, алпрозоламом, астемизолом, фенобарбиталом, цизапридом, мидазоламом, терфенадином и триазоламом.

Делавирдин подавляет активность изоферментов CYP3A и тем самым влияет на метаболизм многих препаратов. Делавирдин увеличивает AUC некоторых ИП (саквинавир, нелфинавира), а также силденафила, дапсона, кларитромицина, хинидина и варфарина. Уровни делавирдина снижаются на фоне приема диданозина, H₂-блокаторов, карбамазепина, фенитоина и антацидов.

Доплнительная информация: делавирдин редко применяется по причине неудобного режима приема, необходимости приема большого количества таблеток в сутки и широкого спектра лекарственных взаимодействий. Этот НИОТ не одобрен к применению в Европе.

Подробную информацию см. на стр.: 101

Доксорубицин (липосомальный)

Компания-производитель: Essex.

Показания к применению и торговое название: саркома Капоши у больных СПИДом (с количеством лимфоцитов < 200 мкл⁻¹) с тяжелым поражением кожи и слизистых или внутренних органов.

▪ Целикс®: флаконы для инъекций, 10 мл (20 мг) и 25 мл (50 мг).

Доза: 20 мг/м², развести в 250 мл 5% раствора глюкозы, вводить в/в в течение 30 минут. Повторить через 2–3 недели.

Побочные эффекты: угнетение кроветворения, кардиомиопатия, стоматит (редко бывает тяжелым), ладонно-подошвенная эритродизестезия (эритематозные высыпания, иногда очень болезненные; лечение: холод местно). Не допускать попадания препарата в мягкие ткани (запрещается вводить подкожно или внутримышечно, а также болюсом в/в).

Лекарственные взаимодействия, предостережения: липосомальный доксорубицин противопоказан при декомпенсированной кардиомиопатии, тяжелом угнетении кроветворения (количество нейтрофилов < 1000 мкл⁻¹, тромбоцитов < 50 000 мкл⁻¹).

Перед началом и во время лечения важно регулярно проводить кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭХО-КГ для определения фракции выброса левого желудочка). Если кумулятивная доза

превышает 450 мг/м², ЭХО-КГ следует проводить перед каждым введением препарата.

Важно предупредить пациента о риске ладонно-подошвенной эритродизестезии (может провоцироваться потливостью, давлением, трением, поэтому рекомендуется отказаться от тесных перчаток, пребывания на солнце, длительного теплого душа). Предпочтение отдавать охлажденным напиткам.

Препарат дорогостоящий.

Эфавиренз

Компания-производитель: BMS (Сустива®); MSD (Стокрин®); Gilead/BMS/MSD (Атрипла®)

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции.

- Сустива®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 600 мг эфавиренза; в некоторых странах выпускаются под названием Стокрин®.
- Сустива®: капсулы с твердой желатиновой оболочкой, 50 мг и 200 мг.
- Сустива®: раствор для приема внутрь (30 мг/мл, 180 мл = 5,4 г).
- Атрипла®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 600 мг эфавиренза, 200 мг эмтрицитабина и 300 мг тенофовира.

Доза: 600 мг один раз в сутки, предпочтительно перед сном натощак.

Побочные эффекты: в первые недели приема часто появляются симптомы токсического действия на ЦНС: кошмарные сновидения, головокружения (дурнота), депрессия, сонливость, спутанность сознания, нарушения концентрации внимания, бессонница, деперсонализация. Кроме того, в первые недели лечения возможно появление сыпи (в 15% случаев), которая обычно легкой степени тяжести и не является основанием к отмене препарата. Возможно повышение показателей функции печени, активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы. Дислипидемия. Редко гинекомастия с болезненностью молочных желез.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: противопоказан во время беременности. С осторожностью назначать женщинам детородного возраста. Эфавиренз не следует принимать с жирной пищей (возможно увеличение всасывания и усиление токсичности).

Эфавиренз нельзя назначать одновременно с алкалоидами спорыньи, астемизолом, цизапридом, мидазоломом, терфенадином и триазоломом, а также оральными контрацептивами.

При одновременном применении с эфавирензом следует увеличивать дозы LPV/г (3 капсулы два раза в сутки), ATV/г (400/100 мг), рифабутина (450 мг), метадона (на 20–30%) и маравирока (600 мг два раза в сутки, если в комбинацию не входит ритонавир).

Дополнительная информация: эфавиренз — широко применяемый и очень эффективный ННИОТ. Однако он вызывает множество побочных эффектов со стороны ЦНС. Кроме того, он обладает типичными для всей группы ННИОТ недостатками: вступает в лекарственные взаимодействия, у него низкий генетический барьер к формированию резистентности, в том числе перекрестной.

Подробную информацию см. на стр.: 99

Эмтрицитабин (FTC)

Компания-производитель: Gilead (Эмтрива® и Трувада®); Gilead+BMS+MSD (Атрипла®)

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции.

- Эмтрива®: капсулы с твердой желатиновой оболочкой, содержащие 200 мг эмтрицитабина.
- Эмтрива®: раствор для приема внутрь с концентрацией эмтрицитабина 10 мг/мл.
- Трувада®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 200 мг эмтрицитабина и 300 мг тенофовира.
- Атрипла®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 200 мг эмтрицитабина, 300 мг тенофовира и 600 мг эфавиренза.

Доза: 200 мг один раз в сутки (раствор для приема внутрь: рекомендуемая доза 240 мг = 24 мл). При сниженном клиренсе креатинина не рекомендуется назначать комбинированные лекарственные препараты с фиксированными дозами. Коррекция дозы эмтрицитабина при сниженном клиренсе креатинина:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
30–49	200 мг раз в 2 дня
15–29	200 мг раз в 3 дня
<14 или диализ	200 мг раз в 4 дня

Побочные эффекты: чаще всего несильная головная боль, тошнота, диарея, сыпь. Возможна гиперпигментация.

Дополнительная информация: эмтрицитабин — аналог цитидина, который хорошо переносится и по своим характеристикам близок к ламивудину. У эмтрицитабина такой же профиль резистентности, как у ламивудина, однако у него значительно больше период полувыведения. Входит в состав комбинированных препаратов Трувада® и Атрипла®. Обладает активностью против вируса гепатита В.

Подробную информацию см. на стр.: 89

Эмтрива® — см. Эмтрицитабин.

Энфувиртид® — см. Т-20.

Эпивир® — см. ЗТС.

Эремфат® — см. Рифампин.

Филграстим — см. Г-КСФ.

Этамбутол

Компания-производитель: Riemsler, Fatol и другие.

Показания к применению и торговое название: туберкулез; инфекции, вызванные *Mycobacterium avium-intracellulare*.

- ЭМБ-Фатол®: таблетки, содержащие 100 мг этамбутола.
- ЭМБ-Фатол®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 250 мг, 400 мг или 500 мг этамбутола.
- ЭМБ-Фатол®: раствор для инъекций, 1 г/10 мл.
- Миамбутол®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 100 мг или 400 мг этамбутола.
- Миамбутол®: раствор для инъекций, 400 мг/4 мл и 1000 мг/10 мл.

Доза: 15–25 мг/кг (максимум 2 г) в сутки, обычно 3 таблетки по 400 мг 1 раз в сутки. Этамбутол следует назначать только в составе комбинированных схем.

Коррекция (уменьшение) дозы при почечной недостаточности:

Клиренс креатинина	Доза
>75 мл/мин	25 мг/кг
40–75 мл/мин	15 мг/кг
30–40 мл/мин	15 мг/кг через день
<30 мл/мин	Требуется измерение сывороточных концентраций *

*Сывороточные концентрации должны соответствовать диапазону минимальных подавляющих концентраций: 2–5 мкг/мл через 2–4 ч.

Побочные эффекты: этамбутол может вызвать неврит зрительного нерва и нарушения зрения (снижение остроты зрения, сужение полей зрения, потеря способности различать красный и зеленый цвета). Если препарат отменить сразу, зрение обычно восстанавливается.

Другие побочные эффекты: тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, головокружение, зуд, артралгия, повышение в крови уровня мочевой кислоты (возможны приступы подагры), изменения биохимических показателей функции печени.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: этамбутол противопоказан пациентам с заболеваниями зрительного нерва.

Перед началом лечения и затем каждые 4 недели следует проводить офтальмологические осмотры (цветовосприятие, поля зрения, острота зрения). Если появляются нарушения зрения, во избежание атрофии зрительного нерва препарат необходимо сразу отменить.

Пациентов следует предупреждать о возможных нарушениях зрения и необходимости срочного обращения к врачу в случае их появления.

Алюминия гидроксид снижает всасывание этамбутола; этамбутол нужно принимать не менее чем за час до приема антацида.

Раз в месяц следует определять биохимические показатели функции печени и уровень мочевой кислоты.

Этравирин (ТМС-125)

Компания-производитель: Tibotec.

Показания к применению и торговое название: применяется в комбинации с усиленным ингибитором протеазы и другими антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-1-инфекции у взрослых пациентов, ранее получавших АРТ.

▪ Интеленс®: таблетки, содержащие 100 мг этравирина.

Доза: 200 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки после еды. Таблетки можно растворять в воде.

Побочные эффекты: в большинстве случаев сыпь легкой степени тяжести; редко — тошнота. Легкая экзантема, которая обычно появляется на второй неделе приема препарата, как правило, не является основанием к его отмене. При возникновении тяжелой экзантемы препарат следует немедленно отменить. Зарегистрированы редкие случаи развития синдрома Стивенса–Джонсона, недавно сообщалось о случаях токсического эпидермального некролиза.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: этравирин метаболизируется системой цитохрома Р450. Он является индуктором изофермента СУР3А4 и ингибитором фермента СУР2С9. Поэтому следует ожидать лекарственных взаимодействий с некоторыми препаратами. Этравирин снижает сывороточные концентрации атазанавира, маравирока и ралтегавира и повышает уровни фосампренавира. С другой стороны, уровни этравирина в значительной степени уменьшаются при одновременном применении с типранавиром, эфавирензом и невирапином (и в умеренной степени при одновременном применении с дарунавиром, саквинавиром и тенофовиром). Лопинавир и делавирдин повышают уровни этравирина.

Вывод: этравирин нельзя комбинировать с атазанавиром, фосампренавиром, типранавиром, не усиленными ритонавиром ИП и другими ННИОТ. Кроме того, этравирин не следует назначать одновременно с карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином и препаратами зверобоя. Дополнительные сведения см. в информационном листке о продукте, составленном компанией-производителем.

Дополнительная информация: этравирин — первый ННИОТ второго поколения, который был одобрен (в 2008 году) для лечения ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее получавших АРТ. Он хорошо переносится и обладает активностью против штаммов ВИЧ с классическими мутациями резистентности к ННИОТ, например, К103N. Обязательно должен назначаться в комбинации с усиленным ИП (предпочтительнее с DRV/r).

Подробную информацию см. на стр.: 100

Флуконазол

Компания-производитель и торговое название: выпускается компанией Pfizer и многими другими компаниями, поэтому у него много разных торговых названий, например, Дифлюкан[®], Флуконазол СТ[®]/Стада, Флукобета[®].

Показания к применению: кандидозные инфекции, криптококковый менингит и некоторые редкие микозы.

- Флуконазол[®]: капсулы, содержащие, 50 мг, 100 мг или 200 мг флуконазола.
- Флуконазол[®]: суспензия для приема внутрь, 50 мг в 10 мл.
- Флуконазол[®]: раствор для в/в введения, 100, 200 и 400 мг.

Доза: кандидоз полости рта: 100 мг один раз в сутки внутрь; кандидозный эзофагит: 200 мг один раз в сутки в течение 7–10 дней. В первые сутки принимать двойную дозу. При сохранении кандидозных поражений через 10 дней лечения можно попробовать увеличить дозу препарата до 800 мг/сут.

Криптококковый менингит: начальная доза 400–800 мг/сут; по возможности назначать вместе с флуцитозин[®] и амфотерицином В. По завершении острого периода лечения (обычно через 6 недель) — перейти на поддерживающую дозу 200 мг/сут.

Почечная недостаточность: при клиренсе креатинина 10–50 мл/мин снизить дозу вдвое, при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин — вчетверо.

Побочные эффекты: в целом препарат хорошо переносится, редко возникают нарушения работы ЖКТ и повышение активности трансаминаз. При применении доз, превышающих 400 мг/сут, примерно в 10% случаев развивается обратимая алопеция.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: длительное лечение может привести к формированию устойчивых штаммов *Candida*. Флуконазол не обладает активностью против *C. krusei* и *Aspergillus* spp. При инфекции, вызванной *C. glabrata*, требуются более высокие дозы препарата (чувствительность возбудителя зависит от дозы). При одновременном применении с рифабутином или рифампином сывороточные концентрации флуконазола уменьшаются. Флуконазол повышает сывороточные уровни рифабутина, атоваквона, кларитромицина, теофилина, опиатных анальгетиков, производных кумарина, бензодиазепинов, циклоспорина, такролимуса, фенитоина, противосудорожных средств и зидовудина.

Дополнительная информация: флуконазол — препарат выбора для лечения кандидозных поражений у ВИЧ-инфицированных и для вторичной профилактики криптококкоза (а также в качестве компонента схемы лечения криптококкоза). Флуконазол в таблетках хорошо всасывается. Флуконазол для парентерального введения (в 2–3 раза дороже) рекомендуется применять только при несоблюдении назначений, тяжелом поражении слизистых или нарушении всасывания препарата в ЖКТ.

Фосампренавир

Компания-производитель: GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: для лечения ВИЧ-инфекции у пациентов, как ранее получавших, так и не получавших АРТ. Торговое название в США: Лексива[®].

- Телзир[®]: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 700 мг фосампренавира.
- Телзир[®]: суспензия для приема внутрь, 50 мг/мл (флакон 225 мл).

Режимы приема для пациентов, которые ранее не получали АРТ:

- 700 мг два раза в сутки + 100 мг ритонавира два раза в сутки (по две таблетки два раза в сутки, стандартная доза).
- 1400 мг два раза в сутки (без ритонавира; этот режим приема не одобрен в Европе).
- 1400 мг один раз в сутки + 200 мг ритонавира один раз в сутки (4 таблетки один раз в сутки; этот режим приема не одобрен в Европе).

Режимы приема для пациентов, которые ранее получали АРТ с ингибиторами протеазы:

- 700 мг два раза в сутки + 100 мг ритонавира два раза в сутки (по две таблетки два раза в сутки).

Побочные эффекты: наиболее часто развивается диарея, которая у некоторых пациентов бывает тяжелой. Кроме того, отмечаются тошнота, рвота, сыпь (до 20% случаев). Редко — синдром Стивенса-Джонсона (<1%).

Лекарственные взаимодействия, предостережения: Фосампренавир можно принимать как во время еды, так и натощак.

Фосампренавир нельзя назначать одновременно с цизапридом, пимозидом, мидазоламом, триазоламом, алкалоидами спорыньи. Кроме того, усиленный ритонавиром фосампренавир нельзя назначать одновременно с флекаинидом и пропafenоном. Возможны угрожающие жизни последствия при одновременном применении с амиодароном, лидокаином (системном введении), трициклическими антидепрессантами и хинидином. Не назначать вместе с рифампином (он снижает уровни ампренавира на 90%), делавирдином и препаратами зверобоя; с осторожностью применять одновременно с симвастатином, ловастатином, силденафилом и варденафилом.

Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и дексаметазон могут снижать уровни ампренавира в плазме крови.

Рифабутин: уменьшить дозу рифабутина не менее чем вдвое. Если фосампренавир усилен ритонавиром, дозу рифабутина нужно снизить на 75% (вместо 300 мг/сут — 150 мг через день или 3 раза в неделю). Может потребоваться увеличение дозы метадона.

Эфавиренз, по-видимому, значительно снижает уровни ампренавира (возможны клинические последствия), но к фосампренавиру, усиленному ритонавиром, это не относится. Однако при приеме фосампренавира и ритонавира один раз в сутки, дозу ритонавира следует увеличить до 300 мг: эфавиренз + 1400 мг фосампренавира 1 раз в сутки + 300 мг ритонавира 1 раз в сутки.

Осторожно назначать в комбинации с лопинавиром: в этом случае снижаются уровни обоих препаратов. Если доза кетоконазола или итраконазола > 400 мг/сут, возможно, потребуется ее уменьшить. Если фосампренавир усилен ритонавиром, кетоконазол и итраконазол не рекомендуется назначать в дозах более 200 мг/сут. Пациентам с аллергией на сульфаниламиды и с нарушением функции печени лечение фосампренавиром проводить с осторожностью.

Дополнительная информация: за исключением диареи, этот ИП хорошо переносится. Поскольку он представляет собой кальциевофосфатный эфир ампренавира, он лучше растворяется и лучше всасывается, чем ампренавир, поэтому количество таблеток, которое нужно принимать в сутки, значительно ниже. Однако фосампренавир на сегодняшний день не играет важной роли в лечении ВИЧ-инфекции. У него нет существенных преимуществ перед другими препаратами. Единственное его преимущество — отсутствие зависимости приема препарата от приема пищи.

Подробную информацию см. на стр.: 107

Фортоваза® — см. Саквинавир.

Фоскарнет

Компания-производитель: AstraZeneca.

Показания к применению и торговое название: препарат резерва для активного лечения и поддерживающей терапии цитомегаловирусного ретинита. Тяжелые и устойчивые к ацикловиру инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и вирусом varicella-zoster.

- Фоскавир® в/в, флаконы 250 мл с концентрацией 24 мг/мл.

Доза: для лечения цитомегаловирусного ретинита: 90 мг/кг (вводить в/в в течение 2 часов и более) два раза в сутки в течение фазы индукции (2–3 недели), затем 90–120 мг/кг в/в в течение 2 часов один раз в сутки в рамках поддерживающей терапии.

Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и вирусом varicella-zoster: 60 мг/кг в/в 2 раза в сутки в течение 2 недель.

Побочные эффекты: нефротоксичность; обычно обратима после отмены фоскарнета. Также часто развиваются нарушения электролитного баланса (гипокальциемия, гипокалиемия). Реже: анемия, нейтропения, лихорадка, сыпь, головная боль, тошнота, рвота, диарея. Часто: болезненные язвы на половом члене (рекомендуется подмываться после каждого мочеиспускания).

Лекарственные взаимодействия, предостережения: необходим достаточный прием жидкости, не менее 2,5 литров в сутки. Для профилактики гипокальциемии непосредственно перед инфузией фоскарнета вводить 1 ампулу 10% раствора кальция в 100 мл 5% раствора глюкозы. Вводить 500–1000 мл 5% раствора глюкозы до или после введения фоскарнета. Не смешивать растворы для инфузии.

В начале лечения: контроль уровней Na, K, Ca, креатинина, показателей клинического анализа крови — не реже 3-х раз в неделю.

Не назначать одновременно с другими нефротоксичными препаратами.

При почечной недостаточности необходимо снизить дозу. См. аннотацию к препарату.

Дополнительная информация: с момента одобрения валганцикловира фоскарнет применяется редко. Однако он может быть эффективен для лечения герпетических инфекций, устойчивых к ацикловиру.

Фоскавир® — см. Фоскарнет.

Фузеон® — см. Т-20.

Ганцикловир

Компания-производитель: Hoffmann-La Roche.

Показания к применению и торговое название: ЦМВ-ретинит.

Цимевен® для в/в введения, флаконы 500 мг.

Доза: начальный этап лечения при нормальной функции почек: 5 мг/кг 2 раза в сутки — в/в инфузия в течение 1 часа. Длительность лечения составляет 14–21 сут.

Второй этап лечения (поддерживающая терапия): 6 мг/кг в/в один раз в сутки, 5 раз в неделю.

Побочные эффекты: лейкопения, анемия, тромбоцитопения (дозолимитирующие эффекты). Редко — тошнота, рвота, нарушения со стороны ЦНС, в частности спутанность сознания и головная боль.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: определять показатели клинического анализа крови не реже 1 раза в 2 дня. Отменить препарат, если количество нейтрофилов меньше 500 мкл⁻¹ (при необходимости назначить Г-КСФ). Противопоказан при нейтропении <500 мкл⁻¹, тромбоцитопении <25 000 мкл⁻¹ и при проведении химиотерапии (по поводу саркомы Капоши, неходжкинской лимфомы). С крайней осторожностью назначать одновременно с диданозином и зидовудином (усиление токсичности). Ганцикловир обладает тератогенным действием. При почечной недостаточности требуется коррекция дозы.

Дополнительная информация: с момента одобрения валганцикловира ганцикловир применяется редко.

Г-КСФ

Компания-производитель: Amgen, Chugai Pharma.

Показания к применению и торговое название: нейтропения, особенно лекарственная (вызванная зидовудином, ганцикловиром, интерфероном, угнетающими кроветворение цитостатиками), редко — нейтропения, обусловленная ВИЧ.

- Нейпоген®: заполненный раствором препарата шприц, содержащий 300 мкг филграстима (30 млн МЕ) в 0,5 мл.

- **Нейпоген®**: заполненный раствором препарата шприц, содержащий 480 мкг филграстима (48 млн МЕ) в 0,5 мл.
- **Нейласта®**: заполненный раствором препарата шприц, содержащий 6 мг пегфилграстима в 0,6 мл.
- **Граноцит®**: флаконы с раствором для инъекций, содержащие 13,4 или 33,6 млн МЕ ленограстима

Доза: согласно протоколу химиотерапии; обычно вводят около 5 мкг/кг Нейпогена® в сутки в установленные дни. Если не используется протокол химиотерапии: 1–5 мкг/кг Нейпогена® 1–3 раза в неделю. Как правило, цель лечения — прирост количества гранулоцитов до уровня не менее 1000 мкл⁻¹. Дозы Граноцита® см. в аннотации к препарату.

Побочные эффекты: боль в костях, мышцах, спине у 10–20% пациентов, иногда сильная (требующая интенсивной болеутоляющей терапии). Раздражение в месте инъекции.

Дополнительная информация: Г-КСФ — дорогостоящий препарат. Он не предназначен для длительного применения (по возможности, следует отменить препарат, вызвавший нейтропению). Остатки препарата следует хранить в шприце в холодильнике. Определять показатели клинического анализа крови два раза в неделю.

Хивид® — см. ddC.

Индинавир

Компания-производитель: Merck.

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции.

- **Криксиван®**: капсулы с твердой желатиновой оболочкой, содержащие 200 мг и 400 мг индинавира.

Доза: у индинавира два стандартных режима приема в комбинации с ритонавиром:

800 мг два раза в сутки плюс 100 мг ритонавира два раза в сутки.

400 мг два раза в сутки плюс 400 мг ритонавира два раза в сутки. Уменьшение дозы обычно возможно после проведения МТК.

Режим приема индинавира без усиления ритонавиром (применяется редко): 800 мг 3 раза в сутки (2 капсулы по 400 мг 3 раза в сутки) за 1 час до еды или через 2 часа после еды.

Побочные эффекты: нефролитоаз (до 25% случаев). Реже — нефротоксичность с повышением уровня сывороточного креатинина. Диарея, тошнота, рвота. Гипербилирубинемия. Относительно часто возникает синдром сухости кожи и слизистых по типу синдрома Шегрена (сухость кожи, рта, глаз); вращание ногтей на ногах и паронихии, редко алопеция.

Липодистрофия (отложение жировой клетчатки в области живота), дислипидемия, нарушения метаболизма глюкозы.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: Для профилактики нефролитоаза нужно выпивать не менее 2 литров жидкости в сутки. Риск развития нефролитоаза и кожных нарушений зависит от уровня препарата в крови. Не назначать вместе с диданозином.

В комбинации с ритонавиром индинавир назначают 2 раза в сутки, принимать во время еды.

Не назначать одновременно с рифампином, астемизолом, терфенадином, цизапридом, триазоламом, алкалоидами спорыньи, симвастатином, ловастатином, препаратами зверобоя.

Коррекция доз необходима в следующих случаях: при одновременном приеме с IDV/г рифабутин назначают в дозе 150 мг через день или 3 раза в неделю. С кетоконазолом и итраконазолом индинавир назначают в дозе 600 мг 3 раза в сутки. Силденафил: доза силденафила не более 25 мг с интервалом 48 часов.

Дополнительная информация: один из первых ИП, появившихся на рынке в 1996 году. Из-за своей токсичности индинавир больше не входит в число предпочтительных антиретровирусных препаратов.

Подробную информацию см. на стр.: 108

Интерферон альфа 2a/2b

Компания-производитель: Essex (интерферон α -2b под названием Интрон А[®], пегилированный интерферон под названием Пегинтрон[®]) и Roche (интерферон α -2a под названием Роферон[®], пегилированный интерферон под названием Пегасис[®]).

Показания к применению и торговое название: лечение хронического гепатита С (интерферон α -2b и интерферон α -2a), возможно, также для лечения хронического гепатита В (α -2a). Лечение саркомы Капоши при достаточном количестве лимфоцитов CD4 (>250 мкл⁻¹); пегилированные интерфероны не одобрены для лечения саркомы Капоши.

- ПегИнтрон[®] в шприц-ручках: 50, 80, 100, 120, 150 мкг в 0,5 мл.
- Пегасис[®]: заполненный раствором препарата шприц, содержащий 135 или 180 мкг пегилированного интерферона α -2a.
- Роферон-А[®]: заполненный раствором препарата шприц, содержащий 3; 4,5; 9; 18 млн МЕ интерферона α -2a.
- Интрон А[®] в шприц-ручках: 18, 30, 60 млн МЕ.

Доза: ПегИнтрон[®]: 1,5 мкг/кг массы тела один раз в неделю. Пегасис[®]: 180 мкг один раз в неделю.

Обычные интерфероны: 6 млн МЕ три раза в неделю.

При саркоме Капоши длительность лечения зависит от ответа на лечение, при гепатите С — от генотипа вируса гепатита С и ответа на лечение. Интерферон вводится подкожно.

Побочные эффекты: возникают часто. Гриппоподобные симптомы, в частности, лихорадка и миалгии. Депрессия до тяги к суициду, слабость, нарушения сна, изменения личности. Анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Аутоиммунный тиреоидит. Обратимое выпадение волос. Возможны нарушения зрения.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: гриппоподобные симптомы обычно возникают в первые несколько часов после введения препарата; их можно облегчить с помощью 1000 мг парацетамола, которые следует принять перед введением интерферона. Все побочные эффекты обычно проходят после отмены препарата.

Противопоказания: тяжелые нарушения функции почек и печени, тяжелые болезни сердца, нарушения кроветворения, заболевания ЦНС (эпилепсия, тяжелая депрессия), декомпенсированные заболевания щитовидной железы.

В начале лечения определять показатели клинического анализа крови каждые 2 недели, затем один раз в месяц вместе со стандартными лабораторными исследованиями. Определять ТТГ раз в 3 месяца. Препараты интерферона следует хранить в холодильнике.

Интеленсе[®] — см. Этравирин.

Интрон А[®] — см. Интерферон.

Инвираз[®] — см. Саквинавир.

Исентресс[®] — см. Ралтегравир.

Изониазид

Компания-производитель и торговое название: выпускается несколькими компаниями, поэтому у него много разных торговых названий.

Показания к применению: компонент комбинированной схемы лечения туберкулеза. Профилактика туберкулеза после виража туберкулиновой пробы.

- Изозид композитум®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 200, 300 или 400 мг изо-ниазида и 40, 60 или 80 мг витамина В6 (пиридоксина гидрохлорида).
- Также входит в состав разных комбинированных препаратов (см. рифампин).

Доза: 200–300 мг один раз в сутки (4–5 мг/кг, максимальная доза 300 мг) внутрь, в/в только в тяжелых случаях в первые две недели лечения. Для профилактики нейропатии назначают пиридоксин 100 мг внутрь один раз в сутки. Пиридоксин входит в состав таблеток Изозид композитум® в количестве 20 мг на каждые 100 мг изониазида.

Доза для детей: 6 (до 10) мг/кг один раз в сутки, максимальная доза 300 мг/сут.

Побочные эффекты: токсический гепатит (чаще у пожилых, у больных с хроническими заболеваниями печени и лиц, злоупотребляющих алкоголем). Периферическая нейропатия. При выраженной нейропатии отменить изониазид и назначить на несколько недель пиридоксин и витамин В₁₂. Психоз, нарушения со стороны ЦНС. Лихорадка, сыпь, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: противопоказания: острый гепатит, лекарственное поражение печени или тяжелые лихорадочные реакции при лечении изониазидом в анамнезе, периферическая нейропатия, макрогематурия. Обязательно назначать в сочетании с витамином В6.

Вступает в лекарственные взаимодействия с барбитуратами, циклосерином, теофиллином, фенитоином и рифампином; во избежание нарушений со стороны ЦНС дозы этих препаратов нужно снизить.

При приеме с антацидами, содержащими алюминий, нарушается всасывание изониазида.

Из-за риска развития периферической нейропатии не назначать одновременно с диданозином или ставудином. На фоне лечения изониазидом следует проявлять крайнюю осторожность в отношении приема алкоголя.

В первое время раз в 2 недели нужно определять показатели клинического анализа крови, активность трансаминаз, уровень билирубина и показатели функции почек. При повышении активности аминотрансфераз более чем в 3 раза от исходного и появлении симптомов гепатита, либо повышении активности аминотрансфераз в 5 раз и более в отсутствие симптомов — отменить препарат.

Итраконазол

Компания-производитель и торговое название: выпускается несколькими компаниями, поэтому у него много разных торговых названий.

Показания к применению: гистоплазмоз, аспергиллез, плохо поддающийся лечению кандидоз (препарат второго ряда). Также применяется при дермато- и онихомикозах.

- Семпера®: капсулы, содержащие 100 мг препарата.
- Семпера 7®: 7 капсул по 100 мг.
- Семпера® раствор для приема внутрь, 10 мг/мл (150 мл).

Доза: Устойчивые к флуконазолу кандидозные инфекции: 100 мг один раз в сутки или 100 мг два раза в сутки (до 200 мг 2 раза в сутки), лучше в форме раствора для приема внутрь. Гистоплазмоз, аспергиллез: 200 мг 2 раза в сутки.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, сыпь, головокружение. Токсический гепатит.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: Для максимального всасывания препарата капсулы следует принимать сразу после еды. Всасывание препарата улучшают кислые напитки, например, кола или апельсиновый сок.

Не назначать капсулы итраконазола вместе с диданозином, H₂-блокаторами, омепразолом, антацидами. Не назначать вместе (ни капсулы, ни раствор для приема внутрь) с рифампином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, симвастатином, ловастатином и изониазидом (эти препараты снижают биодоступность итраконазола).

Итраконазол повышает сывороточные уровни циклоспорина, блокаторов кальциевых каналов, дигоксина, ловастатина, симвастатина и индинавира. Итраконазол оказывает отрицательный инотропный эффект и поэтому противопоказан при сердечной недостаточности.

Дополнительная информация: из-за многочисленных взаимодействий и нестабильности концентрации в плазме крови бывает сложно определить оптимальную дозу итраконазола. Однако в отличие от флуконазола итраконазол обладает активностью против многих штаммов *Candida*, не относящихся к *C. albicans*, а также эффективен при аспергиллезе и гистоплазмозе.

Калетра® — см. LPV/г.

Кивекса® (США: Эпзиком)

Компания-производитель: GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции.

- Кивекса®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 600 мг абакавира и 300 мг ламивудина.

Доза: 1 таблетка один раз в сутки. При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) заменить комбинированный препарат с фиксированными дозами на отдельные препараты ламивудина и абакавира, чтобы уменьшить дозу ламивудина.

Побочные эффекты: реакции гиперчувствительности на абакавир (см. описание абакавира). Возможно, усиливается риск возникновения инфаркта миокарда у пациентов из группы риска сердечно-сосудистых осложнений. В остальном хорошо переносится.

Дополнительная информация: широко применяющийся комбинированный препарат с фиксированными дозами. Необходимо помнить о возможности развития реакции гиперчувствительности на абакавир. Однако риск РГЧ можно значительно уменьшить с помощью HLA-типирования. С осторожностью применять у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (см. описания абакавира и ламивудина).

Подробную информацию см. на стр.: 91

Клацид® — см. Кларитромицин.

Ламивудин — см. ЗТС.

Лексива® — см. Фосампренавир.

LPV/г

Компания-производитель: Abbott.

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции.

- Калетра®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 200 мг лопинавира и 50 мг ритонавира.
- Калетра®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 100 мг лопинавира и 25 мг ритонавира.
- Калетра®: раствор для приема внутрь, 80 мг лопинавира и 20 мг ритонавира в 1 мл.

Доза: 2 капсулы два раза в сутки (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) или 5 мл раствора для приема внутрь два раза в сутки. В США одобрен режим применения 4 капсулы один раз в сутки. Для детей выпускаются таблетки с меньшей дозировкой (под названием Алувия®).

Побочные эффекты: чаще всего диарея, тошнота, дислипидемия. Реже — головная боль, повышенная активность печеночных трансаминаз.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: раствор для приема внутрь следует хранить в холодильнике; к таблеткам это не относится. Принимать независимо от приема пищи.

Вступает во множественные лекарственные взаимодействия. Не назначать одновременно с препаратами, в метаболизме которых участвуют ферменты CYP3A или CYP2D6: флекаинид, пропafenон, терфенадин, алкалоиды спорыньи, цизаприд, мидазолам, триазолам.

При применении в комбинации с эфавирензом (и, вероятно, при одновременном применении с невирапином) дозу лопинавира необходимо увеличить до 3 капсул 2 раза в сутки или до 6,5 мл раствора 2 раза в сутки. Требуется измерять концентрацию препарата в крови.

Рифампин и препараты зверобоя снижают эффективность лопинавира.

Назначать с осторожностью одновременно с ловастатином и симвастатином (риск миопатии, рабдомиолиза), карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином и силденафилом (риск артериальной гипотензии), амиодароном, варфарином, лидокаином, трициклическими антидепрессантами, хинидином, циклоспорином, такролимусом. У пациентов с нарушенной функцией печени или с выраженным увеличением активности печеночных трансаминаз необходимо регулярно измерять сывороточную концентрацию препарата.

Если лопинавир назначается вместе с диданозином, диданозин следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема лопинавира. Раствор лопинавира содержит этанол, поэтому принимающим его пациентам противопоказаны дисульфирам и метронидазол. Оральные контрацептивы могут быть неэффективны; требуются дополнительные меры контрацепции. Может потребоваться увеличение дозы метадона.

При одновременном применении с рифабутином дозу рифабутина снижают на 75% (до 150 мг/сут через день).

Дополнительная информация: эффективный ИП для лечения как пациентов, ранее получавших АРТ, так и для применения в составе начальных схем АРТ. Один из наиболее широко применяющихся антиретровирусных препаратов. К недостаткам относятся побочные эффекты — нарушения работы ЖКТ (диарея) и зачастую выраженная дислипидемия. Как и при применении любого препарата группы ИП, необходимо учитывать риск развития липодистрофии и различные лекарственные взаимодействия. Преимуществом по сравнению с другими ИП является отсутствие необходимости хранения таблеток в холодильнике.

Подробную информацию см. на стр.: 108

Маравирок

Компания-производитель: Pfizer.

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции, вызванной CCR5-тропными штаммами ВИЧ, у ранее получавших АРТ пациентов.

- Селзентри®: таблетки, 150 мг и 300 мг.

Доза: 300 мг два раза в сутки независимо от приема пищи. Доза маравирока зависит от того, какие препараты входят в схему лечения.

Одновременно назначаемые с маравиروком препараты	Коррекция дозы маракирока
Невирапин, тенофовир, другие НИОТ	нет
Эфавиренз (при отсутствии ингибиторов протеазы или других сильных ингибиторов изофермента СУР3А4)	600 мг два раза в сутки
Рифампин (при отсутствии ингибиторов протеазы или других сильных ингибиторов изофермента СУР3А4)	600 мг два раза в сутки
Усиленные ритонавиром ИП (исключение: с TPV/г и FPV/г маравирик назначается в стандартной дозе)	150 мг два раза в сутки
Эфавиренз + ингибитор протеазы (исключение: FPV/г)	150 мг два раза в сутки
Рифабутин + ингибитор протеазы (исключение: с TPV/г и FPV/г маравирик назначается в стандартной дозе)	150 мг два раза в сутки
Итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, телитромицин	150 мг два раза в сутки

В составе комбинированной терапии доза маравирика всегда зависит от ИП; при одновременном применении ингибитора и индуктора изофермента СУР3А4 преобладает эффект ингибитора.

Коррекция (снижение) дозы маравирика при сниженном клиренсе креатинина:

Клиренс креатинина (мл/мин)	При отсутствии в схеме терапии сильного ингибитора СУР3А4 или при совместном применении с TPV/г	В комбинации с сильным ингибитором изофермента СУР3А4, например, LPV/г, DRV/г, ATV/г, кетоконазолом	В комбинации с SQV/г
50–80	Коррекция интервала между дозами не требуется	Каждые 24 часа	Каждые 24 часа
30–49			Каждые 48 часа
<30			Каждые 72 часа

Побочные эффекты: хорошо переносится. Редко — головная боль, головокружение, слабость, тошнота. В высоких дозах вызывает ортостатическую гипотензию. Сообщалось о редких случаях повышения активности КФК, развития мукозита. Данных об отдаленных токсических эффектах (при приеме дольше 48 недель) пока нет.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: маравирик и рифампин не рекомендуется назначать одновременно. Изониазид на фоне лечения маравириком не следует назначать из-за усиления гепатотоксичности. Препараты зверобоя снижают уровень маравирика, поэтому их одновременное применение тоже не рекомендуется.

Перед назначением маравирика необходимо определять тропизм вируса (препарат активен только против R5-тропных вирусов). Вероятно, достаточно генотипирования.

Дополнительная информация: первый блокатор рецепторов CCR5 и первый ингибитор проникновения в лекарственной форме для приема внутрь, одобренный для лечения ВИЧ-инфекции. Поскольку маравирик подавляет репликацию только CCR5-тропных вирусов, перед началом лечения следует определять тропизм вируса к корецепторам. Очень хорошо переносится. Сложные правила выбора суточной дозы в зависимости от одновременно применяющихся препаратов.

Подробную информацию см. на стр.: 117

Мавид® — см. Кларитромицин.

Микобутин® — см. Рифабутин.

Нелфинавир

Компания-производитель: Hoffmann-La Roche (Европа), Pfizer (США).

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции.

- Вирасепт®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 250 мг нелфинавира.
- Вирасепт®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 625 мг нелфинавира (отсутствуют в Европе).
- Вирасепт порошок®, 50 мг/г.

Доза: 1250 мг два раза в сутки (5 таблеток) или 750 мг три раза в сутки (3 таблетки) во время еды. Усиление ритонавиром неэффективно.

Побочные эффекты: Часто развивается диарея (>20%). Отмечаются метеоризм и тошнота. Липодистрофия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: нелфинавир нельзя назначать одновременно с рифампином, оральными контрацептивами, астемизолом, терфенадином, цизапридом, триазоламом, алкалоидами спорыньи, симвастатином, ловастатином, препаратами зверобоя. При одновременном применении рифабутин назначают в дозе 150 мг один раз в сутки, а дозу нелфинавира увеличивают до 1250 мг два раза в сутки или до 1000 мг 3 раза в сутки.

Метадон: при появлении симптомов абстиненции дозу метадона можно увеличить.

Силденафил: максимальная доза 25 мг с интервалом не менее 48 часов.

При диарее обычно эффективен лоперамид (максимальная суточная доза 16 мг).

Дополнительная информация: Нелфинавир уступает по эффективности усиленным ритонавиром ИП и ННИОТ. К основным недостаткам препарата относятся необходимость приема большого числа таблеток, а также часто возникающая диарея как побочный эффект препарата. Может назначаться детям (в порошке) и беременным. В 2007 году нелфинавир был временно отозван с европейского рынка по причине проблем, связанных с его производством. Сейчас он появился снова.

Подробную информацию см. на стр.: 128

Нейпоген® — см. Г-КСФ.

Невирапин

Компания-производитель: Boehringer Ingelheim.

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции. Противопоказан ранее не получавшим АРТ пациентам с высокими показателями иммунного статуса (женщинам с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ и мужчинам с количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл⁻¹) из-за повышенного риска гепатотоксичности (см. ниже).

- Вирамун®: таблетки, содержащие 200 мг невирапина.
- Вирамун суспензия®: 10 мг/мл.

Доза: 1 таблетка два раза в сутки. Лечение невирапином всегда начинают с вводного двухнедельного периода, в течение которого пациент получает препарат в половинной дозе: 1 таблетку в сутки. Это уменьшает вероятность появления сыпи. Невирапин можно принимать независимо от приема пищи.

Побочные эффекты: гепатотоксичность (повышение трансаминаз у 10–15% пациентов), сыпь. При одновременном появлении обоих побочных эффектов необходимо вести пациента с крайней осторожностью (см. ниже). Реже возникают лихорадка, тошнота, сонливость, головная боль, миалгии. Они могут появляться как на фоне сыпи или гепатотоксичности, так и сами по себе. Практически у всех пациентов повышается активность гамма-глутамилтрансферазы.

Для отслеживания проявлений гепатотоксичности (когда активность трансаминаз превышает верхнюю границу нормы более чем в три раза) показатели функции печени в течение первых

двух месяцев лечения проверяют каждые две недели. Затем показатели функции печени проверяют ежемесячно, поскольку в половине случаев гепатотоксичность развивается после первых трех месяцев лечения. В случае обнаружения гепатотоксичности лечение прекращают до восстановления исходных показателей функции печени, после чего прием невирапина возобновляют с дозы 200 мг/сут, и только после длительного наблюдения дозу невирапина повышают до 200 мг 2 раза в сутки. Если активность ферментов печени повышается снова, невирапин отменяют и в дальнейшем не назначают. Риск выше у пациентов с высокими показателями иммунного статуса (у женщин с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ риск гепатотоксичности возрастает в 12 раз; у мужчин с количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл⁻¹ риск гепатотоксичности возрастает в 5 раз). Возможно, такое повышение риска происходит только у пациентов, ранее не получавших АРТ.

Сыпь легкой степени, обычно возникающая в первые недели лечения, может быть устранена с помощью антигистаминных препаратов (например, Фенистила ретарда® по одной таблетке в сутки), если не затронуты слизистые оболочки и нет повышения активности трансаминаз. При тяжелой сыпи невирапин отменяют; рекомендуется назначить глюкокортикостероиды, например, преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 3–5 суток. Невирапин также следует отменить при появлении других общих симптомов (лихорадки, конъюнктивита, миалгии, артралгии, общего недомогания). Если сыпь появляется в первые 2 недели лечения, дозу препарата не увеличивают до полного разрешения сыпи. Профилактическое назначение глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов не рекомендуется.

При длительном приеме невирапин хорошо переносится. В частности, он не вызывает нарушений липидного обмена. При длительном лечении почти всегда повышена активность гамма-глутамилтрансферазы, допустимы показатели до 150 Ед/л.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: при нарушении функции печени применять с осторожностью (по возможности следует проводить МТК). Желательно не назначать одновременно с рифампином, кетоконазолом, препаратами зверобоя. При одновременном применении с невирапином может потребоваться увеличение дозы метадона. При одновременном применении с LPV/г дозу Калетры® увеличивают до 3 капсул два раза в сутки). Невирапин не следует назначать для постконтактной профилактики, если есть возможность назначения других препаратов.

Дополнительная информация: невирапин — широко используемый ННИОТ, который также применяется для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. Как и для других ННИОТ, достаточно одной точечной мутации, чтобы к препарату возникла выраженная устойчивость. В течение первых недель приема препарата могут развиваться аллергические реакции и гепатотоксичность (начинать лечение с вводной дозы). Однако при длительном приеме невирапин хорошо переносится (отсутствие влияния на липидный обмен).

Подробную информацию см. на стр.: 98

Норвир® — см. Ритонавир.

Пегасис® — см. Интерферон.

ПегИнтрон® — см. Интерферон.

Пентакаринат® — см. Пентамидин.

Пентамидин

Компания-производитель: Sanofi Aventis/GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: лечение и вторичная профилактика пневмоцистной пневмонии при наличии противопоказаний к котримоксазолу (гиперчувствительность, устойчивость к лечению). Также для лечения лейшманиоза внутренних органов.

- Пентакаринат®: флаконы с порошком для приготовления раствора для инъекций, содержащие 300 мг пентамидина.

Доза: лечебная доза: 200–300 мг Пентакарината® один раз в сутки в/в в течение 5 дней (4 мг/кг), затем уменьшить дозу вдвое. При очень легком течении препарат можно назначать ингаляционно по 300 мг/сут. При почечной недостаточности и клиренсе креатинина 10–50 мл/мин: 4 мг/кг каждые 24–36 часов; при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин: 4 мг/кг каждые 48 часов.

Профилактика: ингаляции 300 мг препарата 1–2 раза в месяц.

Побочные эффекты: часто развиваются при в/в введении: тошнота, рвота, металлический вкус во рту; нефротоксичность (повышается уровень креатинина на второй неделе лечения) вплоть до почечной недостаточности. Гипо- или гипергликемия (может появиться даже спустя месяцы после окончания лечения), артериальная гипотензия, аритмия, панкреатит. Лейкопения и тромбоцитопения. Ингаляции могут провоцировать кашель, редко — астматический приступ.

Лекарственные взаимодействия, предостережения:

Ингаляции: пентамидин в форме аэрозоля противопоказан при бронхиальной астме и лечении бета-адреноблокаторами. При поражении легких ингаляции могут быть неэффективны. Желательно перед ингаляцией пентамидина проводить ингаляцию бета-адреномиметиков (например, Беротека®).

Инфузии: настороженность в отношении почечной и печеночной недостаточности, артериальной гипер- и гипотензии, гипергликемии, цитопении. Обязательно обеспечить достаточное поступление электролитов и жидкости. Нельзя назначать одновременно с другими нефротоксичными препаратами (в том числе аминогликозидами, амфотерицином В, фоскарнетом). До, во время и после инфузии пациент должен лежать на спине (опасность артериальной гипотензии). Пентамидин следует вводить медленно, в течение не менее 2 часов. Ежедневно определять АМК, сывороточный уровень креатинина, показатели клинического анализа крови, уровень глюкозы натощак, сывороточные уровни электролитов и выполнять анализ мочи; раз в неделю определять уровень билирубина, активности щелочной фосфатазы и трансаминаз.

Пириметамин

Компания-производитель: GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: профилактика и лечение токсоплазмоза головного мозга. Профилактика пневмоцистной пневмонии.

- Дараприм®: таблетки, содержащие 25 мг пириметамина.

Доза: лечение токсоплазмоза: Дараприм® 2 таблетки по 25 мг (50 мг) 2 раза в сутки (в течение 3 дней, затем по одной таблетке 2 раза в сутки) + Лейковорин® по одной таблетке (15 мг) 3 раза в неделю + либо сульфадiazин, либо клиндамицин, либо атоваквон (препарат второго ряда).

Профилактика пневмоцистной пневмонии в сочетании с дапсоном: Дараприм® 2 таблетки по 25 мг (50 мг) в неделю + Дапсон® 1 таблетка (50 мг) 1 раз в сутки + Лейковорин® 2 таблетки по 15 мг (30 мг) в неделю.

Побочные эффекты: тошнота, схваткообразные боли в животе, рвота, диарея, лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Редко — судорожные припадки, тремор, атаксия.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: пириметамин противопоказан при мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты. Осторожно назначать больным с судорожными припадками, почечной недостаточностью, бронхиальной астмой и недостаточ-

ностью Г-6-ФД. Для снижения риска угнетения кроветворения все пациенты, принимающие пириметамин, должны получать фолиат кальция. Препараты фолиевой кислоты применять бесполезно, поскольку пириметамин блокирует метаболизм фолиевой кислоты.

В первое время необходимо еженедельно определять показатели клинического анализа крови.

Ралтегравир

Компания-производитель: Merck.

Показания к применению и торговое название: лечение ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее получавших АРТ. Однако в ближайшее время ожидается снятие ограничений по применению ралтегравира при ВИЧ-инфекции.

▪ Исентресс®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 400 мг ралтегравира.

Доза: 1 таблетка 400 мг два раза в сутки независимо от приема пищи. у пациентов с почечной недостаточностью или умеренной печеночной недостаточностью нет необходимости в коррекции дозы.

Побочные эффекты: ралтегравир очень хорошо переносится; в клинических исследованиях этот препарат вызывал в целом не больше побочных эффектов, чем плацебо. С частотой от 1 до 10% он вызывал головокружение, боль в животе, метеоризм, запор, потливость, артралгии, разбитость, общую слабость. При приеме этого препарата может нарушаться способность управлять автотранспортом из-за головокружений (редко). Сыпь (легкой степени тяжести, крайне редко приводит к отмене препарата). Недавно было опубликовано предупреждение FDA о том, что он может вызывать суицидальные мысли.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: ралтегравир в основном метаболизируется путем глюкуронизации при помощи фермента UGT1A1, поэтому предполагается, что он не будет вступать в значимые лекарственные взаимодействия с другими антиретровирусными препаратами. Сильные индукторы изофермента UGT1A1, например, рифампин, снижают уровни ралтегравира в плазме крови. Если избежать одновременного применения не представляется возможным, дозу ралтегравира следует удвоить. Омепразол и другие препараты, снижающие кислотность желудочного сока, могут повышать уровни ралтегравира в плазме крови.

Дополнительная информация: первый зарегистрированный ингибитор интегразы. Отличается хорошей переносимостью. Уже зарекомендовал себя как незаменимый препарат резервной терапии, проявляющий крайне высокую эффективность как при лечении пациентов с множественной лекарственной устойчивостью вируса, так и при лечении пациентов, ранее не получавших АРТ. Недостатки: достаточно низкий барьер к формированию резистентности, перекрестная резистентность с элвитегравиром и отсутствие на сегодняшний день данных о длительном применении препарата.

Подробную информацию см. на стр.: 123

Ребетол® — см. Рибавирин.

Рибавирин

Компания-производитель: Roche и Essex.

Показания к применению и торговое название: лечение хронического гепатита С, только в комбинации с интерфероном. В Европе для лечения ХГС у ВИЧ-инфицированных одобрен только Копегус®.

- Копегус®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 200 мг или 400 мг рибавирина.
- Ребетол®: капсулы, покрытые твердой желатиновой оболочкой, содержащие 200 мг рибавирина.
- Ребетол®: раствор для приема внутрь, 40 мг/мл.

Доза: суточная доза при массе тела < 65 кг — 800 мг, при массе тела 65-85 кг — 1000 мг, при массе тела > 85 кг — 1200 мг. Суточную дозу следует разделить на 2 приема и принимать во время еды. Длительность лечения зависит от генотипа вируса и ответа на лечение.

Побочные эффекты: самый частый побочный эффект — гемолитическая анемия (снижение уровня гемоглобина не менее чем на 20 г/л); реже — расстройства ЖКТ, головная боль и упадок сил. Изредка (в комбинации с НИОТ): лактацидоз, панкреатит.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: рибавирин противопоказан при тяжелой ишемической болезни сердца, почечной недостаточности, декомпенсированном циррозе печени, гемоглобинопатии. Он также противопоказан беременным (оказывает тератогенное действие).

При снижении гемоглобина до уровня <100 г/л дозу рибавирина следует уменьшить до 600-800 мг/сут. При уровне гемоглобина <85 г/л рибавирин следует отменить. Однако перед тем, как снижать дозу или отменять рибавирин, можно попытаться повысить уровень гемоглобина с помощью эритропоэтина или переливаний крови. Не следует назначать рибавирин одновременно с другими препаратами, угнетающими кроветворение (зидовудином).

При одновременном применении с другими НИОТ рибавирин может вызвать лактацидоз. Риск наиболее высок в сочетании с диданозином, однако осторожность необходима и при лечении другими НИОТ, особенно ставудином. Возможен антагонизм с абакавиром (механизм не установлен). Рибавирин может усиливать депрессию, вызванную эфавирензом.

В начале лечения один раз в 2 недели, а затем один раз в месяц следует определять показатели клинического анализа крови, активность АЛТ, амилазы и липазы. При появлении неспецифических симптомов измерить уровень лактата в крови.

Рескриптор® — см. Делавирдин.

Ретровир® — см. AZT.

Реатаз® — см. Атазанавир.

Рифабутин

Компания-производитель: Pfizer.

Показания к применению и торговое название: инфекции, вызванные *Mycobacterium avium complex* (применяется в комбинации с двумя другими препаратами, обычно этамбутолом и азитромицином). Кроме того, применяется для лечения туберкулеза у пациентов, которым противопоказан рифампин.

- Микобутин® (раньше выпускался под названием Альфацид®): капсулы, содержащие 150 мг рифабутина.

Доза: 300 мг рифабутина в сутки (+ азитромицин + этамбутол).

При почечной недостаточности с клиренсом креатинина < 30 мл/мин дозу необходимо уменьшить на 50%.

Коррекция дозы при одновременном применении с антиретровирусными препаратами:

Препарат	Рекомендация по коррекции доз препаратов
ATV/r*, DRV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	Рифабутин: 150 мг через день или три раза в неделю (см. аннотацию к препарату)
Нелфинавир	Нелфинавир 1250 мг два раза в сутки + рифабутин 150 мг/сут
Делавирдин	Рифабутин противопоказан
Эфавиренз	Увеличить дозу рифабутина до 450 мг/сут или 600 мг 2–3 раза в неделю.
Невирапин	Стандартная доза

* /r = усиленный ритонавиром

Побочные эффекты: Тошнота, рвота, повышение активности печеночных ферментов, желтуха. Увеит обычно только при дозе > 300 мг/сут и сопутствующем лечении кларитромицином или флуконазолом. Красное окрашивание мочи, кожи и биологических жидкостей (необходимо предупредить об этом пациента).

Лекарственные взаимодействия, предостережения: рифабутин противопоказан при тромбоцитопении и тяжелом нарушении функции печени. Необходимо определять показатели клинического анализа крови и активность ферментов печени сначала один раз в 2 недели, затем один раз в месяц.

Рифабутин снижает эффективность следующих препаратов: анальгетиков, антикоагулянтов, глюкокортикостероидов, циклоспорина, препаратов наперстянки (кроме дигоксина), дапсона, пероральных гипогликемических средств, оральных контрацептивов, наркотических анальгетиков, фенитоина и хинидина. Эритромицин, кетоконазол, итраконазол, флуконазол и кларитромицин могут повышать уровни рифабутин в плазме крови. Антациды следует принимать не ранее, чем через 3 часа после приема рифабутин.

Рифампин

Компания-производитель и торговое название: выпускается несколькими компаниями, поэтому у него много разных торговых названий. Также входит в состав нескольких комбинированных препаратов (см. ниже).

Показания к применению: туберкулез. Применяется только в составе комбинированных противотуберкулезных схем терапии.

- Рифа[®]: таблетки, содержащие 150, 300, 450 или 600 мг рифампина.
- Эремфат[®]: сироп для приема внутрь, концентрация рифампина 20 мг/мл.
- Эремфат[®]: для в/в введения 300 мг и 600 мг.
- Рифинаг[®] или Тебезиум дуо[®]: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг рифампина и 150 мг изониазида.
- Рифатер[®] или Тебезиум трио[®]: таблетки, покрытые сахарной оболочкой, содержащие 120 мг рифампина, 50 мг изониазида и 300 мг пиразинамида.

Доза: 600 мг/сут (при массе тела >50 кг) или 450 мг/сут (при массе тела <50 кг). Лучше принимать утром натощак.

Побочные эффекты: токсический гепатит (до 20% случаев), холестатические изменения. Красное окрашивание мочи и других биологических жидкостей (предупредить об этом пациента). Мягкие контактные линзы могут необратимо окраситься в красный цвет. Часто аллергические реакции. Расстройства ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: с осторожностью назначать пациентам с хроническими заболеваниями печени. Отменить рифампин, если активность АЛТ >100 Ед/л или повысился уровень билирубина (после возвращения лабораторных показателей в пределы нормы можно осторожно возобновить лечение препаратом, постепенно повышая дозу), а также если у больного развилась тяжелая персистирующая диарея (псевдомембранозный колит).

Не следует назначать рифампин, если необходима АРТ с ННИОТ или ИП.

Рифампин повышает метаболизм различных препаратов и снижает их эффективность при одновременном применении. К ним относятся атоваквон, варфарин, барбитураты, бензодиазепины, бета-блокаторы, кларитромицин, контрацептивы, глюкокортикостероиды, пероральные гипогликемические средства, циклоспорин, дапсон, препараты наперстянки, доксициклин, эритромицин, галоперидол, кетоконазол, метадон, фенитоин, теofilлин, триметоприм, верапамил.

Нельзя назначать одновременно с кетоконазолом и вориконазолом.

Антациды, опиаты и холиноблокаторы снижают биодоступность рифампина при приеме внутрь при приеме в одно и то же время, поэтому рифампин следует принимать за несколько часов до приема этих препаратов.

Противопоказан беременным.

Каждые 2 недели следует определять показатели клинического анализа крови и показатели функции печени.

Ритонавир

Компания-производитель: Abbott.

Показания к применению и торговое название: для лечения ВИЧ-инфекции. Входит в состав комбинированного препарата Калетра®.

- Норвир®: капсулы в мягкой желатиновой оболочке, содержащие 100 мг ритонавира.
- Норвир®: раствор для приема внутрь, 80 мг/мл (7,5 мл = 600 мг).

Доза: в редких случаях, когда ритонавир применяется в качестве самостоятельного ИП, доза составляет 600 мг два раза в сутки (дозу повышают постепенно в течение 2 недель: в первые двое суток доза составляет 300 мг 2 раза в сутки, на 3–5-ые сутки — 400 мг 2 раза в сутки, с 6-х по 13-ые сутки — 500 мг 2 раза в сутки). Однако оптимальное использование ритонавира — применение его в качестве усилителя других ИП. Суточные дозы ритонавира в комбинациях с другими ИП:

- Атазанавир (Реатаз®, 300 мг один раз в сутки) + 100 мг ритонавира один раз в сутки.
- Дарунавир (Презиста®, 600 мг два раза в сутки) + 100 мг ритонавира два раза в сутки.
- Дарунавир (Презиста®, 800 мг один раз в сутки) + 100 мг ритонавира один раз в сутки.
- Фосампренавир (Телзир®, 700 мг два раза в сутки) + 100 мг ритонавира два раза в сутки, также 1400 мг фосампренавира один раз в сутки + 200 мг ритонавира один раз в сутки (только в США для пациентов, ранее не получавших АРТ).
- Индинавир (Криксиван®, 800 мг два раза в сутки) + 100 мг ритонавира два раза в сутки, также 400 мг ритонавира два раза в сутки + 400 мг индинавира два раза в сутки.
- Лопинавир (Калетра®) комбинированный препарат с фиксированными дозами — см. LPV/r.
- Саквинавир (Инвираз®, 1000 мг два раза в сутки) + 100 мг ритонавира два раза в сутки.
- Типранавир (Аптивус®) + 200 мг ритонавира два раза в сутки.

Побочные эффекты: зависят от дозы препарата; часто — тошнота, рвота, диарея, парестезии вокруг рта, ощущения покалывания в руках и ногах. Повышение активности печеночных трансаминаз и ГГТ, дислипидемия, липодистрофия, редко — сахарный диабет.

Дополнительная информация: ритонавир даже в низких дозах вступает в лекарственные взаимодействия со множеством препаратов. С ритонавиром нельзя назначать одновременно рифампин, амиодарон, астемизол, бепридил, терфенадин, энкаинид, флекаинид, цизаприд, триазолам, алкалоиды спорыньи, симвастатин, ловастатин, хинидин, препараты зверобоя. Кроме того, нежелателен прием силденафила.

Следующие препараты можно сочетать с ритонавиром с осторожностью (нужно следить за концентрацией ритонавира и — по возможности — назначаемых с ним одновременно препаратов): метадон, иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус), макролиды (эритромицин, кларитромицин), глюкокортикостероиды, блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, прочие антидепрессанты, нейролептики (галоперидол, рисперидон, тиоридазин), противогрибковые средства (кеконазол, итраконазол), карбамазепин, толбутамид, рифабутин, теофиллин, варфарин.

Подробную информацию см. на стр.: 108

Саквинавир

Компания-производитель: Hoffmann-La Roche.

Показания к применению и торговое название: для лечения ВИЧ-инфекции.

- Инвираз® 500®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 500 мг саквинавира.

Доза: 1000 мг саквинавира два раза в сутки + 100 мг ритонавира два раза в сутки.

Побочные эффекты: преобладают нарушения функции ЖКТ: диарея, тошнота, неприятные ощущения в животе, метеоризм. В остальном переносится удовлетворительно. Редко — повышение активности трансаминаз или ГГТ, головная боль. Как и другие ИП, при длительном лече-

нии саквинавир может вызывать липодистрофию, дислипидемию и нарушение толерантности к глюкозе.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: нельзя сочетать с рифампином, астемизолом, терфенадином, цизапридом, триазололом, алкалоидами спорыньи, симвастатином, ловастатином и препаратами зверобоя. Если саквинавир не применяется одновременно с другими ингибиторами протеазы, его следует принимать во время еды.

Дополнительная информация: саквинавир был первым ИП, одобренным для лечения ВИЧ-инфекции. Это произошло в 1995 году. Обычно он хорошо переносится, за исключением желудочно-кишечных нарушений, и не вызывает тяжелых ранних побочных эффектов. После появления капсул по 500 мг количество принимаемых таблеток в сутки резко уменьшилось.

Подробную информацию см. на стр.: 110

Семпера® — см. Итраконазол.

Собелин® — см. Клиндамицин.

Ставудин — см. d4T.

Стокрин® — см. Эфавиренз.

Сульфадиазин

Компания-производитель: Heyl.

Показания к применению и торговое название: лечение и профилактика токсоплазмоза головного мозга, только в комбинации с пириметамином.

▪ Сульфадиазин-Хейл®: таблетки, содержащие 500 мг сульфадиазина.

Доза: для лечения 2–3 таблетки по 500 мг один раз в сутки (суточная доза 4–6 г). Для профилактики снизить дозу вдвое (500 мг один раз в сутки).

При почечной недостаточности и клиренсе креатинина 10–50 мл/мин: снизить дозу вдвое. При клиренсе креатинина меньше 10 мл/мин: снизить дозу втрое.

Побочные эффекты: очень часто аллергия с зудом, лихорадкой, крапивницей (нередко приходится отменять препарат). Редко: синдром Стивенса–Джонсона. Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, диарея. Нарушения функции почек: почечная недостаточность, кристаллурия, нефролитиаз до 7% случаев. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Повышение активности печеночных ферментов.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: сульфадиазин противопоказан при гиперчувствительности к сульфаниламидам, дефиците Г-6-ФД, почечной недостаточности, тяжелом нарушении функции или заболевании печени (например, при остром гепатите), а также при беременности и кормлении грудью.

Сульфадиазин может усиливать действие производных сульфонилмочевины (пероральных гипогликемических препаратов), антикоагулянтов, дифенилгидантоина. Антациды снижают всасывание сульфадиазина (интервал между приемами должен составлять 1–2 ч). Обеспечить достаточный прием жидкости (не менее 2 л в сутки).

В начале лечения не реже одного раза в неделю определять показатели клинического анализа крови, определять активность АЛТ, креатинина и АМК.

Регулярно проводить анализ мочи. При кристаллурии провести ощелачивание мочи.

Сустива® — см. Эфавиренз.

Т-20 (энфувиртид)

Компания-производитель: Hoffmann-La Roche.

Показания к применению и торговое название: для лечения пациентов с недостаточным вирусологическим ответом на фоне продолжающейся АРТ, принимавших раньше препараты трех основных групп — ИП, НИОТ и ННИОТ.

- Фузеон® 90 мг/мл (порошок и растворитель).

Доза: 90 мг подкожно два раза в сутки.

Побочные эффекты: В целом хорошо переносится. Однако почти у всех пациентов возникают реакции в месте введения препарата: покраснение, воспаление, уплотнение, сыпь. В регистрационных исследованиях примерно 10% пациентов нуждались в периодическом применении обезболивающих или временами не могли заниматься повседневной деятельностью.

По некоторым данным, на фоне энфувиртида повышается риск бактериальной пневмонии. Это особенно важно для пациентов с повышенным риском развития пневмонии (низкое количество лимфоцитов CD4, высокая вирусная нагрузка, употребление инъекционных наркотиков, курение, легочные заболевания в анамнезе).

Реакции гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, тошнота, озноб, артериальная гипотензия) и повышение активности печеночных трансаминаз возникают редко (< 1 %).

Лекарственные взаимодействия, предостережения: взаимодействия с другими препаратами не известны. Места для инъекций: верхняя часть плеча, внутренняя часть бедра, живот. Следует часто менять места инъекций. Не вводить препарат в места с признаками воспаления после прежних инъекций. Не вводить препарат в участки с невусами, рубцами и повреждениями кожи.

Дополнительная информация: энфувиртид — ингибитор проникновения, применяющийся для лечения пациентов с обширным анамнезом АРТ. Энфувиртид необходимо вводить подкожно два раза в сутки. Применение ограничено в первую очередь из-за неудобного способа введения препарата и кожных реакций в местах инъекций. Очень дорогостоящий препарат, может удвоить общую стоимость антиретровирусного лечения.

Подробную информацию см. на стр.: 120

Тенофовир

Компания-производитель: Gilead.

Показания к применению и торговое название: для лечения ВИЧ-инфекции и хронического гепатита В.

- Вирид®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата.
- Трувада®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг тенофовира и 200 мг эмтрицитабина.
- Атрипла®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг тенофовира, 200 мг эмтрицитабина и 600 мг эфавиренза.

Доза: 300 мг один раз в сутки, принимать во время еды. При почечной недостаточности необходимо корректировать дозу. При умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) следует удвоить интервал между приемами препарата (принимать каждые 48 часов); клиренс креатинина менее 30 мл/мин служит противопоказанием к применению тенофовира. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны принимать препарат каждую неделю, сразу после завершения процедуры диализа.

Побочные эффекты: в целом хорошо переносится. Редко наблюдаются проявления нефротоксического действия препарата (почечная недостаточность, тубулопатии, включая синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет). Возможно снижение плотности костной ткани (в экспериментах на животных). Редко — повышение печеночных ферментов. Повышение

активности КФК — до 48% случаев (макроформа КФК, клиническая значимость не установлена).

Лекарственные взаимодействия, предостережения: пациенты с заболеваниями почек либо не должны получать тенофовир, либо (при отсутствии альтернативного лечения) должны получать его в меньшей дозе. Контрольные исследования (клиренс креатинина и уровень фосфатов в сыворотке крови) следует выполнять до начала приема препарата, далее каждые четыре недели в течение первого года приема препарата, а затем каждые 3 месяца.

Если уровень фосфатов в сыворотке крови < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренс креатинина < 50 мл/мин, необходимо еще раз проверить показатели функции почек через неделю. Одновременно определить уровень глюкозы и ионов калия в крови, а также уровень глюкозы в моче. При клиренсе креатинина < 50 мл/мин или уровне фосфатов в сыворотке крови < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л) может потребоваться отмена тенофовира.

Формулы для расчета клиренса креатинина:

Женщины: $(1,04 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{кг}) / \text{креатинин (мкмоль/л)}$

Мужчины: $(1,23 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{кг}) / \text{креатинин (мкмоль/л)}$

Одновременный прием тенофовира и другого препарата, выводящегося с помощью активной канальцевой секреции (например, цидофовира, ацикловира, валацикловира, ганцикловира, валганцикловира)

ж может привести к повышению сывороточных концентраций обоих препаратов.

Не назначать одновременно с диданозином, поскольку тенофовир увеличивает АУС диданозина на 44%. Атазанавир и лопинавир повышают уровни тенофовира. Тенофовир уменьшает уровни атазанавира в плазме крови (всегда усиливать с помощью 100 мг ритонавира).

Дополнительная информация: один из наиболее широко применяющихся препаратов для лечения ВИЧ-инфекции благодаря хорошей переносимости и низкой токсичности в отношении митохондрий. Однако следует учитывать его потенциальную нефротоксичность, а также лекарственные взаимодействия с некоторыми препаратами (особенно с диданозином и атазанавиром). Тенофовир также обладает активностью против вируса гепатита В; в апреле 2008 года он был официально одобрен для лечения гепатита В.

Подробную информацию см. на стр.: 89

Типранавир

Компания-производитель: Boehringer Ingelheim.

Показания к применению и торговое название: для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов либо с обширным анамнезом АРТ, либо с множественной резистентностью вируса к ИП.

▪ Аптивус®: капсулы, содержащие 250 мг типранавира.

Доза: 500 мг два раза в сутки + 200 мг ритонавира два раза в сутки; принимать во время еды.

Побочные эффекты: наиболее часто развиваются нарушения функции ЖКТ: диарея и тошнота. Повышение активности трансаминаз отмечается не менее чем в 6% случаев, в редких случаях развивается лекарственный гепатит и печеночная недостаточность. Дислипидемия наблюдается чаще, чем при приеме других ИП (в 20% случаев). Редко — сыпь (по типу крапивницы или макулопапулезная). Сообщалось о единичных случаях (и FDA выпустило соответствующее предупреждение) внутричерепных кровоизлияний (причина не установлена).

Лекарственные взаимодействия, предостережения: типранавир является субстратом, индуктором и ингибитором изофермента СYP3A, а также субстратом и ингибитором гликопротеина Р (белка-переносчика). Поэтому необходимо учитывать разные лекарственные взаимодействия, в которые вступает типранавир (см. таблицу). Типранавир снижает сывороточные уровни других ИП, поэтому его не следует включать в схемы АРТ с двумя ИП. Флуконазол и кларитромицин повышают сывороточные уровни типранавира. Антациды уменьшают уровни типранавира на 30% (принимать в разные часы).

Препараты, которые не следует назначать одновременно с типранавиром:

Антиаритмические	Амиодарон, бепридил, флекаинид, пропafenон, хинидин
Антигистаминные	Астемизол, терфенадин
Производные алкалоидов спорыньи	(Дигидро)-эрготамин, (метил)-эргоновин
Прокинетики (улучшающие моторику ЖКТ)	Цизаприд
Нейролептики	Пимозид
Седативные и снотворные	Мидазолам, триазолам

Рифампин снижает уровни типранавира на 80% (не назначать одновременно). ТРV/г повышает сывороточные уровни аторвастатина в 8–10 раз (назначить другой статин — правастатин или флувастатин). Дозу рифабутина при одновременном применении с типранавиром следует уменьшить не менее чем на 75%: 150 мг через день или 3 раза в неделю. Типранавир снижает уровни абакавира и зидовудина в плазме крови на 35–40% (значимость не установлена).

Типранавир не следует назначать пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (функциональных классов В и С по шкале Чайлда-Пью). Применять с осторожностью при наличии сопутствующего гепатита В или гепатита С. Определять показатели функции печени (ежемесячно в течение первых 6 месяцев лечения), уровни активности трансаминаз, уровни холестерина и триглицеридов до и во время лечения. У женщин, принимающих оральные контрацептивы, содержащие эстрогены, по-видимому, выше риск развития сыпи.

Дополнительная информация: типранавир — первый небелковый ИП. В двух крупных исследованиях с участием пациентов с обширным анамнезом приема ИП типранавир превзошел по эффективности оптимально подобранные комбинации антиретровирусных препаратов. Эффективный препарат резервной терапии. Для усиления типранавира требуется более высокая доза ритонавира. Необходимо учитывать множественные лекарственные взаимодействия типранавира.

Подробную информацию см. на стр.: 110

Тризивир®

Компания-производитель: GlaxoSmithKline.

Показания к применению и торговое название: для лечения ВИЧ-инфекции.

- Тризивир®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 150 мг ламивудина, 300 мг зидовудина и 300 мг абакавира.

Доза: 1 таблетка два раза в сутки. При почечной недостаточности (клиренс креатинина <50 мл/мин) необходимо корректировать дозу ламивудина, поэтому вместо комбинированного препарата используют отдельные препараты.

Побочные эффекты: в основном нарушения функции ЖКТ (см. описания отдельных препаратов). Возможна реакция гиперчувствительности на абакавир (см. описание абакавира). Возможно усиление токсичности для митохондрий. Возможно повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (см. описание абакавира).

Дополнительная информация: менее эффективен, чем схемы АРТ, составленные из препаратов разных групп. Его больше не рекомендуется назначать без добавления ИП/г или ННИОТ. К его недостаткам также относятся токсичность для митохондрий, РГЧ на абакавир и невозможность приема один раз в сутки. Тризивир® показан только пациентам, плохо соблюдающим режим лечения, а также пациентам, получающим большое количество препаратов для лечения сопутствующей патологии с риском лекарственных взаимодействий (противотуберкулезные средства, производные кумарина и т. д.).

Трувада®

Компания-производитель: Gilead (Трувада®).

Показания к применению и торговое название: для лечения ВИЧ-инфекции.

- Трувада®: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг тенофовира и 200 мг эмтрицитабина.

Доза: Трувада®: 1 таблетка один раз в сутки.

С осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью. При отсутствии других возможностей лечения пациентам с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин рекомендуется снизить дозу до 1 таблетки через день; пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин препарат Трувада® противопоказан. Всасывание препарата Трувада® не зависит от приема пищи.

Побочные эффекты: следить за показателями функции почек — см. описание тенофовира.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: см. описание тенофовира. Препарат Трувада® является препаратом выбора для лечения пациентов с хроническим гепатитом В. Отмена препарата Трувада® может спровоцировать обострение гепатита.

Дополнительная информация: Комбинированный препарат, в состав которого входят тенофовир и эмтрицитабин. На сегодняшний день один из самых широко применяемых антиретровирусных препаратов. Хорошо переносится. Однако может вызвать нарушение функции почек (см. описание тенофовира).

Подробную информацию см. на стр.: 91

Вальцит® — см. Валганцикловир.

Валганцикловир

Компания-производитель: Hoffmann-La Roche.

Показания к применению и торговое название: индукционная и поддерживающая фазы лечения ЦМВ ретинита.

- Вальцит®: таблетки, содержащие 450 мг валганцикловира.

Доза: индукционная фаза терапии: 900 мг два раза в сутки в течение 3 недель (или до рубцевания ЦМВ очагов), затем поддерживающая (супрессивная) терапия: 900 мг один раз в сутки. Принимать во время еды.

Дозы при почечной недостаточности:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Индукционная фаза терапии	Супрессивная фаза терапии
>60	900 мг два раза в сутки	900 мг один раз в сутки
40–59	450 мг два раза в сутки	450 мг один раз в сутки
25–39	450 мг один раз в сутки	450 мг каждые 48 часов
10–24	450 мг каждые 48 часов	450 мг 2 раза в неделю

Побочные эффекты: часто лейкопения, реже тромбоцитопения, анемия. Нарушения работы ЖКТ: тошнота, рвота и диарея (чаще, чем при в/в введении ганцикловира).

Лекарственные взаимодействия, предостережения: во время индукционной фазы терапии необходимо определять показатели клинического анализа крови не реже 2–3 раз в неделю. Основанием для отмены препарата является снижение количества нейтрофилов до уровня <500 мкл⁻¹ (при необходимости назначить Г-КСФ). Валганцикловир противопоказан при нейтропении <500 мкл⁻¹, тромбоцитопении <25 000 мкл⁻¹ и при сопутствующей химиотерапии.

Валганцикловир повышает уровни диданозина в два раза, поэтому сочетать эти препараты следует с осторожностью (повышается токсичность). Валганцикловир может оказывать тератогенное и канцерогенное действие; необходимо пользоваться надежными способами контрацепции.

Препарат очень дорогостоящий. При достаточном восстановлении иммунной системы его следует сразу отменить (см. главу про оппортунистические инфекции).

Дополнительная информация: валганцикловир — первый противцитомегаловирусный препарат для приема внутрь. Валганцикловир — предшественник ганцикловира, и поэтому у них общие побочные эффекты: нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Вифенд® — см. Вориконазол.

Видекс® — см. ddI.

Вирасепт® — см. Нелфинавир.

Вирумун® — см. Невирапин.

Вирид® — см. Тенофовир.

Вистид® — см. Цидофовир.

Вориконазол

Компания-производитель: Pfizer.

Показания к применению и торговое название: лечение инвазивного аспергиллеза; лечение кандидозного сепсиса у пациентов без нейтропении, лечение устойчивых к флуконазолу тяжелых кандидозных инфекций (включая *C. krusei*); лечение тяжелых грибковых инфекций, вызванных *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.

- Вифенд®: таблетки, содержащие 50 мг или 200 мг вориконазола.
- Вифенд®: порошок для приготовления раствора для инъекций, 40 мг/мл.
- Вифенд®: для внутривенного введения, 200 мг.

Доза: для в/в введения: начальная доза в первый день лечения — 6 мг/кг каждые 12 часов; затем вводят 4 мг/кг каждые 12 часов.

Для перорального приема: начальная доза в первый день лечения — 400 мг каждые 12 часов; затем 200 мг каждые 12 часов. Пациентам с массой тела менее 40 кг дозу для перорального приема уменьшают вдвое.

Побочные эффекты: повышение активности трансаминаз, сыпь. Нарушения зрения (усиление зрительного восприятия с появлением фотофобии, нечеткость зрения, нарушение цветового зрения) возникали примерно у 30% пациентов обычно в первые 30 минут после приема вориконазола и сохранялись около получаса.

Реже отмечались лихорадка, тошнота, рвота, диарея, головная боль, боль в животе.

Лекарственные взаимодействия, предостережения: Вориконазол метаболизируется системой цитохрома 450. Одновременно с вориконазолом нельзя назначать препараты, которые существенно снижают его сывороточные концентрации: рифампин, рифабутин, карбамазепин и барбитураты длительного действия.

Вориконазол существенно повышает сывороточные уровни некоторых препаратов и поэтому не должен назначаться одновременно с ними: сиролimus, производные алкалоидов спорыньи, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин. Также противопоказано одновременное лечение рифабутином.

При одновременном применении ННИОТ или ингибиторов протеазы (исключение составляет индинавир) может потребоваться коррекция доз; то же самое относится и к некоторым другим препаратам: циклоспоруину, такролимусу, антикоагулянтам, дигоксину, статинам, блокаторам

кальциевых каналов, винкристину, винбластину, фенитоину, омепразолу (см. аннотации к препаратам).

Таблетки вориконазола следует принимать за час до еды или через два часа после еды. Необходимо ограничить пребывание на солнце (защищать кожу и глаза от воздействия прямых солнечных лучей) и отказаться от вождения автомобиля ночью (из-за риска нарушений зрения).

Дополнительная информация: противогрибковый препарат из группы азолов для приема внутрь. Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза. Кроме того, эффективен при инвазивных кандидозных инфекциях.

Зерит — см. d4T.

Зиаген — см. Абакавир.

Зидовудин — см. AZT.

Зовиракс® — см. Ацикловир.

32. Лекарственные взаимодействия

Ян Тоден

С увеличением числа антиретровирусных препаратов повышается риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий, которые могут в значительной степени влиять на эффективность проводимого лечения. Кроме того, антиретровирусные препараты применяются для лечения пожилых пациентов с разными сопутствующими заболеваниями, при которых требуется прием дополнительных лекарственных средств. Поэтому необходимо тщательно подбирать комбинации лекарственных препаратов, при необходимости корректируя дозы, чтобы, с одной стороны, не допустить развития токсических эффектов, а с другой стороны, обеспечить терапевтические концентрации лекарственных веществ в плазме крови.

При стимуляции или угнетении ферментных систем изменяются процессы выведения препарата и, соответственно, его уровни в плазме крови. Самое большое количество важных лекарственных взаимодействий у препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома P450, среди которых следует отметить в первую очередь ИП и ННИОТ, метаболизм которых в основном обеспечивается изоферментом 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4) в печени и желудочно-кишечном тракте. Еще один механизм выведения антиретровирусных препаратов — глюкуронизация под действием глюкуронилтрансфераз, однако этот механизм, как правило, не является «ареной» для клинически значимых взаимодействий. Кроме того, следует помнить, что активность ферментов и скорости метаболических реакций у разных людей варьируют в широком диапазоне. Также необходимо учитывать наличие генетических полиморфизмов, этническую принадлежность, возраст, пол и сопутствующие заболевания.

Таблицы в этой главе позволяют быстро определить комбинации препаратов, которые считаются безопасными (+), а также комбинации, которые назначать не рекомендуется или категорически запрещается (⊗). Однако для многих комбинаций лекарственных препаратов характер лекарственных взаимодействий либо сомнителен, либо не определен (⊕). В этих случаях их можно применять одновременно, но под контролем регулярного МТК (мониторинга терапевтических концентраций).

В первой части этой главы рассматриваются лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов между собой, а вторая часть посвящена взаимодействиям между антиретровирусными препаратами и некоторыми важными лекарственными препаратами, применяющимися для лечения сопутствующих заболеваний. Препараты, которые не играют существенной роли в клинической практике, например, делавирдин, в таблицы не включались. За исключением нелфинавира, все ИП рассматриваются как усиленные ритонавиром. Энфувиртид упоминается только в первой части, поскольку у него нет известных значимых взаимодействий с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний. Ритонавир тоже упоминается только в первой части, хотя необходимо учитывать лекарственные взаимодействия этого препарата, применяемого в качестве усилителя фармакокинетики, с сопутствующими препаратами.

Эта глава предназначена в помощь клиницистам для принятия быстрых решений в повседневной клинической работе, однако, она не способна заменить тщательного анализа литературных источников, который следует выполнять при появлении малейших сомнений. В редких случаях бывает невозможно избежать применения комбинаций препаратов с известными побочными эффектами по причине отсутствия других возможностей лечения. В таких случаях необходимо установить тщательное наблюдение за состоянием пациентов, а также регулярно определять уровни лекарственных веществ в рамках МТК (мониторинга терапевтических концентраций лекарственных препаратов).

Условные обозначения:

- + Эти лекарственные препараты можно комбинировать
- ⊕ Лекарственные взаимодействия возможны или не установлены; эти лекарственные препараты чаще всего удается комбинировать, рекомендуется проводить МТК
- ⊗ Эти лекарственные препараты комбинировать не рекомендуется или категорически запрещается

Повышение уровня лекарственного препарата:

↑ — не более чем на 50%; ↑↑ — не более чем на 100%, ↑↑↑ — более чем на 100%

Снижение уровня лекарственного препарата:

↓ — не более чем на 50%; ↓↓ — не более чем на 100%, ↓↓↓ — более чем на 100%

МТК мониторинг терапевтических концентраций

Часть 1. АРВ препарат + АРВ препарат

НИОТ + НИОТ

	ЗТС	АВС	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT
ЗТС		+	+	+	⊗ ¹	+	+
АВС	+		⊖	+	+	⊖	+
ddI	+	⊖		⊗ ²	+	⊗ ³	+
d4T	+	+	⊗ ²		+	+	⊗
FTC	⊗ ¹	+	+	+		+	+
TDF	+	+	⊗ ³	+	+		⊖
AZT	+	+	+	⊖	+	⊖	

¹ Антагонизм.

² Выраженное токсическое действие на митохондрии (лактацидоз, панкреатит, полинейропатия).

³ ddI ↑↑ (уменьшить суточную дозу до 250 мг), повышение токсичности, снижение эффективности.

НИОТ + ННИОТ

	ЗТС	АВС	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT
EFV	+	+	+ ¹	+	+	+	+
ETV	+	+	+	+	+	+	+
NVP	+	+	+	+	+	+	+

¹ Принимать ddI натощак, а ETV во время еды; если принимать раздельно, то коррекция дозы не требуется.

НИОТ + ИП

	ЗТС	АВС	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT
ATV	+	+	⊖ ¹	+	+	⊖ ²	+
DRV	+	+	+	+	+	+ ³	+
FPV	+	+	+	+	+	+	+
IDV	+	+	+	+	+	+	+
LPV	+	⊖ ⁴	+	+	+	+ ³	+
NFV	+	+	+	+	+	+	+
RTV	+	+	+	+	+	⊖	+
SQV	+	+	+	+	+	+	+
TPV	+	⊖ ⁴	+	+	+	+	⊖ ⁴

¹ ATV ↓↓, ATV следует принимать не менее чем за 2 часа до приема ddI.

² ATV ↓, TDF ↑, ATV обязательно усиливать ритонавиром.

³ TDF ↑, предостережение: при дополнительном назначении нефротоксических препаратов возможно усиление нефротоксичности.

⁴ НИОТ (значимость не установлена).

НИОТ + ингибитор проникновения/интегразы

	ЗТС	АВС	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT
T-20	+	+	+	+	+	+	+
MVC	+	+	+	+	+	+	+
RAL	+	+	+	+	+	+	+

ННИОТ + ингибитор проникновения/интегразы

	EFV	ETV	NVP	T20	MVC	RAL
EFV		⊗	⊗	+	☹ ¹	☹ ²
ETV	⊗		⊗	+	☹ ¹	☹ ²
NVP	⊗	⊗		+	+	+
T-20	+	+	+		+	+
MVC	☹ ¹	☹ ¹	+	+		+
RAL	☹ ²	☹ ²	+	+	+	

¹ MVC ↓↓, увеличить дозу MVC до 600 мг x2 раза в сутки, если в схему АРТ не входит ИП или если пациент не принимает дополнительно препарат, являющийся мощным ингибитором СУРЗА4.

² RAL ↓, значимость не установлена.

Примечание: согласно общему правилу, не рекомендуется комбинировать два ННИОТ.

ННИОТ + ИП, ИП + ингибитор проникновения или ингибитор интегразы

	EFV	ETV	NVP	T20	MVC	RAL
ATV	☹ ¹	☹ ¹	⊗	+	☹ ²	☹
DRV	☹	+	+	+	☹ ²	+
FPV	☹	⊗ ³	☹	+	+	+
IDV	☹	⊗	☹	+	☹ ²	+
LPV	☹ ⁴	+	☹ ⁴	+	☹ ²	+
NFV	☹	⊗	☹	+	☹ ²	+
RTV	☹	☹	+	+	☹ ²	+
SQV	☹	+ ⁵	☹	+	☹ ²	+
TPV	+	⊗ ⁶	+	+	+	☹

¹ ATV ↓↓↓, ATV обязательно усиливать ритонавиром.

² MVC ↑↑↑, уменьшить дозу MVC до 150 мг x2 раза в сутки.

³ FPV ↑↑, значимость не установлена, отслеживать уровни FPV.

⁴ LPV ↓, уменьшить дозу LPV до 3 таблеток x2 раза в сутки (спорно в случае комбинации с NVP, проводить МТК).

⁵ SQV ↓↓↓, обязательно усиливать ритонавиром.

⁶ ETV ↓↓↓, TPV ↑, поэтому одновременно назначать не рекомендуется.

ИП + ИП

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV
ATV		+	☹	⊗	☹	☹	+ ¹	⊗
DRV	+		☹	☹	⊗	☹	⊗	⊗
FPV	☹	☹		+	☹	+	+ ²	⊗
IDV	⊗	☹	+		☹	☹	☹	☹
LPV	☹	⊗	☹	☹		☹	+	⊗
NFV	☹	☹	+	☹	☹		+	☹
RTV	+	+	+	+	+	+	+	+
SQV	+ ¹	⊗	+ ²	☹	+	+		⊗
TPV	⊗	⊗	⊗	☹	⊗	☹	⊗	

¹ ATV ↑, SQV ↑, комбинация хорошо переносится.

² FPV усиливать 200 мг ритонавира, можно назначать одновременно.

Примечание: комбинация двух ИП, возможно, не превосходит по эффективности ИП второго поколения (DRV и TPV), поэтому для применения комбинации двух ИП необходимо наличие особых показаний.

Часть 2: АРВ препарат + сопутствующий препарат

Препараты для лечения заболеваний ЖКТ

НИОТ и ННИОТ

	3TC	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP
Циметидин	+	+	+	+	+	☹	+	⊗ ¹	+	⊗ ¹
Фамотидин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Лоперамид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Метокло-прамид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ондан-сетрон	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
ИПП	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ранитидин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

¹ ННИОТ ↑. ИПП = ингибиторы протонной помпы.

ИП и ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Антациды	☹ ¹	+	+	☹ ¹	+	☹	+	☹ ¹	+	☹
Циметидин	☹	+	☹	+	+	+	+ ²	☹	+	☹
Фамотидин	☹	+	☹	☹	+	+	☹	☹	+	☹
Лоперамид	☹	☹	+	+	☹	+	☹	☹	☹	☹
Метокло-прамид	+	+	+	+	+	+	☹	+	☹	☹
Ондан-сетрон	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹
ИПП	⊗ ³	+	+	☹	+	⊗	☹	☹	☹	☹ ⁴
Ранитидин	☹	+	☹	+	+	+	+	☹	+	☹

¹ ИП ↓, принимать антациды не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема ИП.

² Циметидин ↑, SQV ↑↑↑

³ ATV обязательно усиливать ритонавиром, рекомендуется МТК, применение этой комбинации нежелательно.

⁴ RAL ↑↑, значимость не установлена

ИПП = ингибиторы протонной помпы.

Антиаритмические препараты

Большинство ИП повышают сывороточные концентрации антиаритмических препаратов. При одновременном применении с ННИОТ их уровни могут колебаться. При необходимости назначения антиаритмического препарата его следует назначать в наименьшей возможной дозе. Значимые лекарственные взаимодействия между антиаритмическими препаратами и НИОТ неизвестны.

ИП и ННИОТ

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP
Амиодарон	☹	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	☹	☹	☹
Хинидин	⊗	⊗	⊗	⊗	☹	⊗	⊗	⊗	☹	☹	☹
Флекаинид	⊗	☹	⊗	⊗	⊗	☹	⊗	⊗	☹	☹	☹
Пропафенон	⊗	☹	⊗	⊗	☹	☹	⊗	⊗	☹	☹	☹

Антибиотики

НИОТ и ННИОТ

	3TC	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP
Кларитромицин	+	+	+	+	+	+	☹ ¹	☹ ²	☹ ²	☹ ²
Клиндамицин ⁶	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ³	☹	+	+	+
Котримоксазол	☹	+	+	☹	☹	☹	☹ ⁴	+	+	+
Дапсон	+	+	☹ ⁵	☹ ⁵	+	+	☹ ⁴	+	+	+
Эритромицин ⁶	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	☹ ⁷	☹ ⁷
Этамбутол	☹	☹	☹ ⁵	☹ ⁵	☹	☹	☹	+	+	+
Изониазид	+	+	☹ ⁵	☹ ⁵	+	+	+	+	+	+
Метронидазол ⁶	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Пентамидин	☹	+	☹	☹	☹	☹ ³	☹	+	+	+
Пиразинамид	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ³	☹	+	+	+
Пириметамин	☹	+	☹	☹	☹	☹ ³	☹ ⁴	+	+	+
Рифабутин	+	+	+	+	+	+	+	☹ ⁸	☹ ⁹	☹
Рифампин	+	☹	+	+	+	+	☹	☹ ¹⁰	☹ ¹¹	☹

¹ AZT ↓, принимать отдельно, с интервалом 1–2 часа. ² Активный метаболит ↑, рассмотреть возможность назначения другого препарата, например, азитромицина. ³ Предостережение: следить за функцией почек.

⁴ Предостережение: угнетение кроветворения. ⁵ Предостережение: не назначать при нейропатии; уровень дапсона при одновременном применении с ddI. ⁶ Нет данных о лекарственных взаимодействиях с НИОТ.

⁷ ННИОТ ↑, рассмотреть возможность назначения другого препарата, например, азитромицина.

⁸ Рифабутин ↓, увеличить дозу до 450–600 мг/сут. ⁹ ETV ↓, рифабутин ↓, применение этой комбинации нежелательно. ¹⁰ EFV ↓, увеличить дозу EFV до 800 мг/сут. ¹¹ ETV одобрен для применения только в комбинациях только с ИП/г, поэтому комбинация с рифампином невозможна.

Примечание: Отсутствуют значимые клинические взаимодействия с азитромицином, ципрофлоксацином и тетрациклинами.

ИП, ингибиторы проникновения и ингибиторы интегразы

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Азитромицин	+	☹	+	+	+	☹ ¹	+	+	☹	+
Кларитромицин	☹ ²	☹	+	+	☹	+	+	☹ ³	+	+
Котримоксазол	+	+	+	+	+	+	+	☹	+	+
Дапсон	+	+	☹	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Эритромицин ⁵	+	☹	☹	☹	☹	+	+	☹	☹	☹
Этамбутол	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Изониазид	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Метронидазол ⁶	☹	☹	+	+	☹	+	+	☹	☹	☹
Пентамидин	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Пиразинамид	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Пириметамин ⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Рифабутин ⁷	☹	☹	☹	+	☹	☹	☹	☹	☹	+
Рифампин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	☹
Тетрациклины	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹

¹ NFV ↓, азитромицин ↑↑. ² Возможно удлинение интервала QT, кларитромицин ↑ на 50%, уменьшить дозу. ³ TPV ↑↑. ⁴ MVC ↑↑, уменьшить дозу MVC до 150 мг х2 раза в сутки. ⁵ ИП ↑, эритромицин ↑, рассмотреть возможность назначения азитромицина. ⁶ Нет данных. ⁷ Рифабутин ↑↑, уменьшить дозу до 150 мг через день. ⁸ Увеличить дозу MVC до 600 мг х2 раза в сутки, если в схему АРТ не входит ИП или если пациент не принимает дополнительно препарат, являющийся мощным ингибитором CYP3A4.

Примечание: (Вероятно), отсутствуют значимые клинические взаимодействия с ципрофлоксацином, клиндамицином и стрептомицином.

Антидепрессанты

НИОТ и НИИОТ

	ЗТС	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP
Амитрип-тилин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+
Бупропион	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Циталопрам	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Дезипрамин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+
Доксепин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+
Флуоксетин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+
Препараты зверобоя	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☹	☹	☹
Миртазапин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Нортриптилин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+
Пароксетин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+
Сертралин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Тразодон	+	+	+	+	+	+	+	☺	☺	☺
Венлафаксин	+	+	+	+	+	+	+	☺	☺	☺

Примечание: данные о лекарственных взаимодействиях большинства антидепрессантов с НИОТ отсутствуют.

ИП, ингибиторы проникновения и ингибиторы интегразы

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Амитрип-тилин ¹	☹	☺	☹	☺	☺	+	☺	☺	☺	☺
Бупропион	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Циталопрам ⁴	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Дезипрамин ¹	☺	☺	☺	☺	+	+	☺	☺	☺	☺
Доксепин ⁴	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Флуоксетин ⁴	☺	☺	☺	☺	☺	+	☺	☺	☺	☺
Препараты зверобоя	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Миртазапин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Нортриптилин ¹	☺	☺	☺	☺	☺	+	☺	☺	☺	☺
Пароксетин	☺ ⁴	☺ ²	☺ ²	☺ ⁴	☺ ⁴	+	☺ ⁴	☺ ⁴	☺	☺
Сертралин	☺	☺ ³	☺	☺	☺	☺	☺	☺ ⁴	☺	☺
Тразодон	☺	☺ ⁴	☺	☺ ⁴	☺	☺	☺	☺	+	+
Венлафаксин ⁵	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+

¹ Трициклические антидепрессанты и ИП/г: ИП ↑, антидепрессант ↑.

² Пароксетин ↓-↓-↓, корректировать дозу при необходимости.

³ Сертралин ↓, корректировать дозу при необходимости.

⁴ Антидепрессант ↑, титровать дозу!

⁵ ИП/г ↑ и венлафаксин ↑; МТК ингибитора протеазы, тщательно титровать дозу!

Антигистаминные средства

ип/нниот

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP
Астемизол ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Цетиризин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фексофенадин	☹	☹	☹	☹	☹	+	☹	☹	☹	☹	☹
Лоратадин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Терфенадин ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹

¹ Предостережение: нарушения ритма сердца.

Примечание: Отсутствуют значимые лекарственные взаимодействия с НИОТ.

Противосудорожные средства

ниот и нниот

	3TC	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP
Карбамазепин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ¹	☹	☹ ¹
Ламотриджин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Леветирацетам	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оскарбазепин	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Фенобарбитал	+	☹	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Фенитоин	+	☹	+	+	+	+	☹ ²	☹	☹	☹
Вальпроевая кислота	+	☹	+	+	+	+	☹ ²	+	+	☹

¹ EFV ↓, NVP ↓, не назначать одновременно или тщательно контролировать уровни препаратов (МТК).

² AZT ↑↑, отслеживать побочные эффекты.

ИП, ингибиторы проникновения и ингибиторы интегразы

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Карбамазепин	☹ ¹	☹	☹							
Ламотриджин	☹	+	+	☹	☹ ²	+	+	+	☹	☹
Леветирацетам	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оскарбазепин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Фенобарбитал	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Фенитоин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Вальпроевая кислота	☹	+	+	☹	☹	☹	+	☹	☹	☹

¹ ИП ↓, карбамазепин ↑, по возможности не назначать одновременно или тщательно контролировать уровни препаратов (МТК).

² Ламотриджин ↓, при необходимости увеличить дозу.

Противогрибковые препараты

НИОТ и ННИОТ

	3TC	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP
Амфотерицин В	☺	+	☺	☺	☺	☹ ¹	☺	+	+	+
Каспофунгин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Флуконазол	+	+	+	+	+	+	☺ ²	+	+	☺ ³
Флуцитозин	☺	+	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+
Итраконазол	+	+	☺ ⁵	+	+	+	+	☺ ⁴	☺	☺ ³
Кетоконазол	+	+	+	+	+	+	+	☺ ⁴	☺	☹ ⁶
Позаконазол	+	☺	+	+	+	+	☺	☺	+	☺ ³
Тербинафин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+
Вориконазол	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ ⁴	☺	☺ ³

¹ Предостережение: возможно усиление нефротоксичности. ² AZT ↑↑, флуконазол ↓.

³ NVP ↑↑, следить за показателями функции печени; при необходимости назначения азла предпочтителен флуконазол. ⁴ ННИОТ ↑, азол ⁵ Итраконазол (принимать с интервалом 2 часа). ⁶ NVP ↑, кетоконазол ↓↓.

ИП, ингибиторы проникновения и ингибиторы интегразы

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Амфотерицин В	+	+	+	+	+	+	+	+	☺	☺
Каспофунгин	☺	☺	☺	+	☺	+	+	☺	☺	☺
Флуконазол	+	+	+	+	+	+	+	☺ ¹	+	+
Флуцитозин	+	+	+	+	+	+	+	+	☺	☺
Итраконазол ²	☺	☺	☺	+	☺ ³	+	+	☺	☺ ⁴	+
Кетоконазол ²	☺	☺	+	☺	☺	+	+	☺	☺ ⁴	+
Позаконазол	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+
Тербинафин	+	+	+	+	+	+	+	+	☺	☺
Вориконазол ⁵	☺	☺	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺	+

¹ Флуконазол ↑↑, не превышать дозу 200 мг/сут.

² ИП ↑, итраконазол и кетоконазол ↑, не превышать дозу 200 мг/сут.

³ LPV ↑, итраконазол ↑; итраконазол в дозе не более 200 мг/сут.

⁴ Одновременно с кетоконазолом и итраконазолом назначать MVC в дозе 150 мг x2 раза в сутки.

⁵ Вориконазол ритонавиром, по возможности не назначать одновременно с усиленным ритонавиром ИП.

Блокаторы кальциевых каналов

ИП и ННИОТ

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP
Амлодипин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Дилтиазем	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Нифедипин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Верапамил	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺

Примечание: При одновременном применении с ИП концентрация блокатора кальциевых каналов ↑-↑↑. Тщательно титровать дозу, при необходимости уменьшить дозу блокатора кальциевых каналов. При одновременном применении с ННИОТ концентрация блокатора кальциевых каналов ↑↓, назначать осторожно. В общем случае лучше найти альтернативу блокатору кальциевых каналов.

Иммунодепрессанты и химиотерапевтические препараты

НИОТ и ННИОТ

	3TC	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP
Циклофосфан	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ²	☹	☹	☹
Циклоспорин	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ³	☹ ²	☹ ⁴	☹ ⁴	☹ ⁴
Цитарабин	+	+	+	+	+	+	☹ ²	+	+	+
Доксорубицин	☹	+	☹	☹	☹	☹	☹ ²	+	+	+
Этопозид	+	+	+	+	+	+	☹ ²	☹	☹	☹
Интерфероны	☹	+	☹	☹	☹	☹	☹ ²	+	+	+
Иринотекан	+	☹	+	+	+	+	☹ ²	☹	☹	☹
Микофенолата мофетил	+	+	+	+	+	+	☹ ²	☹	☹	☹
Паклитаксел	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ²	☹	☹	+
Сиролимус	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ ⁴	☹ ⁴	☹ ⁴
Такролимус	☹	+	+	+	☹	☹ ³	☹	☹ ⁴	☹ ⁴	☹ ⁴
Винбластин	☹	+	☹ ¹	☹ ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Винкристин	☹	+	☹ ¹	☹ ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹

¹ Предостережение: Нейропатия! По возможности не назначать.

² AZT: предостережение: угнетение кроветворения, по возможности не назначать.

³ Предостережение: возможно усиление нефротоксичности.

⁴ Иммунодепрессант ↑-↓, обязательно проводить МТК и корректировать дозу!!

ИП, ингибиторы проникновения и ингибиторы интегразы

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Циклофосфан	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Циклоспорин ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Цитарабин	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Доксорубицин	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Этопозид	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Интерферон альфа	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹
Интерлейкин-2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Иринотекан	☹ ²	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Микофенолата мофетил	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Паклитаксел	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Сиролимус ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Такролимус ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Винбластин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Винкристин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹

¹ Циклоспорин, сиролимус и такролимус ↑-↑↑↑, обязательно проводить МТК и при необходимости корректировать дозу!!!

² Возможно усиление токсичности иринотекана.

Контрацептивы

Сывороточные концентрации как этинилэстрадиола, так и норэтиндрона могут колебаться в широких пределах, особенно на фоне приема (усиленного ритонавиром) ИП. По этой причине применение оральных контрацептивов, содержащих эти гормоны, может быть небезопасным. Кроме того, значительные колебания уровней этих гормонов могут происходить при одновременном применении с EFV и NVP. Одновременное применение оральных контрацептивов с ETV, как правило, безопасно. По этим причинам, а также из соображений необходимости профилактики ЗППП и передачи ВИЧ, прием оральных контрацептивов следует всегда дополнять другим методом контрацепции, предпочтительнее всего пользоваться презервативами.

Противомалярийные и антипротозойные препараты

О лекарственных взаимодействиях с ингибиторами проникновения и ингибиторами интегразы данных нет.

НИОТ

	ЗТС	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT
Атоваквон	+	+	+	+	+	+	☺ ¹
Хлорохин, хинин	+	+	+	+	+	+	+
Галофантрин	+	+	+	+	+	+	+
Люмефантрин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Мефлохин	+	+	+	+	+	+	+
Пентамидин в/в	☹	+	☹	☹	☹	☹ ²	☹
Примахин	+	+	+	+	+	+	+
Прогуанил	+	+	+	+	+	+	+
Пириметамин	☹	+	☹	☹	☹	☹	☹ ³

¹ AZT ↑, отслеживать токсические побочные эффекты.

² Предостережение: нефротоксичность.

³ Предостережение: угнетение кроветворения.

ИП и НИОТ

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP
Артемизин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Атоваквон	☹	☹	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Хинин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Хлорохин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Галофантрин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Люмефантрин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Мефлохин	☹	☹	☹	☹	+	☹	☹	☹	+	+	+
Пентамидин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Примахин ¹	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹
Прогуанил	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Пириметамин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

¹ Данные по примахину ограничены, по данным сайта uptodate.com значимые лекарственные взаимодействия отсутствуют.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

При одновременном применении большинства ингибиторов ФДЭ 5-го типа (например, силденафила, тадалафила и варденафила) с ингибиторами протеазы наблюдается выраженное повышение сывороточных концентраций ингибиторов ФДЭ 5-го типа. Поэтому начинать их прием следует крайне осторожно, с уменьшенной (обычно половинной) дозы, с интервалом в 48 или 72 часа. При одновременном применении с ННИОТ уровни ингибиторов ФДЭ 5-го типа колеблются в широких пределах, поэтому рекомендуется проводить МТК и подбирать дозу препарата индивидуально (можно назначать одновременно ETV и силденафил, в таком случае иногда требуется увеличение дозы силденафила). Значимые лекарственные взаимодействия между ингибиторами ФДЭ 5-го типа и препаратами группы НИОТ, энфувиртидом, маравироком и ралтегравиром неизвестны. Если ингибиторы ФДЭ 5-го типа назначаются для лечения легочной артериальной гипертензии, необходимо рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов, например, ингибиторов эндотелина.

Статины и прочие гиполипидемические препараты

В целом, можно назначать статины одновременно с НИОТ, ингибиторами проникновения и ингибиторами интегразы. Проблемы могут возникнуть при одновременном применении статинов и ИП.

ИП и ННИОТ

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP
Аторвастатин	☺ ¹	☺ ²	☺ ²	☺ ²							
Клофибрат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Эзетимб	☺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фенофибрат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рыбий жир	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Флувастатин	+	+	+	☺	+	+	+	+	☺	☺	☺
Гемфиброзил	+	+	+	+	☺	+	+	+	+	+	+
Ловастатин ³	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☺	☺	☺
Правастатин	+	☹ ³	+	☺	+	☺	☺	+	☺	☺	+
Розувастатин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	☺	+
Симвастатин ³	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☺	☺	☺

¹ Аторвастатин ↑ при одновременном применении с ИП, применять в низких дозах! Рассмотреть возможность замены, например, на правастатин.

² Аторвастатин часто ↓, при необходимости увеличить дозу или заменить на другой препарат, например, флувастатин или правастатин

³ Уровни статина значительно повышаются, не назначать эти комбинации!

Примечание: при одновременном применении с ИП начинать лечение статинами следует с низких доз!

Препараты для лечения наркотической зависимости

НИОТ и ННИОТ

	3TC	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP
Бупренорфин	+	+	+	+	+	+	+	☺ ¹	☺	☺
Метадон	+	☺ ²	☺	+	+	+	☺ ³	☺ ²	+	☺ ²

¹ Бупренорфин ↓, при необходимости увеличить дозу.

² Метадон ↓, при необходимости увеличить дозу.

³ AZT ↑, значимость не установлена.

ИП, ингибиторы проникновения и ингибиторы интегразы

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV	MVC	RAL
Бупренорфин	☹ ¹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Метадон	☹ ²	☹ ²	☹ ²	☹	☹ ²	☹ ²	+ ²	+ ²	+	+

¹ Бупренорфин ↑-↑↑, при необходимости уменьшить дозу.

² Метадон (↓), при необходимости скорректировать дозу.

Противовирусные препараты

Значимые лекарственные взаимодействия между ИП/ННИОТ и противовирусными препаратами неизвестны. Данные о лекарственных взаимодействиях противовирусных препаратов с блокаторами рецепторов ССR5 и ингибиторами интегразы отсутствуют.

НИОТ

	3TC	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF	AZT
Ацикловир	+	+	+	+	+	☹ ¹	+ ²
Адефовир	+	+	+	+	+	⊗ ¹	+
Цидофовир	+	+	+	+	+	⊗ ¹	+
Энтекавир ⁵	☹	☹	☹	☹	☹	+	☹
Фамцикловир	+	+	+	+	+	+	+
Фоскарнет	+	+	+	+	+	⊗ ¹	☹ ²
Ганцикловир	⊗	☹	☹ ³	+	⊗	☹ ¹	⊗ ²
Рибавирин	☹	☹ ⁴	⊗ ³	⊗ ³	☹	☹	⊗ ²
Валацикловир	+	+	+	+	+	☹ ¹	+

¹ Предостережение: нефротоксичность, повышение концентраций по причине нарушения канальцевой секреции.

² Усиление токсического действия на костный мозг.

³ Предостережение: токсическое действие на митохондрии, лактацидоз.

⁴ Возможен антагонизм (спорно).

⁵ Предостережение: возможно формирование резистентности ВИЧ (мутация M184V); мало данных по одновременному применению с препаратами группы НИОТ для лечения ВИЧ-инфекции.

Литература

Bartlett JG; Pocket Guide Adult HIV/AIDS Treatment 2008-09. www.hopkins-hivguide.org

Drug information: Aptivus®, Atripla®, Celsentri®/Selzentry®, Combivir®, Crixivan®, Emtriva®, Eпивир®, Fuzeon®, Intelence®, Invirase®, Isentress®, Kaletra®, Kivexa®/Epzicom®, Norvir®, Prezista®, Retrovir®, Reyataz®, Sustiva®, Telzir®/Lexiva®, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Viracept®, Viramune®, Viread®, Zerit®, Ziagen®.

Pocket guide to pharmacokinetic interaction profiles of ritonavir boosted PIs; October 2008, Boehringer Ingelheim

www.hiv-druginteractions.org

www.hivinsite.org

www.uptodate.org

Компьютерная верстка выполнена издательством «Р.Валент»

Подписано в печать 30.06.2010. Формат 70x100 1/16. Печать офсетная. Бумага офсетная.

Гарнитура «Newton». Объем 40,5 у.п.л. Тираж 1000 Заказ №

ООО «Р.Валент». www.rvalent.ru. rvalent@online.ru

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1». 428019, г. Чебоксары, пр. И.Яковлева, 15.