

Книга «ВИЧ 2014/2015» создана  
при финансовой поддержке\* компаний  
AbbVie  
Gilead Sciences  
HEXAL  
Janssen-Cilag  
MSD  
ViiV Healthcare

## 2 Коллектив авторов

В книге представлены отрывки текстов и иллюстрации, принадлежащие следующим лицам:

Marcus Altfeld - Hamburg  
Georg Behrens - Hannover  
Patrick Braun - Aachen  
Thomas Buhk - Hamburg  
Rika Draenert - München  
Christian Eggers - Linz  
Stefan Esser - Essen  
Gerd Fätkenheuer - Köln  
Annette Haberl - Frankfurt  
Thomas Harrer - Erlangen  
Christian Herzmann - Borstel  
Christian Hoffmann - Hamburg  
Heinz-August Horst - Kiel  
Martin Hower - Dortmund  
Rainer Jordan - Köln  
Peter Krings - Essen  
Christoph Lange - Borstel  
Thore Lorenzen - Hamburg  
Stefan Mauss - Düsseldorf  
Christoph Mayr - Berlin  
Till Neumann - Essen  
Tim Niehues - Krefeld  
Christian Noah - Hamburg  
Thorsten Nolting - Düsseldorf  
Ramona Pauli - München  
Christian Perro - Hamburg  
Nico Reinsch - Essen  
Ansgar Rieke - Koblenz  
Jürgen K. Rockstroh - Bonn  
Thorsten Rosenkranz - Hamburg  
Andrea Rubbert-Roth - Köln  
Bernhard Schaaf - Dortmund  
Ulrike Sonnenberg-Schwan - München  
Christoph Spinner - München  
Thomas Splettstößer - Berlin  
Matthias Stoll - Hannover  
Hendrik Streeck - Silver Spring/Washington  
Jan Thoden - Freiburg  
Nils Venhoff - Freiburg  
Mechthild Vocks-Hauck - Berlin  
Ulrich A. Walker - Freiburg  
Jan-Christian Wasmuth - Bonn  
Michael Weigel - Schweinfurt  
Thomas Weitzel - Santiago  
Eva Wolf – München

# **ВИЧ 2014/15**

**[www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de)**

Под редакцией

Кристиана Хоффмана (Christian Hoffmann)

и

Юргена К. Рокштро (Jürgen K. Rockstroh)

**Издание Medizin Fokus**

IV Коллектив авторов

**Кристиан Хоффманн**

**Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann**

Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH)

ICH Stadtmitte

Glockengiesserwall 1

20095 Hamburg

Tel.: 040 2800 4200

www.ich-hamburg.de

email: hoffmann@ich-hamburg.de

**Юрген К. Рокштро**

**Prof. Dr. med. Jürgen K. Rockstroh**

Immunologische Ambulanz

Medizinische Klinik und Poliklinik I

Sigmund-Freudstr. 25

53105 Bonn

**Важное указание для читателя:**

Данные о дозировках и лекарственных формах добросовестно проверялись с крайней тщательностью. Тем не менее, ни редакция, ни персонал издательства Medizin Fokus не могут гарантировать правильность представленных данных. За каждым читателем сохраняется обязанность проверять информацию, указанную в листке-вкладыше используемого препарата, на предмет соответствия представленным в настоящей книге рекомендациям, в том числе в отношении потенциальных противопоказаний. Применение каждой конкретной дозировки или лекарственной формы находится под ответственностью лечащего врача, назначающего препарат. Мы будем благодарны за дополнительные указания, изменения и дополнения к представленным нами данным. Знак авторского права используется не во всех случаях, из чего, однако, не следует, что данная информация находится в свободном доступе.

Данная книга охраняется авторским правом как в целом, так и по частям. Воспроизведение, перевод, микрофильмирование и загрузка документа или его частей в электронную систему с их последующей обработкой является недопустимой с точки зрения авторского права и преследуется в уголовном порядке.

\* Предприятия фармацевтической индустрии оказывали авторам финансовую поддержку без условий ограничения по использованию финансовых средств, объемы которой с 1/2013 по 7/2014 составили по 10 000 евро для компаний ViiV Healthcare, Gilead Sciences и Janssen-Cilag и более чем по 7500 евро для компаний MSD и HEXAL. На содержании книги это никоим образом не отразилось.

**Перевод на русский язык выполнен агентством медицинского перевода MED.Solution при финансовой поддержке компании Gilead Sciences**

© 2014 Hoffmann & Rockstroh

Medizin Fokus Verlag

Zöllnerstraße 17, 22761 Hamburg

Отпечатано в Германии

ISBN-13: 978-3-941727-15-1

Обложка: SchrödersAgentur, Vopeliuspfad 6, 14169 Berlin

Графика: Tobias Emskoetter, Hamburg

## Вступительное слово к изданию 2014/15 гг.

Цель работы осталась прежней: создать удобную книгу по ВИЧ-инфекции для конкретной практической работы врачей. Книгу, которая написана без подробного псевдонаучного сленга. Несмотря на (безусловную) поддержку фармацевтических компаний, представленная информация должна оставаться объективной и не служить чьим-либо интересам. Она также должна находиться в свободном доступе на веб-сайте.

События, произошедшие за последние месяцы, вновь подтвердили необходимость ежегодного выпуска новой книги. Только в главу «АРТ» было добавлено более 120 страниц, а многие устаревшие данные были удалены. Впервые данная книга содержит отдельную главу, посвященную возможности излечения ВИЧ-инфекции. В то время как у присутствующих на научных конгрессах может сложиться впечатление непосредственного приближения данной возможности, в данной тщательно отредактированной главе представлена информация, свидетельствующая о том, что путь к излечению ВИЧ-инфекции будет длинным и тернистым. Ввиду продолжающегося углубления знаний об иммунологических процессах при ВИЧ-инфекции в издание данного года также была включена полностью переработанная часть «Общая информация», а в главу, посвященную коинфекциям, были включены наиболее свежие данные, полученные благодаря стремительному развитию методов лечения гепатита С.

В будущем планируется ежегодное переиздание данной книги. Авторское право в дальнейшем не будет распространяться на варианты перевода книги на другие языки, кроме английского и немецкого. Возможные поправки и дополнительные современные данные будут опубликованы на сайте [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de). Англоязычная версия представлена на сайте [www.hivbook.com](http://www.hivbook.com).

С надеждой на будущие достижения.

Кристиан Хоффманн (Christian Hoffmann), Юрген К. Рокштро (Jürgen K. Rockstroh)

Гамбург, Бонн - июль 2014

## Благодарность

Мы хотели бы поблагодарить всех, кто оказал нам большую помощь в виде предложений, комментариев и корректуры. Мы также благодарим фармацевтические компании, без неограниченной поддержки которых создание данного научного труда (см. выше) было бы не возможным. Кроме того, Christian Hoffmann (CH) и Jürgen Rockstroh (JR) выражают благодарность за предоставление фотографий клинических случаев для иллюстраций:

PD Dr. med. Christian Eggers, Linz	(CE)
Dr. med. Stefan Esser, Essen	(SE)
Dr. med. Christoph Gerigk, Hamburg	(CG)
Dr. med. Georg Haerter, Ulm	(GH)
Stefan Hansen, Hamburg	(SH)
Dr. med. Johannes Jongen, Kiel	(JJ)
PD Dr. med. dent. Rainer A. Jordan, Köln	(RJ)
PD Dr. med. Christoph Lange, Borstel	(CL)
PD Dr. med. Marc Oette, Köln	(MO)
Dr. med. Carl-Knud Schewe, Hamburg	(KS)
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg	(HJS)
Dr. med. Jan Thoden, Freiburg	(JT)

## **Коллектив авторов**

### **Prof. Dr. med. Marcus Altfeld**

Heinrich-Pette-Institut  
Virus Immunologie  
Martinstraße 52  
20251 Hamburg  
Tel.: 040/48051-0  
marcus.altfeld@hpi.uni-hamburg.de

### **Prof. Dr. med. Georg Behrens**

Abteilung Klinische Immunologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
Tel.: 0511-532-5713  
Fax: 0511-532-5324

### **Patrick Braun, Dipl. Biol.**

PZB Aachen  
Blondelstraße 9  
52062 Aachen  
Tel.: 0241-470970  
Fax: 0241-408652  
pab@pzb.de

### **Dr. med. Thomas Buhk**

Infektionsmedizinisches Centrum  
Hamburg (ICH)  
Grindelallee 35  
20146 Hamburg  
Tel.: 040-4132-420  
buhk@ich-hamburg.de

### **PD Dr. med. Rika Draenert**

Klinikum der Universität München  
Campus Innenstadt  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
Pettenkoferstraße 8a  
80336 München  
Rika.Draenert@med.uni-muenchen.de

### **Univ.-Doz. Dr. med. Christian Eggers**

Abteilung Neurologie I mit stroke unit  
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder  
Seilerstätte 2  
4021 Linz, Österreich  
Tel.: 0043-732-7897-25300, -25301  
Fax: 0043-732-7897-25399  
Christian.Eggers@bblinz.at

### **Dr. med. Stefan Esser**

Klinik für Dermatologie und Venerologie  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55  
45122 Essen  
Tel.: 0201-723-3878 (Fax -3845)  
stefan.esser@uk-essen.de

### **Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer**

Klinik I für Innere Medizin  
Universitätsklinikum Köln Joseph-Stelzmann-  
Straße 9  
50924 Köln  
Tel.: 0221-478-4886  
Fax: 0221-478-3424

### **Dr. med. Annette Haberl**

Klinikum der JW Goethe Universität  
HIV Center, Haus 68,  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt/Main  
Tel.: 069-6301-7680  
Fax : 069-6301-5712)  
haberla@hivcenter.de

### **Prof. Dr. med. Thomas Harrer**

Medizinische Klinik 3  
Institut für Klinische Immunologie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstraße 12  
91054 Erlangen  
Tel.: 09131-854-3004  
Fax: 09131-853-4749  
Thomas.Harrer@uk-erlangen.de

### **Dr. med. Christian Herzmann**

Klinische Infektiologie  
Forschungszentrum Borstel  
Parkallee 35  
23845 Borstel  
Tel.: 04537-188-0 (Fax -313)

### **Prof. Dr. med. Heinz-August Horst**

Universitätsklinikum Kiel im Städtischen  
Krankenhaus, II. Medizinische Klinik  
Chemnitzstraße 33  
24116 Kiel  
Tel.: 0431-1697-1207 (Fax -1273)

**Martin Hower**

Medizinische Klinik Nord (Pneumologie/  
Infektiologie)  
Klinikum Dortmund GmbH  
Hövelstraße 8  
44137 Dortmund  
Tel.: 0231-95320 700 (Fax -702)  
martin.hower@klinikumdo.de

**PD Dr. med. dent. A. Rainer Jordan**

Wissenschaftlicher Leiter  
Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ)  
Universitätsstraße 73  
50931 Köln  
Tel.: 0221-4001-146  
Fax: 0221-40 48 86  
r.jordan@idz-koeln.de

**Dr. med. Peter Krings**

Universitätsklinikum Essen  
Klinik für Kardiologie  
Zentrum für Innere Medizin  
Hufelandstraße 55  
45122 Essen  
Tel.: 0201-723-85679 (Fax -5401)  
Peter.krings@uk-essen.de

**Prof. Dr. med. Christoph Lange**

Medizinische Klinik des Forschungs-  
zentrums Borstel  
Parkallee 35  
23845 Borstel  
Tel.: 04537-188 332  
Fax: 04537-188 313  
clang@fz-borstel.de

**Thore Lorenzen**

ifi-Institut für interdisziplinäre  
Infektiologie und Immunologie  
Lohmühlenstraße 5  
20099 Hamburg  
Tel.: 040-181885 3780  
Fax: 040-181885 3788  
lorenzen@ifi-infektiologie.de

**Dr. med. Stefan Mauss**

Gemeinschaftspraxis für HIV und  
Hepatogastroenterologie  
Grafenberger Allee 128a  
40237 Düsseldorf  
Tel.: 0211-2395520  
Fax: 0211-2395521

**Dr. med. Christoph Mayr**

MVZ Ärzteforum Seestrass  
Seestraße 64  
13347 Berlin  
Tel.: 030-455095-0  
Fax: 030-455095-25

**Prof. Dr. med. Till Neumann**

Universitätsklinikum Essen  
Klinik für Kardiologie  
Westdeutsches Herzzentrum Essen  
Zentrum für Innere Medizin  
Hufelandstraße 55  
45122 Essen  
Tel.: 0201-723-4878 (Fax -5488)  
till.neumann@uk-essen.de

**Prof. Dr. med. Tim Niehues**

Zentrum für Kinder- und Jugend-mezizin  
Klinikum Krefeld  
Lutherplatz 40  
47805 Krefeld  
Tel.: 02151-322301 (Fax -322334)  
tim.niehues@klinikum-krefeld.de

**Dr. med. Christian Noah**

Labor Lademannbogen  
Lademannbogen 61-63  
22339 Hamburg  
Tel.: 040-53805-706 (Fax -879)  
Christian.Noah@labor-lademannbogen.de

**Dr. med. Ramona Pauli**

Ärztzentrum Isartor  
Isartorplatz 6  
80331 München  
Tel.: 089-229216  
Fax: 089-229217  
info@hivandmore.de

**Dr. med. Christian Perro**

Eppendorfer Landstraße 37  
20249 Hamburg  
Tel.: 040-464554

**Dr. med. Nico Reinsch**

Universitätsklinikum Essen (AöR)  
Westdeutsches Herzzentrum  
Klinik für Kardiologie  
Hufelandstraße 55  
45147 Essen  
Tel.: 0201 / 723-84805  
nico.reinsch@uk-essen.de

VIII Kollektiv авторов

**Dr. med. Ansgar Rieke**

Klinikum Kemperhof Koblenz  
II. Med. Klinik  
Immunologische Ambulanz  
Koblenzer Straße 115-155  
56065 Koblenz  
Tel.: 0261-499-2691 (Fax -2690)  
ansgar.rieko@gemeinschaftsklinikum.de

**Dr. med. Thorsten Rosenkranz**

Neurologische Abteilung  
Asklepios Klinik St. Georg  
Lohmühlenstraße 5  
20099 Hamburg  
Tel.: 040-181885 2241 (Fax -2971)  
TRosenkranz@t-online.de

**PD Dr. med. Bernhard Schaaf**

Direktor der Medizinischen Klinik  
(Pneumologie / Infektiologie)  
Klinikum Dortmund GmbH  
Münsterstraße 240  
44145 Dortmund  
Tel.: 0231-95318-100 (Fax -199)  
bernhard.schaaf@klinikumdo.de

**Prof. Dr. med. Reinhold E. Schmidt**

Abteilung Klinische Immunologie  
Zentrum Innere Medizin der Medizinischen  
Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
Tel.: 0511-532-6656 (Fax-9067)  
Schmidt.Reinhold.Ernst@MH-Hannover.de

**Dipl. Psych. Ulrike Sonnenberg-Schwan**

Wasserturmstraße 20  
81827 München  
Tel.: 089-43766972  
ulrike.sonnenberg-schwan@t-online.de

**Dr. med. Christoph Spinner**

Klinikum rechts der Isar  
der TU München  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Infektiologische Ambulanz  
Ismaninger Straße 22  
81675 München  
Tel.: 089-4140-0  
christoph.spinner@lrz.tu-muenchen.de

**Prof. Dr. med. Matthias Stoll**

Abt. Klinische Immunologie  
Zentrum Innere Medizin der  
Medizinischen Hochschule  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
Tel.: 0511-532 3637  
Fax: 0511-532 5324  
stoll.matthias@mh-hannover.de

**Dr. med. Hendrik Streeck**

U.S. Military HIV Research Program (MHRP)  
Walter Reed Army Institute of Research  
Building 503, Room  
Silver Spring, MD 20910  
hstreeck@hivresearch.org

**Dr. med. Jan Thoden**

Bertoldstraße 8  
79098 Freiburg  
Tel.: 0761- 611 666 40 (Fax -49)  
info@rheuma-freiburg.de

**Dr. med. Nils Venhoff**

Rheumatologie und Klinische  
Immunologie  
Medizinische Universitätsklinik Freiburg  
Hugstetterstraße 55  
79106 Freiburg  
Tel.: 0761-270-3401  
nils.venhoff@uniklinik-freiburg.de

**Dr. med. Mechthild Vocks-Hauck**

KIK Berlin  
Kuratorium für Immunschwäche bei  
Kindern  
Friedbergstraße 29  
14057 Berlin  
Tel + Fax: 030-3247421  
kik@bln.de

**Prof. Dr. med. Ulrich A. Walker**

Medizinische Universitätsklinik  
Abt. für Rheumatologie und Klinische  
Immunologie  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2703-639  
ulrich.walker@klinikum.uni-freiburg.de



**PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth**

Medizinische Klinik I  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn  
Tel.: 0228-287 16558  
Fax: 0228-7 15034  
[j-c.wasmuth@uni-bonn.de](mailto:j-c.wasmuth@uni-bonn.de)

**Prof. Dr. med. Michael Weigel**

Leopoldina-Krankenhaus  
Frauenklinik  
Gustav-Adolf-Straße 8  
97422 Schweinfurt  
Tel.: 09721-720 2130  
[mweigel@leopoldina.de](mailto:mweigel@leopoldina.de)

**Dr. med. Thomas Weitzel**

Clinica Alemana  
Universidad del Desarrollo  
Av. Vitacura 5951  
Santiago, Chile  
[thomas.weitzel@gmail.com](mailto:thomas.weitzel@gmail.com)

**Eva Wolf, Dipl. Phys., M.P.H.**

MUC Research GmbH  
Karlsplatz 8  
80335 München  
Tel.: 089-558 70 30  
Fax: 089-550 39 41  
[eva.wolf@mucresearch.de](mailto:eva.wolf@mucresearch.de)

## Содержание

Вступительное слово к изданию 2014/15 гг. ....	V
Благодарность.....	V
Коллектив авторов .....	VI
Сокращения .....	XVII
<b>ЧАСТЬ 1 Общая информация .....</b>	<b>XIX</b>
<b>1. Введение.....</b>	<b>2</b>
Эпидемия ВИЧ-инфекции.....	2
Пути заражения .....	4
Естественное течение ВИЧ-инфекции.....	7
Стадии ВИЧ-инфекции.....	11
Эпидемическая ситуация.....	12
Резюме.....	13
<b>2. Диагностика ВИЧ-инфекции.....</b>	<b>16</b>
Основные аспекты диагностики ВИЧ-инфекции.....	16
Диагностика ВИЧ-инфекции при контакте с больным в профессиональных условиях.....	22
Обязательное экстренное извещение .....	23
Практические указания.....	23
<b>3. Патогенез ВИЧ-инфекции.....</b>	<b>26</b>
ВИЧ и иммунная система.....	35
<b>4. Профилактическая вакцинация против ВИЧ-1: современные данные .....</b>	<b>51</b>
<b>5. Острая ВИЧ-1-инфекция.....</b>	<b>58</b>
Введение .....	58
Определение и классификация .....	58
Клиническая картина .....	59
Диагностика.....	60
Результаты иммунологических и вирусологических исследований.....	61
Лечение .....	64
<b>ЧАСТЬ 2 Антиретровирусная терапия (АРТ).....</b>	<b>68</b>
<b>6. АРТ 2014/2015.....</b>	<b>69</b>
6.1. История .....	69
6.2. Классы лекарственных средств, обзорная информация об отдельных препаратах .....	73
6.3. АРТ 2015/2016: Там, за горизонтом .....	131
6.4. Цели лечения .....	165
6.5. Когда начинать АРТ?.....	190
6.6. С какой схемы АРТ следует начинать? .....	205
6.7. Когда следует менять схему АРТ? .....	238
6.8. Как можно изменить схему АРТ?.....	249
6.9. Резервная терапия .....	260
6.10. Когда можно прекращать АРТ?.....	273
6.11. Мониторинг АРТ.....	286

6.12. Профилактика ВИЧ-инфекции .....	300
<b>7. Лечение побочных эффектов .....</b>	<b>314</b>
7.1 Желудочно-кишечные нарушения .....	314
7.2 Проявления гепатотоксичности.....	317
7.3 Осложнения со стороны почек .....	320
7.4 Аллергические реакции и нарушения со стороны кожи.....	321
7.5 Липодистрофия .....	324
7.6 Другие проблемы различного характера .....	332
<b>8. Резистентность и тропизм .....</b>	<b>343</b>
Методы оценки резистентности .....	343
Интерпретация профиля генотипической резистентности .....	355
Резюме.....	365
<b>ЧАСТЬ 3 СПИД.....</b>	<b>376</b>
<b>9. Оппортунистические инфекции (ОИ).....</b>	<b>377</b>
Пневмоцистная пневмония (ПЦП).....	379
Токсоплазмоз головного мозга .....	387
ЦМВ-ретинит .....	393
Кандидоз .....	398
Туберкулез.....	401
Атипичный микобактериоз (МАС) .....	418
Простой герпес .....	422
Опоясывающий герпес (герпес зостер).....	425
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия .....	428
Пневмонии бактериальной этиологии .....	433
Криптоспоридиоз .....	437
Криптококкоз.....	440
Сальмонеллезная септицемия.....	445
Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) .....	447
Синдром кахексии.....	453
Редкие оппортунистические инфекции (ОИ).....	456
<b>10. Саркома Капоши .....</b>	<b>467</b>
<b>11. Злокачественные лимфомы .....</b>	<b>476</b>
Системная неходжкинская лимфома (НХЛ) .....	477
Первичная лимфома ЦНС .....	490
Болезнь Ходжкина (БХ) .....	492
Мультицентрическая болезнь Кастаньяно (МКБ) .....	495
<b>12. Не-спид-индикаторные злокачественные новообразования .....</b>	<b>502</b>
Рак анального канала (анальная карцинома).....	504
Рак яичка.....	507
Рак легкого.....	508

<b>ЧАСТЬ 4 Практические аспекты ВИЧ-медицины</b> .....	512
<b>13. Опросник для пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией</b> .....	513
Первая беседа .....	513
Лабораторные анализы .....	514
Клиническое обследование .....	515
Результат .....	516
<b>14. Синдромный подход в ВИЧ-медицине</b> .....	517
<b>15. Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов</b> .....	526
Тактика .....	528
Отдельные вакцины .....	528
<b>16. ВИЧ-инфекция и путешествия</b> .....	539
Риск отдельных заболеваний .....	542
Медицинские проблемы, касающиеся путешествий .....	545
<b>ЧАСТЬ 5 Женщины и дети</b> .....	547
<b>17. ВИЧ-инфекция и женщины</b> .....	548
<b>18. ВИЧ-инфекция и гинекология</b> .....	552
Профилактические мероприятия .....	552
Инфекции .....	554
ВПЧ-ассоциированные заболевания .....	556
<b>19. ВИЧ-инфекция и планирование беременности</b> .....	562
Введение .....	562
Резюме и перспективы .....	569
<b>20. Беременность и ВИЧ-инфекция: лечение женщины и профилактика инфицирования новорожденного</b> .....	572
Введение .....	572
АРТ во время беременности .....	572
Препараты для лечения ВИЧ-инфекции во время беременности .....	575
Профилактика перинатального инфицирования ВИЧ .....	578
Лечение новорожденных детей .....	582
<b>21. Антиретровирусная терапия у детей</b> .....	590
Классы лекарственных средств .....	595
Лекарственные взаимодействия .....	599
Вывод о терапевтической эффективности .....	599
Неудача в лечении и переключение терапии .....	599
Поддерживающая терапия и профилактика .....	600
Резюме .....	602
<b>ЧАСТЬ 6 Особые проблемы ВИЧ-медицины</b> .....	604
<b>22. ВИЧ и HBV/HCV-коинфекция</b> .....	605
ВИЧ и HCV-коинфекция .....	605
ВИЧ и HBV-коинфекция .....	624

<b>23. Инфекция GBV-C</b> .....	632
Инфекция GBV-C: обзорная информация .....	632
ВИЧ и GBV-C: дуэт .....	633
GBV-C, ВИЧ и HCV: трио .....	634
Потенциальные механизмы патогенеза .....	635
Что делать с GBV-C-инфекцией? .....	637
<b>24. ВИЧ-инфекция и состояние почек</b> .....	640
Нефропротекция.....	640
Клиническая картина и диагностика нефропатии .....	640
Рутинные тесты на выявление патологии почек.....	643
ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧАН) .....	644
Другие типы гломерулонефрита при ВИЧ-инфекции.....	645
Принципы лечения гломерулонефрита.....	646
Лекарственно-индуцированное токсическое поражение почек .....	647
Дозировка антиретровирусных препаратов при почечной недостаточности .....	651
ОИ и почечная недостаточность.....	653
<b>25. Трансплантация органов при ВИЧ-инфекции</b> .....	657
<b>26. ВИЧ-ассоциированные заболевания кожи и слизистых оболочек</b> .....	664
Общая информация.....	664
Специальная информация .....	666
<b>27. ВИЧ и заболевания, передаваемые половым путем</b> .....	682
Эпидемиология.....	682
Сифилис (люэс).....	683
Гонорея (триппер).....	689
Хламидийная инфекция, венерическая лимфогранулема.....	692
Мягкий шанкр .....	694
Остроконечные кондиломы .....	695
Шигеллез.....	702
<b>28. ВИЧ-инфекция и заболевания полости рта</b> .....	706
<b>29. ВИЧ-инфекция и заболевания сердца</b> .....	717
Ишемическая болезнь сердца (ИБС).....	717
Хроническая сердечная недостаточность.....	718
Перикардальный выпот.....	720
Нарушения сердечного ритма.....	720
Патология сердечных клапанов/эндокардит .....	721
ВИЧ-ассоциированная легочная артериальная гипертензия .....	722
Другие осложнения со стороны сердца .....	724
<b>30. ВИЧ-инфекция и заболевания легких</b> .....	728
Анамнез.....	728
Легочные осложнения и сопутствующие заболевания .....	730
<b>31. ВИЧ-инфекция, ревматические заболевания и осложнения со стороны костной ткани</b> .....	735
Артралгии .....	735
Миопатия .....	737

## XIV Содержание

Системные заболевания .....	738
Прием НПВС у ВИЧ-инфицированных пациентов .....	740
ВИЧ-инфекция и патология костной ткани.....	741
<b>32. ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения.....</b>	<b>754</b>
<b>33. ВИЧ-1-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство (HAND) и ВИЧ-ассоциированная миелопатия .....</b>	<b>759</b>
HAND .....	759
ВИЧ-ассоциированная миелопатия.....	765
<b>34. Нейромышечные заболевания .....</b>	<b>769</b>
Полинейропатия и полирадикулит .....	769
Миопатии .....	778
<b>35. ВИЧ-инфекция и психические заболевания.....</b>	<b>781</b>
Депрессия и другие аффективные нарушения .....	781
Психотические расстройства .....	784
Зависимость от психоактивных веществ .....	785
Расстройства личности .....	787
Правовые аспекты и экстремальные ситуации в психиатрии .....	788
<b>36. Сексуальная дисфункция при ВИЧ/СПИДЕ.....</b>	<b>790</b>
Общая информация.....	790
Определение термина .....	790
Этиология сексуальной дисфункции при ВИЧ/СПИДЕ .....	790
Комплекс исследований .....	792
Диагностика.....	793
Лечение сексуальной дисфункции .....	793
<b>37. Постэкспозиционная профилактика (ПЭП).....</b>	<b>798</b>
Заражение ВИЧ .....	798
Вероятность инфицирования .....	798
Эффективность ПЭП и ее пределы .....	799
Когда возникают показания к ПЭП?.....	799
Риск, связанный с ПЭП .....	801
Экстренные профилактические мероприятия .....	801
Проведение ПЭП.....	802
Тактика во время ПЭП.....	803
<b>ЧАСТЬ 7 Лекарственные препараты .....</b>	<b>805</b>
ЗТС (ламивудин) .....	806
Абакавир .....	806
Ацикловир .....	807
Амфотерицин В.....	808
Атазанавир.....	809
Атовахон .....	810
Атрипла® .....	810
Азитромицин .....	811
AZT (зидовудин) .....	811
Боцепревир .....	812

Цидофовир .....	813
Кларитромицин .....	814
Клиндамицин .....	814
Кобицистат .....	815
Комбивир® .....	815
Ко-тримоксазол .....	816
D4Т (ставудин) .....	816
Даклатасвир .....	817
Дапсон .....	818
Дарунавир .....	818
Даунорубицин (липосомальная форма) .....	819
DDC (зальцитабин) .....	820
DDI (диданозин) .....	820
Делавирдин .....	820
Долутегравир .....	821
Доксорубицин (липосомальная форма) .....	821
Эфавиренз .....	822
Элвитегравир .....	823
Эмтрицитабин (FTC) .....	824
Эритропозитин .....	824
Этамбутол .....	825
Этравирин .....	826
Эвиплера® (США: Комплера®) .....	827
Флуконазол .....	827
Фосампренавир .....	828
Фоскарнет .....	829
Ганцикловир .....	829
Г-КСФ .....	830
Индинавир .....	830
Интерферон-альфа-2а/2b .....	831
Изониазид .....	832
Итраконазол .....	833
Кивекса® (США: Эпзиком®) .....	833
Ледипасвир .....	834
Лопинавир .....	835
Маравирок .....	835
Нелфинавир .....	836
Невирапин .....	837
Пентамидин .....	838
Пириметамин .....	839
Ралтегравир .....	840
Рибавирин .....	840
Рифабутин .....	841
Рифампицин .....	842
Рилпивирин .....	843
Ритонавир .....	844
Саквинавир .....	845
Симепревир .....	845
Софосбувир .....	846
Стрибилд® .....	847
Сульфадиазин .....	847
Т-20 (энфувиртид) .....	848

## XVI Содержание

Телапревир.....	849
Тенофовир.....	850
Типранавир .....	851
Тризивир® .....	852
Трувада® .....	852
Валганцикловир .....	853
<b>39. Лекарственные взаимодействия .....</b>	<b>855</b>
Часть 1: АРП + АРП.....	856
Часть 2: АРП + другие лекарственные препараты .....	859
Препараты, действующие на ЖКТ .....	859
Антиаритмические препараты .....	860
Антидепрессанты .....	862
Пероральные сахароснижающие препараты .....	863
Антигистаминные препараты .....	863
Антигипертензивные препараты .....	864
Антиконвульсанты.....	864
Противогрибковые препараты.....	864
Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов, БКК) .....	865
Иммуносупрессанты/цитостатики.....	866
Контрацептивы.....	867
Препараты для лечения малярии и других инвазий, вызванных простейшими.....	868
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа .....	868
Статины/липидоснижающие препараты.....	869
Заместительная терапия .....	869
Виростатики/противовирусные препараты .....	870
Другие препараты .....	871
<b>Иллюстрации .....</b>	<b>874</b>
<b>Алфавитный указатель.....</b>	<b>906</b>



**Сокращения**

СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
АИН	Анальная интраэпителиальная неоплазия
АРТ	Антиретровирусная терапия
АРП	Антиретровирусный препарат
AUC	Площадь под кривой концентрация-время (Area under the curve)
БАЛ	Бронхоальвеолярный лаваж
BGA	Анализ газового состава крови (Blutgasanalyse)
ИМТ	Индекс массы тела
CDC	Центр контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention)
ЦМВ	Цитомегаловирус
CROI	Конференция по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections)
СВВ	Комбивир
КТ	Компьютерная томография
ЦТЛ	Цитотоксические Т-лимфоциты
ДД	Дифференциальный диагноз
DEXA	Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual energy x-ray absorptiometry)
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕАР	Программа расширенного доступа (Expanded Access Program)
ВЭБ	Вирус Эпштейна-Барр
ЭД	Эректильная дисфункция
ЕКАФ	Федеральная комиссия по вопросам ВИЧ/СПИДа (Eidgenossische Kommission für AIDS-Fragen)
ELISA	Иммуноферментный анализ (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)
ELISPOT	Метод иммуноферментных пятен (Enzyme Linked Immuno Spot Assay)
ЕМЕА	Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency)
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) США
ФДК	Фолликулярные дендритные клетки
Г-КСФ	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ВААРТ	Высокоактивная антиретровирусная терапия
HAND	ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство (HIV-associated neurocognitive disorder)
HLA	Человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigen)
HbsAG	Поверхностный антиген гепатита В (Hepatitis B-Surface-Antigen)
HBV	Вирус гепатита В (Hepatitis B-Virus)
ГЦК	Гепатоцеллюлярная карцинома
HCV	Вирус гепатита С (Hepatitis C-Virus)
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ВГЧ-8	Вирус герпеса человека 8 типа
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВИЧАН	ВИЧ-ассоциированная нефропатия
РГЧ	Реакция гиперчувствительности
ВПГ	Вирус простого герпеса
ВПЧ	Вирус папилломы человека
IC50	50 %-ная ингибирующая концентрация
МЕ	Международные единицы

## XVIII Сокращения

IfSG	Закон о защите от инфекционных заболеваний (Infektionsschutzgesetz)
ВСВИ	Воспалительный синдром восстановления иммунитета
ИТП	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИТТ-анализ	Анализ популяции всех рандомизированных пациентов (Intention-to-treat-Analyse)
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
СК	Саркома Капоши
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ВЛГ	Венерическая лимфогранулема
ЛИП	Лимфоидная интерстициальная пневмония
LTNP	Долгосрочный нон-прогрессор (Long-Term-Non-Progressor)
МАК	Комплекс Mycobacterium avium
МБК	Мультицентрическая болезнь Кастрелмана
МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МСМ	Мужчины, имеющие секс с мужчинами
NASBA	Амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот (Nukleinsäure-Sequenz-basierte Amplifikation)
НХЛ	Неходжкинская лимфома
ЕК	Естественные киллеры
ННИОТ	Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НИОТ	Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ВЛПР	Волосатая лейкоплакия полости рта
ОИ	Оппортунистические инфекции
РВМС	Мононуклеарные клетки периферической крови (Periphere mononukleare Blutzellen)
ПЦП	Пневмоцистная пневмония
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПВЛ	Первичная выпотная лимфома
ПЭП	Постэкспозиционная профилактика
ИП	Ингибитор протеазы
ПМЛ	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
ПНП	Периферическая полинейропатия
ПрЭП	Предэкспозиционная профилактика
ПЛЦНС	Первичная лимфома ЦНС
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СД	Сексуальная дисфункция
ВИО	Вирус иммунодефицита обезьян
ЗППП	Заболевания, передаваемые половым путем
СПТ	Структурированный перерыв в терапии
МАТ	Мутации резистентности к аналогам тимидина
ТЛМ	Терапевтический лекарственный мониторинг
ТТГ	Тиреотропный гормон
ВН	Вирусная нагрузка
ВЗВ	Вирус варицелла-зостер
ЦНС	Центральная нервная система
ЦВК	Центральный венозный катетер

Сокращения названий лекарственных препаратов см. в главах, посвященных АРТ.

# ЧАСТЬ 1

**Общая информация**

# 1. Введение

JÜRGEN KURT ROCKSTRON

СПИД, как один из видов приобретенного иммунодефицита (синдром приобретенного иммунодефицита) был впервые описан как клиническое понятие в 1981 году. При этом первые сообщения касались необычного учащения ранее редко встречающихся заболеваний, таких как саркома Капоши (СК) и пневмоцистная пневмония (ПЦП). Несмотря на то, что эти заболевания спорадически встречаются в различных группах населения (так, к примеру, СК встречается у пожилых мужчин Средиземноморского региона, а ПЦП – у пациентов с лейкозом, перенесших интенсивную химиотерапию), их возникновение как индикаторов иммунодефицита у ранее здоровых молодых людей до сих пор не наблюдалось. Ввиду того, что изначально заболевание распространилось в группе так называемых «мужчин, имеющих секс с мужчинами» (МСМ), произошла сильная стигматизация данного заболевания и контингента больных. Изначально была выдвинуто предположение о том, что причиной заболевания является специфический образ жизни, однако в 1983 году ученые наконец смогли выделить вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), являющийся возбудителем СПИДа.

Уже в 1987 году был разработан первый антиретровирусный препарат – AZT (Зидовудин, Ретровир®). Несмотря на то, что его применение в форме монотерапии не могло в достаточной мере предотвратить дальнейшее распространение ВИЧ-инфекции, это позволило по меньшей мере уменьшить выраженность симптомов ВИЧ-инфекции в течение короткого времени и частично замедлить развитие проявлений СПИДа. То, что произошло дальше, осталось неповторимым феноменом в медицине: в течение нескольких лет после открытия заболевания из заведомо смертельного оно превратилось в состояние, которое эффективно поддается длительной терапии. Быстрая разработка новых классов лекарственных препаратов и применение так называемой высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ, данное сокращение в этой книге заменено на АРТ) позволили обеспечить длительное подавление процесса распространения вируса и замедлить скорость прогрессирования заболевания при условии регулярного приема лекарственных препаратов и их хорошей переносимости. Проблемы долгосрочной токсичности и вирусной резистентности стали причиной дальнейшего поиска и разработки большого количества перспективных препаратов с различными механизмами действия или благоприятным профилем резистентности. Также были усовершенствованы схемы приема препаратов, и повысилась переносимость терапии. Так в 2014 году в распоряжении врачей есть несколько схем терапии ВИЧ-инфекции, которые предполагают прием только 1-3 таблеток один раз в сутки, что стало возможным, прежде всего, благодаря появлению комбинированных препаратов, содержащих фиксированные дозы отдельных компонентов.

Однако все это не отрицает тех значительных проблем, которые возникают при пожизненной медикаментозной терапии: сюда относятся как приверженность лечению, так и потенциальная долгосрочная лекарственная токсичность (опыт применения у пациентов до 18 лет до сих пор ограничен). Всем людям следует тщательно избегать возможного инфицирования ВИЧ. Поэтому наши усилия, помимо дальнейшего усовершенствования АРТ и разработки новых концепций (к примеру, эрадикации вируса), должны быть направлены, прежде всего, на профилактику, чтобы предотвратить дальнейшее распространение заболевания.

## Эпидемия ВИЧ-инфекции

Описание первых трех клинических проявлений СПИДа было озвучено в еженедельном отчете о заболеваемости и смертности в 1981 году и в последующем было представлено в Медицинском журнале Новой Англии, оно включало в себя описание эпидемии амбулаторных случаев заболевания пневмоцистной пневмонией, чаще всего

сопровождающейся кандидозом полости рта, у ранее здоровых мужчин-гомосексуалистов, также сюда относилось возникновение хронических язвенных поражений герпетической этиологии в перианальной области (Gottlieb 1981a, Gottlieb 1981b, Masur 1981, Siegal 1981). Несколько позже, в июне 1982 года была опубликована заметка Центра контроля и профилактики заболеваний (CDC), посвященная трем случаям ПЦП у пациентов с гемофилией (CDC 1982a). В том же году была опубликована информация о клиническом случае криптоспоридиоза на фоне гемофилии, зарегистрированном в Пенсильвании (Eyster 1982), и случае заболевания СПИДом у ребенка младшего возраста, перенесшего гемотрансфузию (CDC 1982b). Развитие СПИДа при гемофилии вызвало дискуссию, касающуюся вопроса о том, может ли данное заболевание быть вызвано вирусом (Marx 1982). Поводом для предположения о вирусной этиологии ВИЧ послужило, прежде всего, сходство групп риска заболевания СПИДом с группами риска инфицирования вирусом гепатита В.

Обследование больных СПИДом, относящихся к различным группам риска, позволило быстро выявить общие закономерности: у всех этих пациентов наблюдалось снижение количества CD4-положительных Т-лимфоцитов, по сравнению со здоровыми людьми. Относительное и абсолютное количество CD8-положительных Т-лимфоцитов при этом, напротив, возрастало, что сопровождалось ограничением митоген-индуцированной пролиферационной способности лимфоцитов (Gottlieb 1981, Masur 1981, Siegal 1981, Mildvan 1982, Stahl 1982). Быстро стало понятно, что подобные проявления заболевания не были обязательным критерием иммунодефицитного состояния. Дефицит клеточного иммунитета, ассоциированный с лимфаденопатией, был описан уже на ранних стадиях заболевания (даже при отсутствии других симптомов) у мужчин, имеющих секс с мужчинами (Kornfeld 1982, Stahl 1982). В январе 1983 года было описано два случая пациентов с гемофилией и синдромом лимфаденопатии, в обоих случаях было выявлено выраженное нарушение клеточного иммунитета (Ragni 1983). Это позволило сделать предположение о том, что речь шла о лимфаденопатии и нарушениях клеточного иммунитета, возникающих на начальной стадии СПИДа, а также о том, что передача возбудителя СПИДа, вероятно, осуществляется через продукты крови. В последующем появилось множество работ, посвященных изменениям клеточного иммунитета при гемофилии. В сущности, в крови было выявлено снижение соотношения клеток CD4/CD8, как результат относительного и/или абсолютного снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов при одновременном повышении уровня CD8+ Т-лимфоцитов. Нормальное соотношение субпопуляций лимфоцитов наблюдалось лишь у пациентов, имевших незначительное снижение уровня VIII фактора свертывания крови, а также у получавших препараты VIII фактора свертывания крови от небольшого количества доноров (Luban 1983, Rasi 1984).

Полученные иммунологические данные для пациентов с гемофилией изначально обсуждались как спорные. Частично их можно было бы объяснить хронической антигенной нагрузкой у пациентов, являющихся реципиентами VIII фактора свертывания крови. Другие группы ученых считали это объяснение маловероятным, поскольку до момента открытия СПИДа у больных гемофилией не было выявлено повышенного риска инфекционных заболеваний, по сравнению с другими группами населения (исключением были вирусные инфекции, в частности, вирусы гепатита В и гепатита «ни А, ни В», заражение которыми осуществляется через препараты крови). В целом, до этой даты отсутствовал какой-либо другой повод ставить под вопрос концепцию лечения гемофилии факторами свертывания крови (Anonymous 1983, Goldsmith 1983). В качестве альтернативного объяснения этиологии СПИДа, особенно в группе риска мужчин, имеющих секс с мужчинами, обсуждалась возможная роль коинфекции человеческим цитомегаловирусом, приема наркотиков, ингаляционного поступления в организм амилнитрита (попперс), а также воздействия чужеродных белков (содержащихся в сперматозоидах) (Essex 1997).

В 1983 году различные исследовательские группы выдвинули предположение о том, что возбудителем СПИДа мог бы быть особый вариант Т-лимфотропного ретровируса (HTLV-I),

## 4 Общая информация

который был открыт в 1980 году Gallo и др. (Essex 1983, Gallo 1983). Несколько аргументов говорили в пользу данной гипотезы. Таким образом, на тот момент вирус HTLV-I был признан единственным известным вирусом человека, который обладал потенциалом инфицирования Т-лимфоцитов CD4+ (Poiesz 1980). К этой мысли привело то, что вирус HTLV-I имел те же пути передачи, что и потенциальный возбудитель СПИДа: через половые контакты, через кровь и перинатальный путь передачи (Essex 1982).

Первые попытки выделить вирус, родственник HTLV-I или -II, привели лишь к частичному успеху. Несмотря на то, что у небольшого количества пациентов со СПИДом могли обнаруживаться перекрестно реагирующие антитела к HTLV-родственным генным последовательностям, общая реактивность была слишком слабой, чтобы это можно было объяснить только коинфекцией HTLV. Эти наблюдения скорее позволяли думать об этиологической роли слабореактивного вируса, в дальнейшем элиминированного из организма. В действительности возбудителем СПИДа был признан выделенный несколько позже вирус HTLV-III, позже получивший название вируса иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) (Barre-Sinoussi 1983, Popovic 1984). В 2008 году французские исследователи Luc Montagnier и Francoise Barre-Sinoussi были удостоены Нобелевской премии по медицине за это открытие.

## Пути заражения

ВИЧ передается следующими путями

1. через незащищенные половые контакты с инфицированным партнером (особенно имеющим определяемую вирусную нагрузку)
2. пользование общими шприцами, в основном, при наркотической зависимости
3. от ВИЧ-инфицированной матери новорожденному ребенку (до родов или после родов, через грудное вскармливание)

Все другие пути инфицирования, чаще всего представляющие собой казуистические случаи, являются исключительно редкими. Сюда относится переливание крови и ее препаратов в тех регионах, где не осуществляется регулярное обследование донорской крови на ВИЧ.

Абсолютной редкостью является инфицирование ВИЧ через контакт с инфицированной кровью открытых ран или слизистых оболочек, а также через укушенные раны (Bartholomew 2008). Недавно было опубликовано три случая, в которых было описано вероятное заражение новорожденных детей через пищу, разжеванную для них матерями (Gaur 2008). Однако все эти случаи в совокупности являются казуистическими. Совокупные статистические данные (сбор которых осуществлялся, в частности, CDC), посвященные изучению других возможных путей передачи, четко свидетельствуют о том, что повседневные контакты между людьми, включая пользование общим туалетом или питье из одного стакана, не приводят к заражению. При анализе совокупных статистических данных системы здравоохранения не было выявлено ни одного случая заражения при контакте кожи со слюной, мочой или инфицированной кровью (Henderson 1990).

Далее кратко обсуждаются дополнительные пути передачи инфекции, относительно возможные при наличии благоприятствующих факторов и рисков.

## Половой путь передачи

Наиболее важным путем инфицирования ВИЧ остаются половые контакты. Предпосылкой для передачи инфекции половым путем является наличие прямого контакта с инфицированным секретом и биологическими жидкостями организма. При этом следует отметить, что максимальные концентрации вируса содержатся в крови и семенной жидкости. При исследовании случаев передачи инфекции при гетеросексуальных половых контактах партнерам ВИЧ-положительных пациентов из Бонна, больных гемофилией, было установлено, что частота сероконверсии составляла около 10 % (Rockstroh 1995). При этом риск передачи инфекции половым путем был значительно выше в том случае, если у

партнера имелись признаки выраженного иммунодефицита или развернутой клинической стадии ВИЧ-инфекции. В данной главе далее упоминается, что расчет индивидуального риска заражения невозможен, поскольку он определяется большим количеством сопутствующих факторов, таких как сексуальная практика, наличие других заболеваний, передаваемых половым путем, наличие повреждений кожных покровов, обрезание, нарушение целостности слизистых оболочек. Данные о среднем риске передачи инфекции при использовании различных сексуальных практик обобщены в Таблице 1.

Таблица 1: Риск заражения ВИЧ (модифицировано согласно информации, указанной в германо-австрийских рекомендациях Общества борьбы со СПИДом, см. также информацию на сайте [www.daignet.de](http://www.daignet.de))

Тип полового контакта/партнера	Вероятность инфицирования при однократном контакте
Незащищенный рецептивный анальный половой контакт с партнером, имеющим известный ВИЧ-положительный статус	0,82 % (95 % ДИ 0,24 – 2,76) Диапазон 0,1 – 7,5 %*
Незащищенный рецептивный анальный половой контакт с партнером, имеющим неизвестный серостатус по ВИЧ	0,27 % (95 % ДИ 0,06 – 0,49)
Незащищенный активный анальный половой контакт с партнером, имеющим неизвестный серостатус по ВИЧ	0,06 % (95 % ДИ 0,02 – 0,19)
Незащищенный рецептивный вагинальный половой контакт	0,05 – 0,15 %
Незащищенный активный вагинальный половой контакт	0,03 – 5,6 %
Оральный половой контакт	Отсутствие достоверной вероятности, однако описаны единичные случаи, в частности, при попадании спермы в рот (Lifson 1990)

Примечание: 95 % ДИ = доверительный интервал, установленный в ходе крупного исследования по сероконверсии ВИЧ (Vittinghoff 1999).

\*Оценка вероятности инфицирования в рамках дальнейших исследований – см. также рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции, DMW 2009, 134: S16-S33

Зависимость риска заражения от имеющегося количества вируса имеет важные эпидемические последствия. Так при наличии длительного обмена биологическими жидкостями (такими как кровь и сперма) между несколькими людьми в течение нескольких дней или недель наблюдается четкое повышение риска при появлении среди них лиц, которые были недавно инфицированы и поэтому являются высококонтагиозными. Таким образом, повышается вероятность инфицирования других лиц в течение нескольких недель, относящихся к периоду от собственно факта заражения до появления антител. И вновь следует отметить, что особенно контагиозной является стадия, на которой человек не знает о своем диагнозе, а инфекция при этом продолжает развиваться, в последующем повторное повышение вирусной нагрузки наблюдается за некоторое время до развития проявлений СПИДа. Наличие воспалительных заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем, приводит к нарушению физиологических барьеров, состоящих из кожи и слизистых оболочек, что повышает риск заражения ВИЧ. Это особенно актуально для эндемических регионов с высокой распространенностью инфекций, передаваемых половым путем. Сюда относится, прежде всего, генитальный герпес, который играет роль фактора, способствующего распространению ВИЧ в эндемических регионах (Mahiane 2009).

Результаты наблюдений, свидетельствующие о том, что величина вирусной нагрузки четко влияет на инфицирующую способность конкретного пациента, вызвали порой очень противоречивую дискуссию о возможности незащищенных половых контактов. В связи с этим Федеральная комиссия по вопросам СПИДа (ЕКАФ) предложила рассматривать ВИЧ-инфицированных лиц, имеющих на фоне АРТ неопределяемую вирусную нагрузку, получающих АРТ не менее 6 месяцев, соблюдающих схему терапии, регулярно посещающих врача и не имеющих других инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем, как пациентов, предположительно не передающих ВИЧ при половых контактах, в связи с чем данной категории лиц разрешаются незащищенные половые контакты (Vernazza 2008).

## 6 Общая информация

Целью подобных рекомендаций ЕКАФ является борьба со страхом перед болезнью, существующим у людей как с ВИЧ-инфекцией, так и без нее, что сделает возможной нормальную сексуальную жизнь. Тем не менее, не все специалисты в области ВИЧ-инфекции разделяют данную точку зрения. Недавно был представлен на обзор клинический случай, зарегистрированный во Франкфурте (Sturmer 2008), при котором передача ВИЧ-инфекции произошла несмотря на наличие неопределяемой вирусной нагрузки на фоне АРТ (см. также раздел *Профилактика ВИЧ-инфекции* в главе, посвященной АРТ).

### **Передача через общие шприцы**

Пользование общими шприцами и иглами является основным путем передачи ВИЧ-инфекции у лиц, страдающих зависимостью от введения инъекционных наркотиков. С учетом контакта с достаточно большим количеством крови, риск в данном случае является высоким. Попадание крови в шприц происходит при ее аспирации до введения наркотика (это выполняется для того, чтобы убедиться в правильном положении иглы). Таким образом, шприц превращается в резервуар для передачи инфекции.

К счастью, внедрение программ обмена игл, установка автоматических аппаратов для выдачи шприцев, заместительная терапия метадонотерапией и многие другие профилактические меры и социальные программы позволили резко снизить частоту передачи ВИЧ-инфекции при употреблении внутривенных наркотиков в Западной Европе. В восточно-европейских странах, где употребление наркотиков преследуется как криминальное действие, и отсутствуют места выдачи чистых шприцев, наблюдается дальнейший непрерывный рост частоты передачи ВИЧ-инфекции. Остается надеяться, что успехи стран Западной Европы в либерализации отношения к наркозависимости и проведении подобных программ профилактики будут применены и в Восточной Европе.

### **Передача вируса от матери к ребенку**

Без выполнения соответствующих профилактических мероприятий до 40 % детей, рожденных от ВИЧ-1-положительных матерей, инфицируются ВИЧ-1. Важнейшим фактором риска является вирусная нагрузка на момент родов. С 1995 года в Германии считается возможным снижение частоты передачи ВИЧ-1-инфекции во время беременности от матери с известным серостатусом к ребенку до 1-2 %. Столь низкая частота передачи инфекции достигается путем комбинации антиретровирусной терапии и специальных профилактических мероприятий, к которым относится плановое кесарево сечение до начала схваток (сегодня более не считается обязательным при наличии у матери неопределяемой вирусной нагрузки до начала родов), постэкспозиционная профилактика антиретровирусными препаратами у новорожденных и отказ от грудного вскармливания.

Детали см. в главе *Беременность и ВИЧ-инфекция*, а также в германо-австрийских рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции при беременности и экспозиции ВИЧ у новорожденного (DMW 2009; 134: S 40-S 54, а также на веб-сайте [www.daignet.de](http://www.daignet.de), где в режиме онлайн можно найти современные руководства).

### **Передача вируса через кровь**

Значение пути передачи ВИЧ-инфекции через кровь и ее препараты во всем мире остается небольшим, однако полностью устранить риск инфицирования не представляется возможным. Кровь и ее препараты, реализуемые в Германии, считаются безопасными. С 1985 года вся донорская кровь подвергается тестированию на наличие антител к ВИЧ-1, а с 1989 года – также на ВИЧ-2. В течение последних нескольких лет образцы также подвергаются анализу с помощью ПЦР, что направлено на выявление доноров, которые находятся в стадии сероконверсии, однако результат метода ELISA, используемого для определения антител к ВИЧ, еще не является положительным. В дальнейшем из донорства будут исключены люди, относящиеся к так называемым группам поведенческого риска, это



мужчины и женщины, страдающие наркотической зависимостью или активно вступающие в случайные половые связи, а также иммигранты из эндемических регионов с высокой заболеваемостью.

### **Передача ВИЧ-инфекции в профессиональных условиях**

Риск инфицирования при уколе иглой, содержащей ВИЧ-инфицированный биологический материал, составляет около 0,3 %. Причем при уколе полой иглой (к примеру, используемой при заборе крови) риск значительно выше, чем при уколе хирургической иглой. Постэкспозиционной профилактике посвящена отдельная соответствующая глава в данной книге (современные германо-австрийские руководства по постэкспозиционной профилактике от 2013 года представлены на веб-сайте [daignet.de](http://daignet.de)). Опасность, которая исходит от ВИЧ-инфицированного персонала, напротив, следует расценивать как крайне незначительную. В 1993 году 19036 пациентов было обследовано 57 ВИЧ-инфицированными врачами, стоматологами и студентами медицинского профиля (CDC 1993a). Несмотря на то, что 92 пациента были в последующем признаны ВИЧ-положительными, никто из них не инфицировался от своего лечащего врача.

### **Нереалистичные пути заражения**

В целом, передача ВИЧ при повседневных контактах между членами семьи является маловероятной. Однако важно избегать прямых контактов с кровью. Поэтому запрещено совместное использование бритвенных лезвий или зубных щеток. В случае использования игл они должны быть выброшены в специальный контейнер, и не должны оставаться присоединенными к пластиковому шприцу.

### **Укусы насекомых**

Все исследователи, которые изучали возможность передачи ВИЧ-инфекции через насекомых, пришли к одинаковым результатам, свидетельствующим о невозможности данного явления. Это также подтверждено в исследованиях, проведенных в странах Африки, для которых характерна высокая распространенность СПИДа и большая численность популяций насекомых, таких как комары (Castro 1988).

### **Естественное течение ВИЧ-инфекции**

Схема естественного течения болезни без антиретровирусной терапии представлена на Рисунке 1. В течение некоторого времени после первичного инфицирования у некоторых пациентов наблюдается так называемый острый ретровирусный синдром, который редко продолжается более 4 недель. Основными симптомами в данный период являются увеличение лимфатических узлов, лихорадка, макуло-папулезная сыпь и миалгии (см. также главу *Острая ВИЧ-инфекция*). При этом симптомы носят неспецифический и переменный характер, поэтому на данном этапе диагноз ВИЧ-инфекции вряд ли может быть выставлен при отсутствии конкретных клинических подозрений. Далее следует период, продолжающийся несколько лет, в течение которого у большинства пациентов клинические симптомы отсутствуют.

Далее могут возникнуть жалобы и заболевания, которые, согласно классификации CDC (см. Таблицу 2), включены в клиническую категорию В. К ним относятся, в частности, кандидоз полости рта, волосатая лейкоплакия полости рта и опоясывающий герпес, которые должны заставлять думать о необходимости дифференциальной диагностики с ВИЧ-инфекцией. Эти заболевания не являются СПИД-индикаторными, однако этиологически обусловлены ВИЧ-инфекцией и указывают на нарушение клеточного иммунитета.

## 8 Общая информация

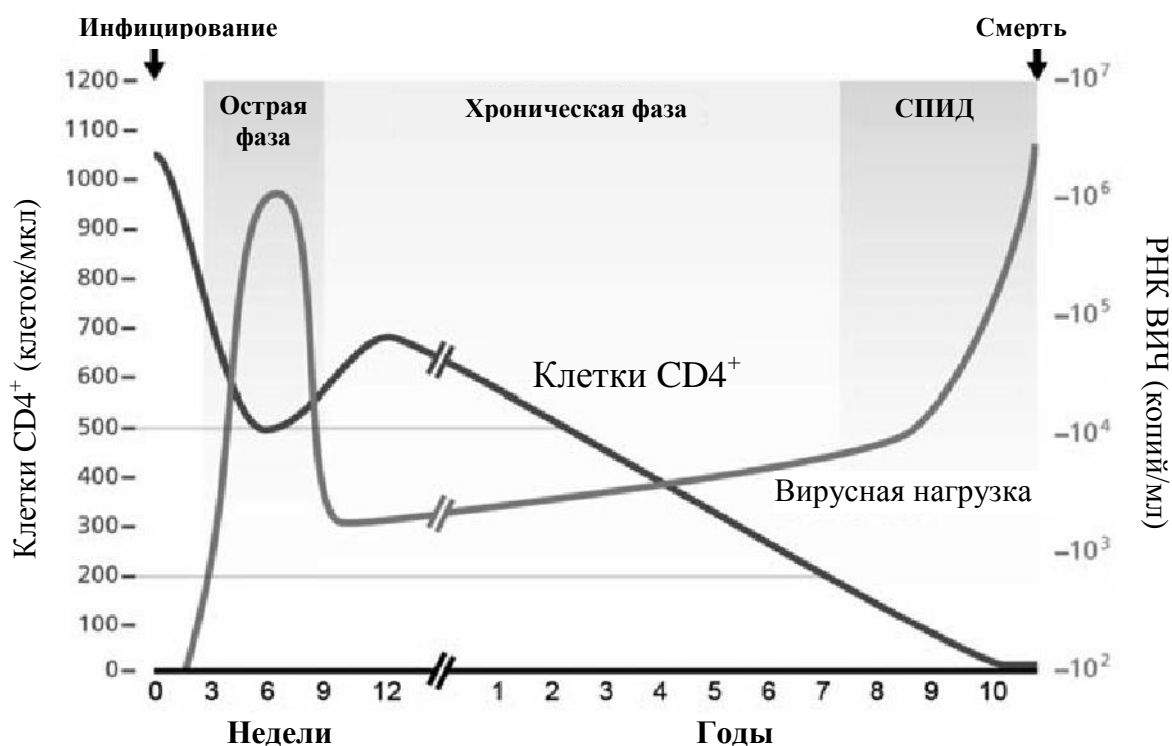


Рисунок 1: «Естественное» течение ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии, динамика уровня клеток CD4 и вирусной нагрузки.

Таблица 2: Клинические категории классификации CDC

### Категория А

Бессимптомная ВИЧ-инфекция

- Острая, симптомная (первичная) ВИЧ-инфекция
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ЛАП)

### Категория В

Симптомы или заболевания, которые не относятся к категории С, однако этиологически обусловлены ВИЧ-инфекцией или указывают на нарушение клеточного иммунитета.

К данной категории относятся следующие состояния:

- Бациллярный ангиоматоз
- Воспалительные заболевания органов малого таза, особенно осложненные абсцессами маточных труб или яичников
- Опоясывающий герпес в случае поражения нескольких дерматомных зон или при наличии рецидива в одной из дерматомных зон
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Общие симптомы, такие как лихорадка более 38,5 ° или диарея, длительностью > 1 месяца
- Листериоз
- Волосатая лейкоплакия полости рта (ВЛПР)
- Орофарингеальный кандидоз
- Вульвовагинальный кандидоз, хронический (> 1 месяца) или плохо поддающийся лечению
- Дисплазия шейки матки или карцинома in situ
- Периферическая нейропатия

### Категория С

СПИД-индикаторные заболевания

- Кандидоз бронхов, трахеи и легких
- Кандидоз пищевода
- ЦМВ-инфекция (поражения за пределами печени, селезенки и лимфатических узлов)
- ЦМВ-ретинит (с потерей зрения)

- ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия
- Опоясывающий герпес: хронические изъязвления (существующие > 1 месяца), а также бронхит, пневмония, эзофагит герпетической этиологии
- Гистоплазмоз, диссеминированный или внелегочный
- Хронический изоспороз, кишечная форма, существующая > 1 месяца
- Саркома Капоши
- Кокцидиомикоз, диссеминированный или внелегочный
- Внелегочный криптококкоз
- Хронический криптоспоридиоз, кишечная форма, существующая > 1 месяца
- Лимфома Беркитта
- Иммунобластическая лимфома
- Первичная лимфома головного мозга
- Заболевания, вызванные *Mycobacterium avium* или *M. kansasii*, диссеминированные или внелегочные
- Заболевания, вызванные другими или не идентифицированными видами микобактерий, диссеминированные или внелегочные
- Пневмоцистная пневмония
- Рецидивирующие пневмонии бактериальной этиологии (> 2 в течение года)
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Рецидивирующая сальмонеллезная септицемия
- Туберкулез
- Токсоплазмоз головного мозга
- Кахексия
- Инвазивный рак шейки матки

Еще позже, в среднем через 8-10 лет после первичного инфицирования, развиваются СПИД-индикаторные заболевания. По прошествии определенного периода, характеризующегося индивидуальной вариабельностью, без АРТ они приводят к смерти.

Вирусная нагрузка достигает исключительно высоких значений уже в ближайшее время после первичного инфицирования, в последующем, с появлением антител к ВИЧ, она постепенно снижается до менее чем 1 % от первичного значения и в последующем остается относительно стабильной. Это значение представляет собой установочную точку вирусной нагрузки. Ее высота четко определяет скорость прогрессирования заболевания. Через 12 лет после инфицирования у пациентов, имеющих через 2 года после сероконверсии вирусную нагрузку менее 1000 копий РНК ВИЧ/мл, случаев развития СПИДа практически не наблюдается, в то же время среди пациентов, имеющих вирусную нагрузку на данном этапе более 100 000 копий/мл, более 80 % пациентов уже имеют клинические проявления СПИДа (O'Brien 1996).

Чем выше установочная точка вирусной нагрузки, тем быстрее происходит падение уровня клеток CD4. Четко снижаясь уже во время острой фазы инфекции, через несколько месяцев он вновь поднимается выше нормы, однако редко достигает значений, наблюдаемых до инфицирования. Нормы данного показателя различаются в зависимости от лабораторных условий, для взрослых пациентов «абсолютные» значения чаще всего составляют около 435-1600/мкл, а «относительные» значения – около 31-60 % от общего количества лимфоцитов. У детей нормы данного показателя отличаются (см. главу, посвященную аспектам педиатрии).

В дальнейшем происходит постепенное снижение уровня клеток CD4. После его снижения менее 200 клеток/мкл он постепенно увеличивается с появлением заболеваний, причисленных к СПИД-индикаторным.

При оценке степени иммунодефицита следует всегда принимать во внимание и относительное содержание клеток CD4, поскольку при определенных условиях (к примеру, на фоне миелосупрессивной интерферонотерапии) наблюдаются низкие абсолютные

## 10 Общая информация

показатели клеток CD4 в рамках лейко- и лимфопении, при этом их процентное содержание еще соответствует хорошему иммунному статусу. Наличие 200 клеток CD4/мкл соответствует приблизительно 15%-ному содержанию CD4-позитивных лимфоцитов. И напротив, абсолютное количество может быть ложновысоким, к примеру, у пациентов, перенесших спленэктомию.

### Риск развития СПИДа в зависимости от количества клеток CD4, уровня РНК ВИЧ и возраста пациента

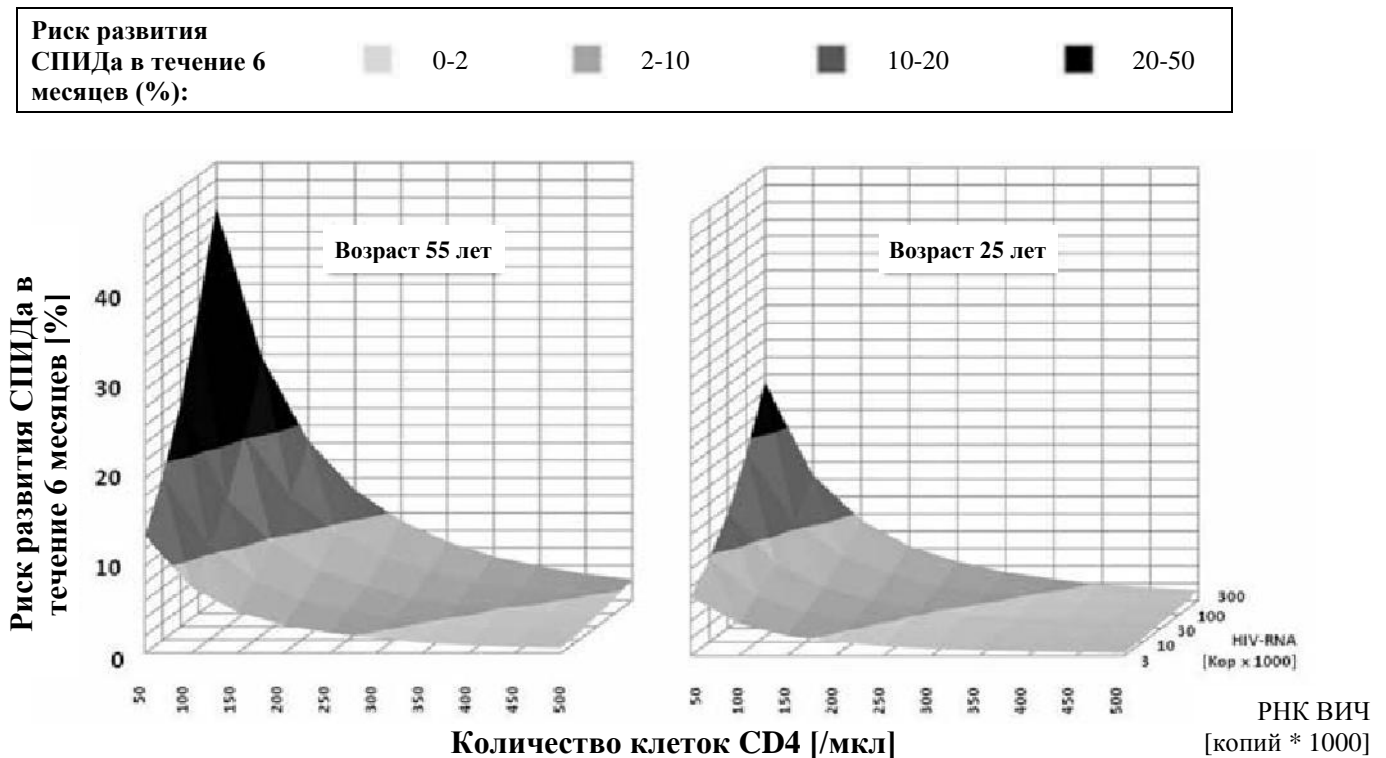


График построен на основании данных Phillips et al. CASCADE Colaboration. AIDS 2004; 18 (1): 51 - 58.

В зависимости от скорости снижения количества CD4, различают (согласно Stein 1997) пациентов с высоким риском (снижение более чем на 100/мкл в течение 6 месяцев), средним риском (снижение на 20-50/мкл в течение года) и низким риском (снижение менее 20/мкл в течение года) прогрессирования заболевания. В то время как общий риск развития СПИДа значительно повышается при уровне CD4 менее 200 клеток/мкл, между рисками развития отдельных СПИД-индикаторных заболеваний существуют четкие различия в отношении данного показателя (см. также СПИД). Так оппортунистические инфекции часто возникают при значительно более низком уровне клеток CD4, чем СПИД-ассоциированные новообразования (Schwartländer 1992). Однако, наряду с количеством клеток CD4 и уровнем вирусной нагрузки, важным фактором риска развития СПИДа является возраст пациента (Рисунок 2). Так у 55-летнего пациента, имеющего уровень CD4 50/мкл, а уровень РНК ВИЧ – 300 000 копий/мл, риск развития СПИДа почти вдвое выше, чем у 25-летнего пациента с теми же лабораторными показателями. Поэтому в современных рекомендациях по лечению ВИЧ-инфекции рекомендуемый момент начала терапии определяется рядом индивидуальных факторов, таких как возраст и уровень вирусной нагрузки.

В эру «до ВААРТ» от возникновения первых СПИД-ассоциированных осложнений до смерти проходило, как правило, от 2 до 4 лет. Без лечения от СПИДа предположительно умирали более 90 % всех ВИЧ-инфицированных пациентов. Тем не менее, доступность АРТ сегодня позволяет предотвратить прогрессирование заболевания еще до стадии СПИДа. При достижении максимального подавления репликации РНК ВИЧ, как правило, происходит

восстановление уровня CD4 клеток, и обеспечивается практически нормальная продолжительность жизни. Уровень вирусной нагрузки и значение установочной точки определяются рядом факторов человеческого организма, таких как мутации в генах хемокиновых рецепторов и типы HLA и других, еще не полностью изученных факторов. Сюда также относятся свойства вируса, которые могут иметь решающее значение для прогрессирования заболевания. Эта информация также представлена в части *Общая информация*. Важно отметить, что при оценке вирусной активности речь идет о показателях, соответствующих состоянию равновесия между образующимися и уничтожаемыми вирусными частицами.

## Стадии ВИЧ-инфекции

Для определения стадии ВИЧ-инфекции в большинстве случаев используется классификация CDC от 1993 года, в которой в качестве критериев оценки состояния каждого конкретного пациента используется как количество клеток CD4, так и клиническая картина (см. Таблицу 3). По обоим критериям выделяют три стадии заболевания.

Таблица 3: Деление ВИЧ-инфекции на стадии согласно классификации CDC от 1993 года

Клиника / уровень клеток CD4	Бессимптомная или острая ВИЧ-инфекция	Симптомная ВИЧ-инфекция, не относящаяся к категории А или С	СПИД*
> 500/мкл	A1	B1	C1
200—499/мкл	A2	B2	C2
< 200/мкл	A3	B3	C3

\* данные о СПИД-индикаторных заболеваниях и клинических проявлениях см. в Таблице 2

В 2008 году была предложена измененная версия классификации CDC по делению ВИЧ/СПИДа на стадии. Она в равной мере может применяться для подростков старше 13 лет и взрослых пациентов, обобщенные данные представлены в Таблице 4. Целью внесения изменений было упрощение типов эпидемиологического мониторинга в отношении ВИЧ/СПИДа, которое должно сопровождаться расширением возможностей диагностики и лечения. Наряду с указанными ниже тремя стадиями ВИЧ-инфекции, существовавшими ранее, была введена четвертая категория (неуточненная стадия ВИЧ-инфекции), к которой были отнесены пациенты, для которых не представляется возможным получение данных о количестве клеток CD4 или данных анамнеза.

Таблица 4: Деление ВИЧ-инфекции на стадии согласно классификации CDC от 2008 года

Стадия	СПИД-индикаторные заболевания*	Уровень клеток CD4
1	Отсутствуют	> 500/мкл или > 29 %
2	Отсутствуют	200-499/мкл или 14-28 %
3	Документально подтвержденные СПИД-индикаторные заболевания	< 200/мкл или <14 %
неуточненная	Отсутствие информации	Отсутствие информации

\* данные о СПИД-индикаторных заболеваниях см. в Таблице 2, в данном вопросе изменения отсутствуют.

Согласно общим правилам, классификационная категория каждого пациента должна пересматриваться в случае прогрессирования заболевания, однако понижение стадии при этом невозможно. К примеру: если у пациента, имеющего ранее бессимптомное течение заболевания и уровень CD4 530 клеток/мкл (категория А1, по новой классификации: стадия 1), возникнет кандидоз полости рта и снижение уровня CD4 до 320 клеток/мкл, он должен быть отнесен к категории В2 (по новой классификации: стадия 2). Когда после

## 12 Общая информация

успешного лечения кандидоза и назначения АРТ уровень CD4 вновь составит 550/мкл, пациент продолжит относиться к категории В2 (по новой классификации: стадия 2). Классификация CDC делает возможной быструю ориентировочную оценку состояния пациентов с ВИЧ-инфекцией (до настоящего времени данная оценка характеризовалась низким качеством). Однако она ничего не говорит о состоянии пациента на настоящий момент. В отличие от Европы, где диагноз СПИД выставляется только в случае возникновения СПИД-индикаторных заболеваний, в США снижение уровня CD4 менее 200 клеток/мкл уже рассматривается как СПИД. Старые системы стадирования, такие как классификация по Уолтеру-Риду и Франкфуртская классификация, больше не используются.

## Эпидемиологическая ситуация

Вероятно, ВИЧ возник в 20-30-е годы прошлого столетия в Западной Африке, когда произошла передача вируса иммунодефицита обезьян (ВИО) от шимпанзе к человеку (Worobey 2008). Старейшая ВИЧ-положительная проба, полученная от человека, датирована 1959 годом и получена в г. Киншаса (Заир, Демократическая Республика Конго) (Zhu 1998). Тем не менее, картина СПИДа была первично описана только в 1981 году, а в настоящее время больше нет ни одной страны, которую не затронуло бы это заболевание.

Первоначально заражались, в основном, лица так называемых групп высокого риска (потребители инъекционных наркотиков, лица, занимающиеся проституцией, и мужчины, имеющие секс с мужчинами), затем их ряды начали пополнять люди из других групп, практикующие незащищенный секс. В индустриально развитых странах наиболее частым путем передачи инфекции являются гомосексуальные половые контакты, а в странах бывшего Советского Союза – внутривенное введение наркотиков и пользование общими шприцами. В странах Африки южнее Сахары большинство людей инфицируются путем гетеросексуальных половых контактов. Таким образом, в различных странах можно увидеть четко выраженные особенности в отношении распространенности инфекции и ее влияния на общество. Если в индустриально развитых странах Западной Европы СПИД представляет собой скорее проблему здравоохранения для маргинальных слоев населения, то в странах Африки южнее Сахары он стал наиболее частой причиной смерти. Каждый 5-ый случай смерти в африканских странах обусловлен ВИЧ/СПИДом, продолжительность жизни в некоторых странах снизилась более чем на 20 лет. Свыше 10 млн детей уже стали сиротами. Экономика стран, характеризующихся преимущественным распространением болезни, продолжает нести массивные убытки. Согласно данным UNAIDS, на конец 2012 года в мире проживало 35,3 млн человек с ВИЧ/СПИДом (из них 50 % женщин). Около 1,6 млн человек умерло от СПИДа в 2012 году (см. Таблицу 5). Вместе с тем четкое снижение частоты смертей от СПИД-ассоциированных причин наблюдается, начиная с 2005 года (когда общее количество смертей составило 2,3 млн), что обусловлено расширением доступности АРТ. Обнадешивает также тот факт, что с 2001 по 2012 год количество впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в течение года сократилось на 33 %.

Таблица 5: Эпидемиологическая ситуация по СПИДу, по данным UNAIDS, 2013 ([www.unaids.org](http://www.unaids.org))

	ВИЧ-инфицированные взрослые и дети	Распространенность ВИЧ-инфекции среди взрослых людей в 2012 году	Впервые выявленные случаи ВИЧ-инфекции в 2012 году	Ежегодное количество смертей от СПИДа в 2012 году
Африка южнее Сахары	25 000 000	4,7 %	1 600 000	1 200 000
Ближний Восток и Северная Африка	260 000	0,1 %	32 000	17 000
Южная и Юго-Восточная Азия	3 900 000	0,3 %	270 000	220 000
Восточная Азия	880 000	<0,1 %	81 000	41 000
Океания	51 000	0,2 %	2100	1200
Латинская Америка	1 500 000	0,4 %	86 000	52 000

Таблица 5: Эпидемическая ситуация по СПИДу, по данным UNAIDS, 2013 ([www.unaids.org](http://www.unaids.org)) (продолжение)

	<b>ВИЧ-инфицированные взрослые и дети</b>	<b>Распространенность ВИЧ-инфекции среди взрослых людей в 2012 году</b>	<b>Впервые выявленные случаи ВИЧ-инфекции в 2012 году</b>	<b>Ежегодное количество смертей от СПИДа в 2012 году</b>
Вест-Индия (Карибский регион)	250 000	1,0 %	12 000	11 000
Северная Америка	1 300 000	0,5 %	48 000	20 000
Восточная Европа и Центральная Азия	1 300 000	0,7 %	130 000	91 000
Западная и Центральная Европа	860 000	0,2 %	29 000	7600
Всего	35 300 000	0,8 %	2 300 000	1 600 000

Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в странах Африканского региона южнее Сахары, где проживает около 25 млн всех ВИЧ-инфицированных лиц. В настоящее время максимальная скорость распространения инфекции наблюдается в странах бывшего Советского Союза, особенно в Эстонии, Латвии, России и Украине, а также в Южной и Юго-Восточной Азии.

К концу 2013 года в Германии, согласно данным Института Роберта Коха, проживало 78 000 человек, страдающих ВИЧ/СПИДом, из них 15 000 – женщины (см. представленную ниже Таблицу б).

Таблица 6: Основные эпидемиологические данные по ВИЧ/СПИДу в Германии (модифицировано согласно информации, представленной на сайте [rki.de](http://rki.de))\*

<b>Популяция</b>	<b>Количество инфицированных лиц (нижнее и верхнее приближенные значения)</b>
Лица с ВИЧ/СПИДом, проживающие в Германии на конец 2012 года	около 78 000 (66 000 – 91 000)
Мужчины	около 63 000 (53 000 – 74 000)
Женщины	около 15 000 (12 000 – 17 000)
Из них дети	около 200
<b>Категории по группам риска</b>	
Мужчины, имеющие секс с мужчинами	около 51 000 (43 000 – 60 000)
Лица, инфицированные через гетеросексуальные половые контакты	около 17 000 (15 700 – 19 000)
Из них лица, инфицированные в Германии	около 9600 (8300 – 11 000)
Потребители инъекционных наркотиков	около 8400 (6400 – 11 000)
Больные гемофилией и лица, перенесшие гемотрансфузии	около 450
Передача от матери ребенку	около 420

\*В будущем Институт Роберта Коха будет оценивать частоту и распространенность ВИЧ-инфекции иначе, чем раньше: оценка будет проводиться не за текущий год, а за соответствующий прошедший год. Это позволит провести более стабильную оценку, поскольку к концу года уже имеются все сообщения о впервые установленных диагнозах ВИЧ-инфекции. В этом году будет проводиться однократная оценка данных за 2012 год.

## Резюме

Первые серологические признаки наличия антител к ВИЧ были обнаружены в сыворотках крови пациента из Заира (датирована 1959 годом), пациента из Уганды (датирована 1972 годом) и пациента из Малави (датирована 1974 годом). Это свидетельствует о том, что в данный период ВИЧ уже циркулировал в популяции жителей Центральной Африки. Первые случаи СПИДа были описаны в 1981 году в США. В 1983 году был открыт ВИЧ, признанный

## 14 Общая информация

причиной СПИДа. С тех пор это заболевание приобрело характер всемирной эпидемии, которая и сегодня, 30 лет спустя, продолжает практически непрерывное распространение, что приводит к 2,5 млн новых случаев инфицирования в год. В частности, высокая частота первичного инфицирования в странах Восточной Европы и Азии означает наличие большого количества проблем в области профилактики, с которыми необходимо работать в настоящее время и в ближайшем будущем. Несмотря на то, что предшествующие успехи в лечении ВИЧ-инфекции, позволяют считать достижимой практически нормальную продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей, знания о естественном течении ВИЧ-инфекции все же продолжают играть существенную роль. Они необходимы не только для того, чтобы правильно определить временную точку начала АРТ, но также и для того, чтобы поставить диагноз уже при появлении первых симптомов ВИЧ-инфекции, т. е. до развития СПИДа. Учитывая тот факт, что 50 % всех инфицированных лиц в Европе не знают о том, что являются носителями ВИЧ-инфекции, диагностика данного заболевания также остается значительной проблемой. В настоящее время решение данных проблем в Европе осуществляется коллективно ([www.HIVeurope.eu](http://www.HIVeurope.eu)), при этом внимание уделяется не только возможности своевременного получения пациентами антиретровирусной терапии, но и снижению количества случаев первичного инфицирования при соответствующей организации лечения и информирования пациентов.

### Список литературы

- 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.
- Centers for Disease Control (2008). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years - United States, 2008. *MMWR Recommendations and Reports* 2008;57:1-8
- 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 hemophiliac 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, 15 th 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, 30: 250-2s.
- 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: 377383
- 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, Sarngadharan 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 counselling infection 1995; 23: 29-32
- Schwartländer 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, 6:41320.
- Siegal 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-I in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther* 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](http://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.
- Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*. 1998;391:594-7.

## 2. Диагностика ВИЧ-инфекции

CHRISTIAN NOAH

Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции имеет большое значение: с одной стороны, она делает возможным назначение пациенту антиретровирусной терапии, с другой стороны, помогает предотвратить дальнейшую передачу инфекции. Несмотря на наличие широкого диапазона лабораторных тестов, ВИЧ-инфекция часто диагностируется только на поздней стадии. Почти у одной трети пациентов с ВИЧ-инфекцией на момент первичного установления диагноза уже существует развернутая картина иммунодефицита, при этом количество клеток CD4 падает ниже 200/мкл, а также возникают клинические проявления СПИДа (RKI 2011). Реальное количество лиц с недиагностированной ВИЧ-инфекцией в Германии составляет около 14 000 человек (RKI 2012).

Показания и основания для тестирования на ВИЧ могут быть различными. Так, согласно обязательной программе медицинского обслуживания беременных женщин, каждой беременной женщине следует рекомендовать выполнение анализа на ВИЧ-инфекцию. При донорстве крови и органов обследование донора на наличие ВИЧ-инфекции является обязательным. Кроме того, обследование на ВИЧ-инфекцию проводится при наличии клинического подозрения, после личного или профессионального контакта с больным, а также для выяснения инфекционного статуса полового партнера пациента.

### Основные аспекты диагностики ВИЧ-инфекции

Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции является поэтапной и базируется, в первую очередь, на скрининговом тесте, при реактивном результате которого необходима верификация с использованием анализа другого типа (подтверждающий тест). Поскольку скрининговый тест должен характеризоваться относительно высокой чувствительностью, применяется комбинированный тест. К данному типу относятся «Комботесты» или тесты на ВИЧ 4-ого поколения, которые позволяют одновременно выявлять как ВИЧ-специфические антитела, так и антиген ВИЧ-1 p24 (Brust 2000, Weber 2002, Sickinger 2004, Skidmore 2009, Bentsen 2011). Используемые в настоящее время скрининговые тесты позволяют выявлять ВИЧ всех известных типов (ВИЧ-1 и -2), групп и подтипов.

Основной техникой принцип всех представленных на рынке систем скрининговых тестов является идентичным: он заключается в реакции связывания антиген-антитело. «Прототипом» данного анализа является метод ELISA (иммуноферментный анализ). Основным оборудованием для его выполнения служит пластиковая пластина с 96 лунками (микропланшет), каждая из которых выполняет функцию реакционного сосуда (реакционной полости). На поверхности каждой лунки сорбированы антигены ВИЧ и антитела к антигену ВИЧ p24. Если сыворотка или плазма крови пациента, добавляемая в лунку, содержит антитела к ВИЧ, они связываются с нанесенным на поверхность антигеном. После этого добавляют антитела второго типа, меченные ферментом, которые распознают человеческие антитела и связываются с ними. Наконец осуществляется добавление субстрата, который расщепляется ферментом, связанным со вторым антителом. Вследствие этого происходит изменение окраски, которое оценивается фотометрическим методом. Оптическая плотность раствора коррелирует с концентрацией антител к ВИЧ в пробе, полученной от пациента: чем выше интенсивность окраски, тем больше антител содержится в пробе.

Некоторые дополнения, внесенные в методику выполнения «теста-прототипа», привели к повышению функциональности и эффективности скринингового теста (Perry 2008). Современные тест-системы в значительной мере автоматизированы, достигают высокой степени стандартизации и обеспечивают получение результата менее чем за один час. В этих системах твердая фаза представляет собой микрочастицы с нанесенными на них вирусными антигенами и антителами к вирусу. В связи с этим данный метод носит название «Имуноферментный анализ на микрочастицах» (ИФАМ).

Измеряемый показатель, как правило, представляет собой безразмерную величину, которая рассчитывается как частное от деления показателя пробы, полученной от пациента, на значение отрицательного контроля (опыт/контроль). Анализы со значениями меньше 1 считаются отрицательными, анализы со значениями выше 1 считаются реактивными. В данном случае всегда следует говорить о «реактивном», а не о «положительном» результате, поскольку этот результат должен быть документально подтвержден с помощью теста другого типа.

В то время как для скринингового теста на ВИЧ приоритетной является максимальная чувствительность (чтобы не пропустить ни одного случая инфицирования), для подтверждающего теста на передний план выходит высокая специфичность. Для скрининговых тестов на ВИЧ, официально разрешенных к использованию в Германии, специфичность составляет не менее 99,5 %. Это означает, что результат анализа в среднем одной из 200 ВИЧ-отрицательных проб будет интерпретирован как ложнореактивный. Ложнореактивный результат может быть обусловлен, к примеру, стимуляцией иммунной системы (вирусные инфекции, беременность, вакцинация, аутоиммунные заболевания). Условно можно считать, что в определенных группах пациентов (беременные женщины, пациенты на диализе) ложнореактивные результаты скринингового теста встречаются чаще. По некоторым данным, почти каждый пятый первично реактивный результат скринингового теста является неспецифичным.

Для подтверждения реактивного результата скринингового теста чаще всего используется анализ вестерн-блот (иммуноблоттинг). Для этого вирусные белки (антигены) разделяются методом электрофореза в соответствии со своей молекулярной массой и переносятся на мембрану, которая используется как индикаторная полоска. Более совершенным методом является так называемый линейный иммуноблоттинг, при котором на мембрану наносятся рекомбинантные антигены ВИЧ. Индикаторная полоска инкубируется совместно с сывороткой или плазмой крови пациента. При наличии ВИЧ-специфических антител они связываются с антигеном. Аналогично методу ELISA (см. выше) образовавшиеся комплексы антиген-антитело становятся видимыми на индикаторной полоске при взаимодействии антитела, меченого ферментом, с соответствующим субстратом. На индикаторной полоске появляется полосчатый спектр, соответствующий специфичности имеющихся антител.

В идеале вестерн-блот должен проводиться в лаборатории, где доступны также антитела против ВИЧ-2. Если применяется только синтетический пептид ВИЧ-2, возможная реактивность образца должна быть подтверждена дополнительным анализом вестерн-блот, специфичным для ВИЧ-2. Как правило, вестерн-блот позволяет четко дифференцировать ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Однако в некоторых случаях наблюдается перекрестная реактивность, обусловленная тесным родством между двумя типами вируса, это означает наличие антител, реагирующих с обоими типами. В этих случаях провести дифференциальную диагностику можно с помощью типоспецифической ВИЧ-ПЦР.

Белки ВИЧ подразделяются на три функциональные группы. Буквой «р» обозначаются белки, сочетанием букв «gp» обозначаются гликопротеины. Указываемое далее число обозначает молекулярную массу (см. Таблицу 1).

Таблица 1: Белки ВИЧ, три функциональные группы

	Антигены		Функция
	ВИЧ-1	ВИЧ-2	
Оболочечные белки (env)	gp160	gp140	Предшественник оболочечных белков
	gp120	gp125	Белок внешней оболочки
	gp <sup>41</sup>	gp36	Трансмембранный белок

## 18 Общая информация

Таблица 1: Белки ВИЧ, три функциональные группы (продолжение)

	Антигены		Функция
	ВИЧ-1	ВИЧ-2	
Полимеразные белки (pol)	p66	p68	Обратная транскриптаза, рибонуклеаза Н
	p51	p53	Обратная транскриптаза
	p32	p34	Эндонуклеаза, интеграз
Ядерные белки (gag)	p55	p56	Предшественник ядерных белков
	p24	p26	Внутренний ядерный белок
	p17	p16	Внешний ядерный белок

Процесс синтеза антител после инфицирования характеризуется определенной кинетикой: в то время как антитела к антигенам ВИЧ-1 p24 и gp120 выявляются на ранних этапах, другие антитела (к примеру, к антигену p31), как правило, возникают на более поздних этапах течения инфекции (Fiebig 2003). Результат анализа вестерн-блот считается положительным в том случае, если визуализируются как минимум 2-3 полосы.

Что касается специфичности антител, единые международные критерии положительного результата анализа отсутствуют. Согласно немецким рекомендациям, основывающимся на нормативе DIN 58 969 часть 41 («Серодиагностика инфекционных заболеваний – иммуноблоттинг»), результат анализа следует считать положительным в том случае, если выявлены антитела к белку env, а также дополнительно выявлены антитела к белку gag и/или белку pol. Для сравнения: по критериям ВОЗ результат анализа вестерн-блот следует считать положительным при выявлении антител не менее чем к двум белкам env (ВОЗ 1990). К примеру, при выявлении двух полос, соответствующих антителам к gp120 и p24So, результат анализа вестерн-блот расценивается как пограничный по критериям ВОЗ, однако по немецким критериям он интерпретируется как положительный. Кроме того, следует обращать внимание на критерии интерпретации результатов, указанные производителями тест-систем. Слабовыраженный полосковый спектр может свидетельствовать, в частности, о наличии «ранних» антител, характерных для острой ВИЧ-инфекции, поэтому данный анализ должен быть подтвержден другими тестами, такими как ВИЧ-ПЦР (см. ниже).

По сравнению со скрининговыми тестами 4-ого поколения, подтверждающий тест не позволяет определить наличие антигена p24. Таким образом, при получении комбинации результатов «реактивный скрининговый тест – отрицательный подтверждающий тест» нельзя исключить возможность наличия у пациента острой ВИЧ-инфекции, при которой еще не образовались ВИЧ-специфические антитела, однако при этом уже будет определяться антиген p24. Пациент с подобным результатом должен как минимум пройти контрольное обследование через 2-3 недели. При наличии клинического подозрения на острую ВИЧ-инфекцию (острый ретровирусный синдром, контакт группы риска с ВИЧ-инфицированным человеком) целесообразно выполнение ВИЧ-ПЦР. Также ее следует рекомендовать даже при отсутствии особенностей анамнеза в том случае, если результат скринингового теста является высокорезактивным при отрицательном результате подтверждающего теста. При необходимости следует связаться с сотрудниками лаборатории, чтобы обсудить с ними надлежащую тактику действий в подобных случаях.

В качестве альтернативы анализу вестерн-блот для подтверждения реактивного результата скринингового теста может также использоваться реакция иммунофлуоресценции (РИФ) однако она применяется реже. Каждый положительный результат первого теста должен быть подтвержден на другом образце, полученном путем повторного забора крови, это делается для того, чтобы исключить маловероятное, но теоретически возможное ошибочное использование чужого образца. В частности, при уже существующем клиническом подозрении на ВИЧ-инфекцию подтвердить диагноз можно путем измерения вирусной нагрузки в первичном образце (см. раздел «Мониторинг ВИЧ-инфекции»). В таком случае нет необходимости в повторном серологическом исследовании. После повторного забора крови обычно рекомендуется информировать пациента о результатах анализа, однако это имеет лишь теоретический смысл и слабо реализуется на практике.

## ВИЧ-ПЦР

Наряду с системами для серологического анализа, существуют также молекулярные методы выявления РНК ВИЧ (Метод амплификации нуклеиновых кислот, МАНК). Наиболее распространенным является метод ПЦР, другие методы (метод разветвленной ДНК [бДНК], амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот [NASBA]) применяются реже.

Количественная оценка содержания РНК ВИЧ («Оценка вирусной нагрузки») является существенной частью мониторинга ВИЧ-инфекции (Wittek 2007, Thompson 2010). Кроме того, выполнение ВИЧ-ПЦР предписано при сдаче донорской крови с целью повышения безопасности полученных препаратов крови. При этом, в отличие от индивидуального серологического анализа, анализу ПЦР подвергается не каждая проба по отдельности, а, как правило, используются так называемые пулы для 96 отдельных проб (мини-пулы). Другими показаниями к выполнению ПЦР является необходимость исключения инфицирования новорожденных детей от ВИЧ-положительных матерей (см. ниже), уточнение спорных результатов серологического анализа, а также наличие клинического подозрения на острую ВИЧ-инфекцию до наступления сероконверсии.

Сегодня ПЦР не является частью первичной диагностики ВИЧ-инфекции, несмотря на то, что, согласно указаниям производителей, может использоваться с этой целью. С учетом возможного ложноотрицательного результата, в общих случаях ВИЧ-ПЦР может использоваться для исключения факта передачи ВИЧ-инфекции, однако лишь условно – она не может заменить серологический анализа на ВИЧ. Поэтому метод ВИЧ-ПЦР должен применяться только в дополнение к серологическому анализу, но не вместо него.

Существуют следующие причины ложноотрицательного результата:

1. Несмотря на то, что ВИЧ-2 в Германии не играет основной роли, его доля в первичных диагнозах составляет около 0,5 %. Метод ВИЧ-ПЦР, используемый в рутинной клинической практике, позволяет определять исключительно ВИЧ-1. Для получения молекулярных доказательств носительства ВИЧ-2 требуется дополнительное применение ПЦР-анализа особого типа.
2. ВИЧ характеризуется высоким генетическим разнообразием. Поэтому при инфицировании новым или ранее неизвестным вариантом вируса может наблюдаться снижение чувствительности анализа, что обусловлено мутациями в зонах, связывающихся с праймерами и зондами. Использование так называемого метода ПЦР «с двойной мишенью» может свести к минимуму риск получения ложноотрицательного результата, обусловленного вариативностью нуклеотидных последовательностей (Chudy 2012; см. также «ВИЧ-мониторинг»). Применение метода ПЦР «с двойной мишенью» в исследованиях донорской крови предписано с 2015 года.
3. Организму некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов удается сдерживать вирусную репликацию без антиретровирусной терапии, в связи с чем, несмотря на достоверную серологическую инфицированность, вирусная РНК в плазме крови методом ПЦР не обнаруживается («элитный контроллер»). Распространенность элитных контроллеров, обладающих способностью к длительному подавлению репликации вируса, составляет менее 1 %, временный контроль наблюдается несколько чаще (Okulicz 2011).
4. Целью антиретровирусной терапии является уменьшение вирусной нагрузки ниже определяемого уровня. Если бы скрининговое исследование, выполненное с использованием только метода ПЦР, проводилось на фоне успешной терапии, результат анализа был бы ложноотрицательным.

## Экспресс-тесты на ВИЧ-инфекцию

Экспресс-тесты на ВИЧ-инфекцию по своей функциональности соответствуют скрининговым тестам, т.е. их реактивный результат должен быть подтвержден с помощью анализа вестерн-блот. Эти тесты дают быстрый результат и просты в использовании, для их выполнения и оценки результатов не требуется применение специальных приборов, поэтому экспресс-тесты могут применяться непосредственно «на месте оказания помощи». В качестве материала для исследования, наряду с плазмой и сывороткой крови, может использоваться также цельная или капиллярная кровь (из пальца или мочки уха), которая не требует центрифугирования. Некоторые тест-системы позволяют использовать мочу или транссудат слизистой оболочки ротовой полости. Разумеется, при применении других материалов, кроме сыворотки или плазмы крови, чувствительность экспресс-тестов снижается (Pavie 2010). Тест показывает результат уже через 15-30 минут. Чаще всего в основе действия экспресс-теста лежит иммунохроматографический метод анализа. Наряду с этим, применяются и другие методы, такие как агглютинация частиц или иммунофльтрация (Branson 2003, Greenwald 2006).

Экспресс-тесты имеют маркировку CE и изготавливаются в соответствии с нормативом EG 98/79/EC для диагностикумов *in vitro*, они считаются надежными и показали высокую чувствительность и специфичность в ходе исследований (Hurrpert 2010). Тем не менее, при использовании данного теста существуют ограничения, касающиеся диагностики ВИЧ-инфекции до сероконверсии, поскольку почти все имеющиеся экспресс-тесты позволяют определять только антитела к ВИЧ, но не антиген p24 (как и устаревший тест на ВИЧ 3-его поколения). С 2009 года сертифицирован экспресс-тест 4-ого поколения (Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo, Alere), который позволяет не только выявлять антитела к ВИЧ и антиген p24, но и проводить дифференциальную диагностику. Несмотря на видимое превосходство данного экспресс-теста над экспресс-тестом 3-его поколения (Chetty 2012), результаты нескольких исследований свидетельствуют о недостаточной чувствительности данного метода при острой ВИЧ-инфекции (Kilembe 2012, Brauer 2013). В исследовании по сравнительной оценке данного метода и стандартного анализа на ВИЧ было установлено, что при использовании нового метода анализа около одной трети образцов, полученных от пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, были интерпретированы как ложноотрицательные, а реактивность в течение первой недели была ниже, чем при использовании эталонного метода анализа (Mohrman 2009). Таким образом, экспресс-тесты должны использоваться только для первичной ориентировочной оценки. По-видимому, они не подходят для подтверждения или исключения острой инфекции. Результат экспресс-теста должен быть подтвержден при первой же возможности в ходе рутинного лабораторного исследования с использованием стандартного анализа на ВИЧ.

Экспресс-тесты особенно подходят для ситуаций, когда результат теста влечет за собой непосредственные последствия. К примеру, это относится к таким ситуациям, как экстренные операции или травма иглой, содержащей биологический материал. Также выполнение экспресс-теста может быть целесообразным у беременных женщин с неизвестным ВИЧ-статусом на момент родов. В экстренных ситуациях следует сначала связаться с лабораторией, чтобы предупредить о необходимости быстрого получения результата о наличии ВИЧ-инфекции. В отдельных случаях может быть дополнительно выполнен традиционный тест на ВИЧ, результат которого может быть получен в течение одного часа после забора биологического образца. Применение экспресс-тестов также целесообразно в странах, характеризующихся недостаточно развитой медицинской инфраструктурой (UNAIDS/ВОЗ 2009), а также в качестве низкопороговых тестов, применяемых для обследования лиц, для которых недоступно стандартное обследование на ВИЧ.

От использования домашних тестов на ВИЧ, напротив, настоятельно рекомендуется отказаться. Наряду с отсутствием соответствующего консультирования до, во время и после

выполнения анализа, а также отсутствием возможности непосредственного подтверждения диагноза в случае получения реактивного результата, использование подобных тестов может сопровождаться ошибками пациента, что повышает риск получения ложноотрицательных результатов.

## Диагностическое окно

Понятие «диагностическое окно» означает промежуток времени между передачей возбудителя и первичным появлением инфекционных маркеров, которые могут быть определены лабораторно-медицинскими методами, к ним относятся антитела, антигены и нуклеиновые кислоты (Busch 1997).

В случае инфицирования ВИЧ продукция антител начинается не ранее чем через две недели. Через 4 недели после заражения ВИЧ-специфические антитела определяются в 60-65 % случаев, через 6 недель – в 80 % случаев, через 8 недель – в 90 % случаев, через 12 недель – в 95 % случаев. «Серонегативная» ВИЧ-инфекция является абсолютной редкостью, и на практике ее потенциальным существованием можно пренебречь (Spivak 2010). Антиген p24 может определяться приблизительно за 5 дней до сероконверсии (первичное появление специфических антител), поэтому при применении в данный период скрининговых тестов 4-ого поколения диагностическое окно может быть уменьшено. Наиболее ранним лабораторным маркером является РНК ВИЧ, которая определяется приблизительно за 7 дней до появления антигена p24 (Fiebig 2003). В ряде случаев РНК ВИЧ может определяться уже через 2 недели после инфицирования (Fiebig 2003). Тем не менее, отрицательный результат анализа, выполненного до этого момента, не позволяет полностью исключить заражение.

Отрицательный результат скринингового теста на ВИЧ исключает наличие антител к ВИЧ и антигена p24 на момент исследования. Надежность данного результата зависит, в частности, от времени, прошедшего от момента потенциального заражения. Этот факт имеет важные последствия:

1. Тест на ВИЧ-инфекцию, выполненный непосредственно после потенциального заражения, не информативен, поскольку антитела к ВИЧ еще не образовались. Поэтому выполнение данного теста целесообразно не ранее 3-ей недели после потенциального контакта с вирусом. Исключение: при наличии юридических оснований (к примеру, при травме иглой, содержащей биологический материал) необходимо удостовериться, что на момент контакта с носителем инфекции ВИЧ-инфекция у данного пациента отсутствовала.
2. С достаточной точностью ВИЧ-инфекцию можно исключить только через 3 месяца после потенциального заражения. Поэтому после контакта с носителем инфекции обязательно выполнение контрольного обследования. Тем не менее, повторное выполнение анализа через 3 месяца (т.е. через 6 месяцев после потенциального заражения) имеет смысл только в исключительных случаях, к примеру, при наличии клинического подозрения на острый ретровирусный синдром.
3. Отрицательный результат теста является надежным только в том случае, если в течение прошедших трех месяцев отсутствовал повторный контакт с вирусом.

## Диагностика у беременных женщин и новорожденных детей

При своевременном установлении диагноза, а также проведении соответствующих профилактических мероприятий в большинстве случаев можно предотвратить передачу ВИЧ-инфекции от матери к ребенку (Gingelmaier 2005). В связи с этим современные руководства по ведению беременности и ее планированию (2013) предусматривают выполнение анализа на ВИЧ каждой беременной женщиной на добровольной основе. Анализ на ВИЧ должен быть выполнен в максимально короткие сроки. Тем не менее, при этом

## 22 Общая информация

требуется предварительное врачебное консультирование о рисках ВИЧ-инфекции и заболевания СПИДом, а также разъяснение сути выполняемого анализа.

У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, материнские антитела могут определяться до 18-месячного возраста. При наличии ВИЧ-инфекции эти антитела проникают через плаценту, начиная с 32 недели беременности, однако не выполняют никакой защитной функции. Наличие антител к ВИЧ у новорожденного ребенка указывает на состоявшийся контакт организма с ВИЧ. Однако для подтверждения или исключения вертикальной передачи ВИЧ-инфекции серологического теста недостаточно, потому что в любом случае можно ожидать положительного результата (Read 2007).

Согласно германо-австрийским рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции, для исключения передачи ВИЧ у беременных женщин и контактировавших с вирусом новорожденных детей (2011) необходимо не менее двух отрицательных результатов ПЦР-анализа. Первый анализ ВИЧ-ПЦР должен быть выполнен по прошествии первого месяца жизни (чувствительность 96 %, специфичность 99 %), второй анализ – после 3-его месяца жизни, поскольку в этом возрасте чувствительность и специфичность ВИЧ-ПЦР достигают почти 100%. Однако вертикальная передача инфекции может быть полностью исключена лабораторно-диагностическими методами только в том случае, если отсутствует риск инфицирования через грудное вскармливание. Кроме того, помимо получения отрицательного результата ПЦР, должно быть как минимум однократно подтверждено исчезновение материнских антител. В случае получения положительного результата он должен быть подтвержден анализом другого образца крови.

## **Диагностика ВИЧ-инфекции при контакте с больным в профессиональных условиях**

У лиц, получивших травму иглой, содержащей биологический материал, или имевших другой тип контакта с вирусом в профессиональных условиях, необходимо исключить гепатит В и С, а также ВИЧ-инфекцию (требуется согласие пациента!). В случае ВИЧ-инфекции для этого используется скрининговый тест. С учетом потенциальной необходимости в применении постэкспозиционной профилактики (ПЭП) повреждение иглой во всех подобных случаях должно быть зарегистрировано как профессиональная травма: чем раньше будет начата ПЭП, тем выше шансы на успех. Согласно германо-австрийским рекомендациям по постэкспозиционной профилактике ВИЧ-инфекции (2013), она должна быть начата в течение 24 часов (в идеале двух часов). Если по логическим причинам быстрого получения результата скринингового теста на ВИЧ ожидать не приходится, рекомендуется выполнение экспресс-теста. Чтобы не терять времени, можно также начать ПЭП, которая может быть прекращена в любой момент в случае отрицательного результата анализа.

Если у индексного пациента отсутствуют симптомы, характерные для острого ретровирусного синдрома, отрицательный результат скринингового теста позволяет исключить наличие ВИЧ-инфекции с высокой степенью надежности. Анализ ВИЧ-ПЦР чаще всего выполняется только в том случае, если отправной точкой для обследования является острая ВИЧ-инфекция у индексного пациента.

Если индексный пациент достоверно является ВИЧ-инфицированным, или его ВИЧ-статус не подтвержден, целесообразно немедленное скрининговое обследование на ВИЧ контактного лица. Результат скринингового теста, выполненного непосредственно после повреждения иглой, должен документально подтверждать, что на момент профессиональной травмы ВИЧ-инфекция отсутствовала. Согласно программе обследования, соответствующей требованиям профсоюза работников здравоохранения и социального обеспечения, контрольное обследование должно проводиться через 6 недель, а также через 3 и 6 месяцев (Naamann 2008).



## Обязательное экстренное извещение

Согласно §7 части 3 IfSG (Закон об инфекционных заболеваниях), прямые и косвенные данные, относящиеся к установлению диагноза ВИЧ-инфекции, подлежат регистрации. Экстренное извещение пишется на специальном бланке, который предоставляется лабораторией и напрямую пересылается в Институт Роберта Коха в течение 14 дней. В сообщении не указывается имя пациента, разумеется, вместо этого используется кодировка, состоящая из элементов имени и фамилии (третьи буквы и количество букв), что позволяет избежать неоднократных извещений. Кроме того, следует указать дату рождения, пол и первые три цифры почтового кода основного места жительства. Дополнительно указываются детали выполнения анализа, данные о предполагаемом времени инфицирования и пути передачи инфекции, а также данные о вирусной нагрузке, количество клеток CD4 и клинической стадии инфекции на момент установления диагноза.

## Практические указания

- **Правовой статус:** В настоящее время ВИЧ-инфекция поддается лечению. Тем не менее, тест на ВИЧ сохраняет особое положение в лабораторной диагностике. С учетом потенциальных медицинских, социальных и правовых последствий согласие пациента на проведение анализа на ВИЧ-инфекцию является обязательным. Выполнение анализа против воли пациента означает нарушение его личных прав и влечет за собой риск юридических последствий для лечащего врача. Письменное заявление пациента не требуется, тем не менее, его согласие должно быть документально подтверждено. В случае детей или недееспособных пациентов согласие на процедуру должны давать родители или законные представители. В США взгляды на этот вопрос были пересмотрены уже много лет назад. С целью повышения готовности пациентов к тестированию и более раннего начала адекватной терапии Центр контроля и профилактики заболеваний (CDC) внес изменения в рекомендации по обследованию на ВИЧ-инфекцию. Теперь они содержат, в частности, информацию о так называемой «презумпции согласия» на выполнение скринингового анализа, она предусматривает, что пациента информируют о планируемом выполнении теста на ВИЧ, и он проводится в том случае, если пациент не выражает активного отказа (Branson 2006).
- **Консультирование:** Тестирование на ВИЧ-инфекцию не должно проводиться без предварительного консультирования и разъяснения! Пациент должен быть информирован о сути обследования (поэтапная диагностика), пределах диагностической достоверности, а также, прежде всего, о значении анализа ВИЧ-ПЦР (об этом часто спрашивают), выполняемого в рамках первичной диагностики. К примеру, следует сказать, что это чувствительный метод для доказательства ВИЧ-инфекции, однако для быстрого исключения ВИЧ-инфекции или факта заражения он может использоваться лишь условно. С учетом психологических страданий пациента, высокая стоимость данного метода редко пугает его. Во время консультации необходимо упомянуть особые ситуации, которые могут потенциально повлиять на результат анализа, в частности, следует объяснить понятие «диагностическое окно». Желание пациента выполнить тест на ВИЧ также должно стать поводом для беседы о риске передачи данной инфекции (и других заболеваний, передаваемых половым путем) и соответствующих мерах профилактики.
- **Сообщение о результате:** Об отрицательном результате анализа при необходимости можно сообщить по телефону, если пациент ранее был информирован о значении подобного результата. Диагноз «ВИЧ-инфекция» должен сообщаться только в личной беседе лечащим врачом (или специалистом-вирусологом), поскольку в телефонном разговоре невозможно должным образом оценить реакцию пациента. Также необходимо лично сообщать о получении отрицательного результата подтверждающего теста при реактивном результате скринингового теста, чтобы обсудить потенциальную возможность острой инфекции. После

## 24 Общая информация

обследования пациенту должна быть предоставлена информация о специализированных центрах по лечению ВИЧ-инфекции. Кроме того, необходимо рассказать об организациях, оказывающих консультативную поддержку, таких как СПИД-помощь (AIDS-Hilfe). Ни в коем случае нельзя сообщать пациенту о реактивном результате скринингового теста, пока не будет получен результат подтверждающего теста.

### Список литературы

- Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, et al. Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4<sup>th</sup> generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *J Clin Virol* 2011, 52 Suppl 1:S57-61.
- Branson BM. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. *J Lab Med* 2003; 27:288-295.
- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006, 55:1-17.
- Brauer M, De Villiers JC, Mayaphi SH. Evaluation of the Determine fourth generation HIV rapid assay. *J Virol Methods* 2013; 189: 180-183.
- Brust S, Duttman H, Feldner J, Gürtler L, Thorstensson 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.
- Chetty V, Moodley D, Chuturgoon A. Evaluation of a 4<sup>th</sup> generation rapid test for earlier and reliable detection of HIV infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2012; 54: 180-184.
- Chudy M, Weber-Schehl M, Pichl L. Blood screening nucleic acid amplification tests for human immunodeficiency virus Type 1 may require two different amplification targets. *Transfusion* 2012, 52(2), 431-439.
- 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. 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.
- Gingelmaier A, Hollwitz B, Casteleyn et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV- exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999-2003. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2005, 65:1058-1063.
- Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Current Infectious Disease Reports* 2006, 8:125-131.
- Haamann F. Vorgehen nach Stich- und Schnittverletzungen - Begründungen für das Regeluntersuchungsprogramm der BGW; [www.bgw-online.de](http://www.bgw-online.de).
- Huppert J, Hesse E, Gaydos CA. What's the point? How point-of-care STI tests can impact infected patients. *Point Care* 2010; 9:36-46.
- Kilembe W, Keeling M, Karita E et al. Failure of a novel, rapid antigen and antibody combination test to detect antigen-positive HIV infection in African adults with early HIV infection. *PLoS ONE*; 7: e7154.
- Mohrmann G, Stellbrink H-D, Noah C. Delayed detection of HIV seroconversion using a 4<sup>th</sup> generation HIV rapid test. Abstract P482, Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer AIDS-Kongress 2009, St. Gallen.
- Okulicz JF, Lambotte O. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS* 2011. 6:163-168.
- Pavie J, Rachline A, Loze B, et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. *PLoS ONE* 2010; 5:e11581.
- Perry KR, Ramskill S, Eglin RP, et al. Improvement in the performance of HIV screening kits. *Transfus Med* 2008, 18: 228-240.
- Read JS and the Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007, 120: e1547-e1562
- RKI. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2012. *Epidemiologisches Bulletin*. 2012; 47: 465-472..
- 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.
- Spivak AM, Sydnor ER, Blankson JN, Gallant JE. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. *AIDS* 2010; 1407-1414.
- Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321-333.
- UNAIDS/WHO. Guidelines for using HIV testing technologies in surveillance: selection, evaluation and implementation - 2009 update. [http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/hiv\\_testing\\_technologies\\_surveillance\\_.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/surveillance/hiv_testing_technologies_surveillance_.pdf)
- Weber B, Gürtler L, Thorstensson 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. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Proposed criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 65:281-283.

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-инфекции

RIKA DRAENERT

(в предыдущую версию внесли изменения Andrea Rubbert-Roth и Georg Behrens)

Течение ВИЧ-инфекции носит индивидуальный характер и определяется свойствами вируса, однако определенную роль играют также факторы организма человека. Так у пациентов, заразившихся от одного источника инфекции, часто наблюдается различное течение заболевания. Хотя в отдельных случаях течение заболевания является благоприятным, что обусловлено вирусными дефектами (Kirchhoff 1995), у большинства инфицированных все же наблюдается достаточно высокая скорость репликации, обусловленная заражением вирусами, способными к репликации. Характеристика факторов организма человека важна не только для понимания патогенеза ВИЧ-инфекции. Существует надежда, что их изучение поможет разработать новые стратегии лечения и профилактики данного заболевания. В дальнейшем мы должны обсудить сначала вирусологические, а затем – иммунологические аспекты.

#### Структура вируса

ВИЧ является ретровирусом, который относится к семейству лентивирусов. Инфекции, вызванные лентивирусами, протекают хронически, характеризуются длительной латентной фазой, персистирующей вирусемией, а также поражением центральной нервной системы. ВИЧ-1 был впервые описан в 1983 году (Barre-Sinoussi 1983, Gallo 1983), ВИЧ-2 – тремя годами позже (Clavel 1986). Под электронным микроскопом оба вируса выглядят практически одинаково, однако они отличаются молекулярной массой белков и расположением регуляторного гена. Сегодня считается, что ВИЧ-2 менее патогенен, чем ВИЧ-1. Поскольку ВИЧ-2 встречается только в некоторых районах Западной Африки, и им вызвано менее 1% случаев ВИЧ-инфекции во всем мире, в последующем будет описываться преимущественно ВИЧ-1.

#### Морфология

Вирусная частица ВИЧ-1, имеющая размер около 100 нм, окружена липопротеиновой оболочкой, в состав которой входит в общей сложности 72 гликопротеиновых комплекса gp, имеющих размер около 10 нм. Каждый комплекс состоит из поверхностной части (gp120) и трансмембранной части (gp41). С учетом того, что gp120 слабо связан с gp41 и мембраной вирусной оболочки, gp120 может спонтанно отщепляться, что носит название «шеддинг». В связи с этим у ВИЧ-инфицированных пациентов гликопротеин gp120/160 может определяться как в сыворотке крови, так и в лимфатических тканях. Кроме того, вирусная оболочка содержит различные белки клетки организма-хозяина, к примеру, молекулы HLA I и II класса, которые встраиваются в мембрану вируса из вирус-продуцирующей клетки во время его «отпочковывания», а также адгезионные белки, такие как ICAM-1, которые обеспечивают прикрепление к другим клеткам-мишеням. К внутренней стороне вирусной оболочки прилежит матричный белок p17. Центральную часть вируса составляет капсидный антиген p24 («ядерный антиген»), который имеет цилиндрическую форму и содержит 2 копии РНК ВИЧ, которые, в свою очередь, представляют собой комплекс белков и нуклеиновых кислот, связанный с нуклеопротеином p7 и обратной транскриптазой p66. Помимо обратной транскриптазы (ОТ), вирусная частица содержит также другие ферменты, необходимые для распространения вируса, к ним относятся интегразы p32 и протеазы p11 (Рисунок 1).

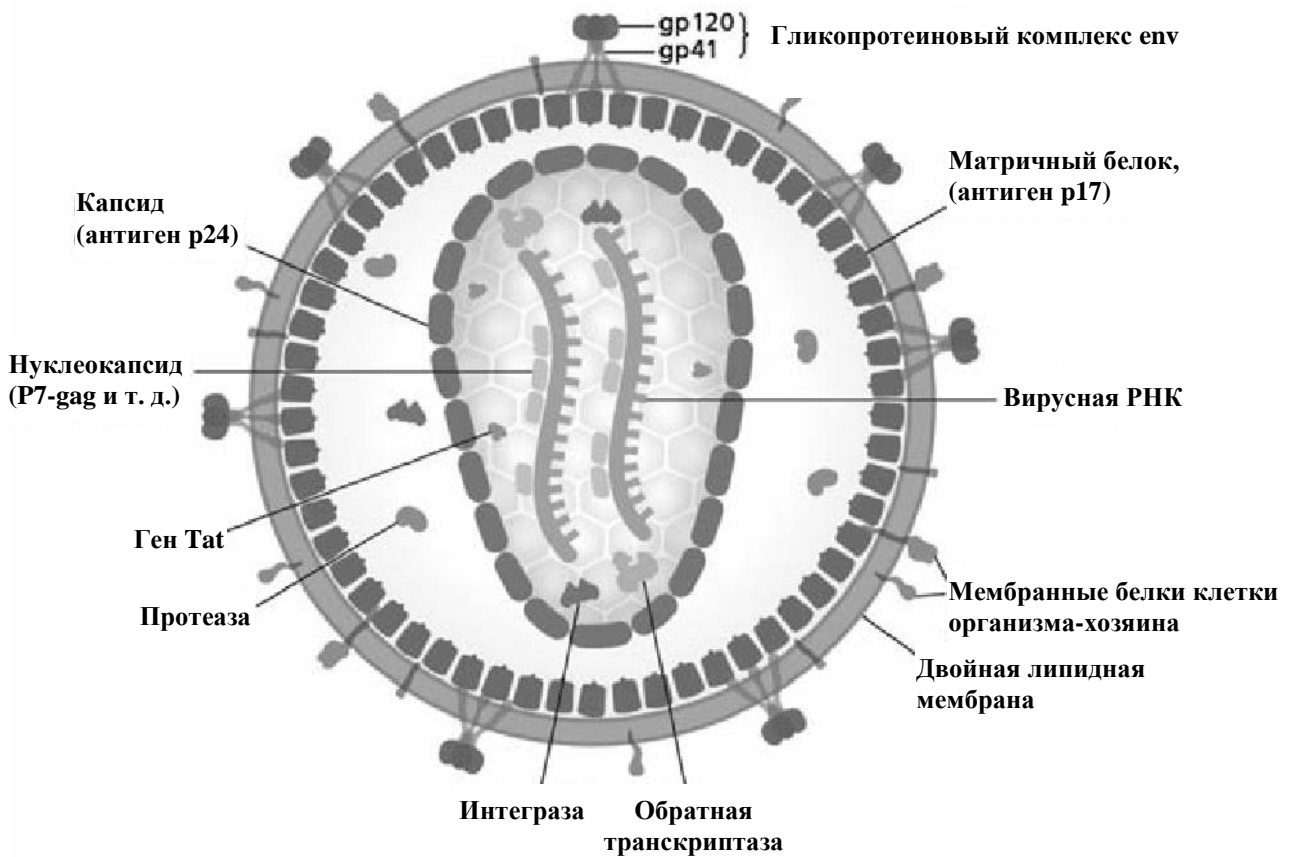


Рисунок 1: Строение вириона ВИЧ.

## Организация вирусного генома

Большинство ретровирусов нуждаются в наличии трех генов: *gag*, *pol* и *env* (*gag* означает «групповой антиген», *pol* – «полимераза», *env* – «оболочка»). «Классическая» схема строения (см. Рисунок 2) ретровирусного генома выглядит как 5'LTR-*gag-pol-env*-LTR 3'. При этом так называемые LTR-последовательности («длинные концевые повторы») представляют собой те части вирусного генома, которые при его интеграции образуют двухсторонние связи с клеточной ДНК. Стабильная интеграция провирусной ДНК в геном клетки-хозяина приводит к тому, что инфекция становится персистирующей. Если бы было возможно вырезать провирусную ДНК из ДНК клетки-хозяина, то излечение ВИЧ-инфекции было бы возможным. В настоящее время исследователи изучают данную возможность. Для этого был создан фермент (сайт-специфическая рекомбиназа длинных концевых повторов ВИЧ-1), который вырезает провирусную ДНК из обеих LTR-последовательностей генома (Hauber 2013). Было установлено, в том числе на примере гуманизированных мышей, что данный фермент может экспрессироваться в ВИЧ-инфицированных клетках и точно вырезать провирус без повреждения собственной ДНК клетки. Что касается применения данного фермента у человека, остается большим вопросом, как его можно перенести в клетки-мишени. Гены *gag* и *env* кодируют синтез нуклеокапсида и гликопротеинов вирусной оболочки, ген *pol* кодирует синтез ОТ и других ферментов. ВИЧ-1 содержит около 9 кВ РНК, в том числе 6 дополнительных генов: *vif*, *vpr*, *vpr*, *tat*, *rev* и *nef*. Гены *vif*, *vpr*, *vpr* и *nef* считаются дополнительными, поскольку они не обязательны как минимум для вирусной репликации *in vitro*. Гены *tat* и *rev* кодируют регуляторные белки, которые накапливаются в клеточных ядрах и связываются с вирусной РНК в определенных зонах. Установлено, что белок Tat необходим для вирусной репликации почти на всех культуральных системах. Необходимым клеточным кофактором для белка *tat* является циклин T1 (Wei 1998). Белки *tat* и *rev* стимулируют транскрипцию ДНК ВИЧ в РНК и элонгацию нуклеотидной цепи, способствуя транспорту РНК ВИЧ из клеточного ядра в цитоплазму, что играет

существенную роль в процессе трансляции. *Rev*, ядерный экспортный фактор, выполняет важную функцию, которая заключается в переключении с синтеза ранних регуляторных белков на синтез поздних структурных белков.

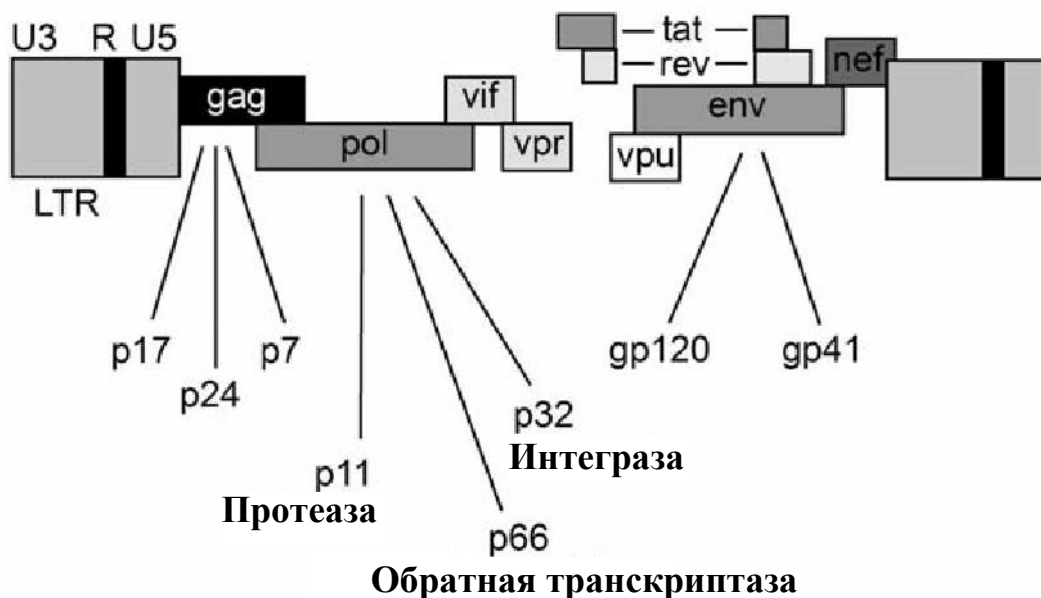


Рисунок 2: ВИЧ и его гены.

*Nef*, так же, как *tat* и *rev*, выполняет роль регуляторного белка, продукция которого осуществляется на ранних этапах цикла репликации. Он индуцирует снижение синтеза молекул CD4 и антигенов HLA I класса (Collins 1998) на поверхности инфицированных клеток. Это способствует их «ускользанию» от действия цитотоксических Т-клеток. *Nef* оказывает влияние на активацию Т-клеток, в то время как различные белки, осуществляющие внутриклеточную сигнальную трансдукцию, могут нарушать данное взаимодействие. Результаты исследований, проведенных на ВИО-инфицированных макаках-резус, показали, что интактный ген *nef* необходим для выраженной вирусной репликации и прогрессирования заболевания. *Nef* характеризуется высокой иммуногенностью, т. е. на вирусный белок *Nef* часто наблюдается выраженный иммунный ответ, который может наблюдаться уже на стадии острой ВИЧ-инфекции (Lichterfeld 2005).

Белок *Vpr* может активировать ВИЧ-LTR, а также ряд клеточных и вирусных промоторов, по-видимому, данный белок имеет значение для вирусной репликации в неделящихся клетках, таких как макрофаги. *Vpr* также принимает участие в транспорте вирусного преинтеграционного комплекса в ядро, кроме того, он может останавливать клеточный цикл в G2-фазе.

Белок *Vpu* играет определенную роль при «отпочковывании», поскольку при наличии мутаций в гене *vpu* вирусные частицы остаются на поверхности клетки. Очевидно, ВИЧ прикрепляется к мембранному белку под названием «тетерин» (CD317) и использует *vpu* в качестве механизма бегства, который позволяет полностью высвободиться из клетки (Varthakavi 2008, Neil 2009, Kühl 2010). Кроме того, *vpu* участвует в деградации комплексов CD4-gp160 в эндоплазматическом ретикулуме, что обеспечивает образование gp160 в количестве, достаточном для образования новых вирионов (Cullen 1998).

*Vif* – это вирусный белок, который образует комплекс с АРОВЕС3G (каталитический полипептидный фермент типа 3G, редактирующий мРНК аполипротеина В) и этим инактивирует его (Mariani 2003) (Рисунок 3). АРОВЕС3G – это ограничивающий фактор для клетки организма-хозяина, он ведет к деградации вирусной ДНК, а также обеспечивает неспецифический механизм защиты высших организмов от вирусных инфекций.

Данный фермент относится к семейству внутриклеточных ферментов, выполняющих специфическую функцию дезаминирования цитозина в урацил в мРНК или одноцепочечной вирусной ДНК. Этим процессом обусловлены мутации гуанина в аденин с образованием

стоп-кодиров. Однако они часто происходят еще раньше, в молекуле ДНК, поскольку урацил подвергается превращению под действием урацил-ДНК-гликозидазы, и вирусный геном становится целью специфических эндонуклеаз.

Противовирусная активность АРОВЕС3G характеризуется высокой степенью стойкости в отношении различных видов вирусов, блокада АРОВЕС3G под действием *vif* ВИЧ, напротив, является высокоспецифичной: она наблюдается только у человека. У мышей и обезьян блокада АРОВЕС3G под действием *vif* ВИЧ-1 не происходит. В отсутствие *vif* АРОВЕС3G встраивается во вновь образованные вирионы, поэтому при последующем инфицировании других клеток-мишеней синтез провирусной ДНК блокируется.

### Модель взаимодействия *vif* и АРОВЕС

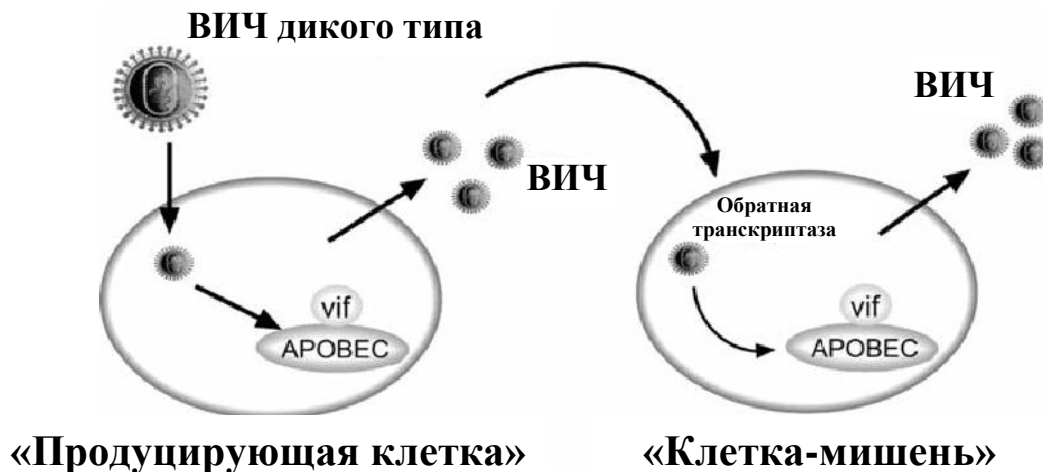


Рисунок 3: Репликация ВИЧ дикого типа. В присутствии *vif* происходит нейтрализация АРОВЕС3G, что приводит к беспрепятственному продолжению репликации ВИЧ в клетке-мишени.

Все еще остается неясным, существует ли критическая масса внутриклеточного АРОВЕС3G, которая, несмотря на наличие *vif* внутри клеток, обеспечивает резистентность к ВИЧ-инфекции, также неизвестно, может ли генетический полиморфизм экспрессии АРОВЕС оказывать потенциальное влияние на течение ВИЧ-инфекции. В настоящее время начат поиск специфических ингибиторов, которые могли бы ингибировать инактивацию АРОВЕС3G посредством *vif* или внутриклеточную деградацию АРОВЕС3G. Это позволило бы создать новые перспективные антиретровирусные препараты. Их решающее преимущество заключалось бы в следующем: на фоне терапии происходило бы блокирование собственных клеточных структур клетки, а не вирусных белков, поэтому риск развития резистентности, вероятно, был бы низким. *Vpx* – это структурный белок, который обнаруживается только в ВИЧ-2, а также в отдельных вариантах ВИО у приматов. Данный факт послужил причиной идентификации нового фактора ограничения вирусной инфекции, которому ВИЧ-1, по-видимому, не может оказывать противодействия. SAMHD1 (стерильный альфа-мотив и домен HD 1) – это белок, который играет роль в развитии синдрома генетической энцефалопатии Айкарди-Гутьереса и должен выполнять функцию отрицательной регуляции интерфероновой реакции. SAMHD1 ингибирует репликацию ВИЧ-1, вероятно, вследствие удаления дезоксирибонуклеозидтрифосфатов из внутриклеточного пула. *Vpx* может блокировать этот эффект, что способствует протеосомальному распаду SAMHD1. Таким образом, SAMHD1 – это новый противовирусный фактор миелоидных клеток, который блокирует репликацию ВИЧ-1 на ранних этапах (Goldstone 2011). ВИЧ-1 не экспрессирует *Vpx* и крайне чувствителен к ограничивающему действию SAMHD1 (Lahouassa 2012).

## Цикл репликации ВИЧ

### Проникновение ВИЧ в клетку-мишень

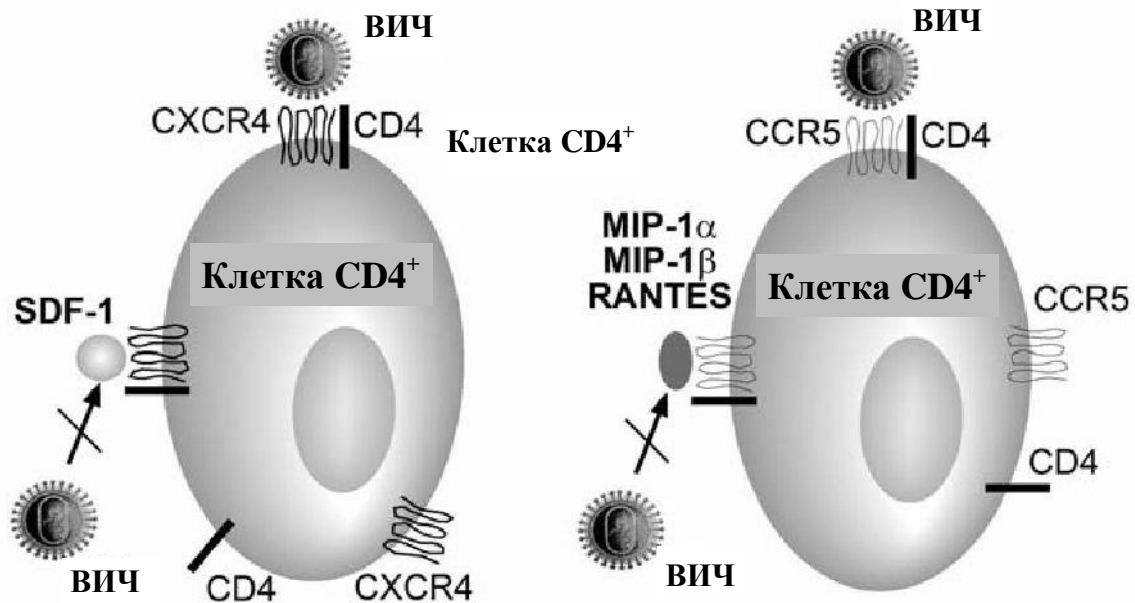
**CD4 как первичная мишень для ВИЧ:** CD4 представляет собой тяжелый мономер гликопротеина с молекулярной массой 58 кДа. Он находится на поверхности приблизительно 60 % всех Т-лимфоцитов, от предшественников Т-лимфоцитов в костном мозге и тимусе до моноцитов, макрофагов, эозинофилов, дендритных клеток и микроглиоцитов в ЦНС. Уже в 1984 году было установлено, что CD4 является основным рецептором, обязательным для проникновения в клетку ВИЧ-1, ВИЧ-2 и ВАО (Dalglish 1984, Klatzmann 1984). В V2-области CD4 есть остаточные участки, необходимые для связывания gp120 и CD4. Эта область перекрывается с участками CD4, которые связываются с молекулами HLA II класса, являющимися естественными лигандами. В CD4-положительных Т-клетках CD4 входит в состав Т-клеточного рецептора (TCR), образуя комплекс TCR/CD3, а также может связываться с молекулами HLA II класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Связывание gp120 с CD4 является не только необходимым этапом инфицирования клеток CD4, но и влияет на внутриклеточные пути сигнальной передачи, а также способствует апоптозу Т-клеток (Banda 1992).

Интересен тот факт, что антитела к CD4-индуцированным конформационным эпитопам (CD4i) gp120 хорошо связываются с gp120 CD4-независимых вирусов. Это четко свидетельствует о том, что у CD4-независимых вирусов область gp120, связывающаяся с корецептором, уже экспонируется и не требует индукции под действием предшествующего связывания с CD4. Подобные вирусы особенно легко нейтрализуются антителами, содержащимися в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов, что позволяет предположить наличие селективного иммунного ответа к CD4-независимым вирусам (Edwards 2001).

**Хемокиновые рецепторы как корецепторы ВИЧ:** Экспрессии человеческого CD4 на поверхности клеток недостаточно для успешного проникновения вируса – для этого требуются дополнительные корецепторы. Открытие, свидетельствующее о том, что подобную функцию могут выполнять хемокиновые рецепторы, первоначально стало результатом изучения растворимого фактора супрессии CD8. Установлено, что CD8-позитивные Т-клетки ВИЧ-инфицированных пациентов, с одной стороны, могут выполнять функцию цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), распознавая и уничтожая инфицированные клетки (см. ниже), с другой стороны, они могут секретировать растворимые факторы, тормозящие репликацию ВИЧ (Levy 1996). Согласно наблюдениям Cocchi (1995), хемокины MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  и RANTES, которые определенно подавляют репликацию вируса, хоть и не всех вирусных штаммов, секретируются именно клетками CD8. Спустя несколько месяцев несколько рабочих групп почти одновременно установили необходимость наличия CCR5 как корецептора для моноцитотропных (М-тропных) изолятов ВИЧ (Deng 1996, Doranz 1996, Dragic 1996).

Молекулы RANTES («молекулы регуляции при активации, экспрессируемые и секретируемые Т-лимфоцитами»), MIP-1 $\alpha$  («макрофагальный ингибирующий белок») и MIP-1 $\beta$ , которые относятся к естественным лигандам рецептора CCR5, нарушают проникновение М-тропных штаммов ВИЧ в Т-клетки. Ранее было установлено, что хемокиновый рецептор CXCR4 (фузин) является корецептором для Т-клеточных (Т-тропных) штаммов ВИЧ (Feng 1996). В том же году было установлено, что лигандом для CXCR4 также является SDF-1 («стромальный клеточный фактор 1 типа»), который может препятствовать проникновению Т-тропных штаммов ВИЧ в активированные Т-клетки.





### Т-тропный изолят ВИЧ

### М-тропный изолят ВИЧ

Рисунок 4: Предотвращение проникновения вируса, относящегося к CXCR4-тропным (Т-тропным) и CCR5-тропным (моноцитотропным) штаммам ВИЧ посредством связывания естественными лигандами хемокиновых корецепторов CCR5 и CXCR4.

Таким образом, получается следующая модель (Рисунок 4): Т-тропные штаммы ВИЧ инфицируют активированные РВМС и клеточные линии преимущественно путем использования для проникновения в CD4-положительную клетку рецепторы CXCR4. М-тропные штаммы, которые также способны инфицировать РВМС, моноциты и макрофаги, дополнительно используют, помимо рецепторов CD4, рецепторы CCR5.

Взаимодействие белков вирусной оболочки и клеточных рецепторов можно упрощенно объяснить тем, что gp120 сначала связывается с определенным участком CD4. Связывание с CD4 индуцирует конформационные изменения gp120, которые делают возможным последующее взаимодействие петли V3 gp120 с соответствующим хемокиновым рецептором, что, в свою очередь, обеспечивает последующее слияние с клеточной мембраной. Центральную роль в слиянии вирусной оболочки и клеточной мембраны играет gp41, трансмембранная часть белка вирусной оболочки gp160. По аналогии с гемагглютинином вируса гриппа, предполагается, что после связывания gp160 с CD4 в эктодоме gp41 происходят конформационные изменения, которые часто сравнивают с «пружинной защелкой» или «мышеловкой». При этом наблюдается внедрение гидрофобного gp41-NH2-терминального конца в мембрану клетки-мишени. Кристаллографический анализ структуры эктодомена gp41 подтверждает это (Chan 1997). После расшифровки ключевых для данного процесса аминокислотных последовательностей были синтезированы пептиды типа Т-20 (энфувиртид, см. также соответствующий раздел части *Антиретровирусная терапия*), которые связываются с определенными участками gp41 и ингибируют их конформационные изменения, таким образом, ингибируя слияние мембран вируса и клетки-мишени. Также были успешно проведены пробные исследования по новым пептидным соединениям, выделенным из собственных веществ организма с последующей оптимизацией, которая может придать им способность препятствовать проникновению вируса (Forssmann 2010). В исследованиях *in vivo* установлено, что основными корецепторами для М- и Т-тропных штаммов ВИЧ являются CCR5 и CXCR4, хотя, очевидно, существует и большое количество других рецепторов, которые могут выполнять данную функцию. Установлено, что люди с генетическим дефектом CCR5 невосприимчивы к ВИЧ

(Liu 1996). Выявлен один из особых вариантов рецептора CCR5, который характеризуется делецией 32 основных пар, входящих в состав гена, который кодирует синтез данного рецептора. Этот генетический вариант приводит к синтезу дефектного рецептора, который не экспрессируется на поверхности клетки. На сегодняшний день выявлено лишь несколько случаев заражения ВИЧ у лиц, имеющих данный генетический дефект: при этом, как и следовало ожидать, выделенный вирусный штамм соответствовал Т-тропному вирусу.

Частота гомозиготного носительства делеции  $\Delta$ -32 среди лиц европеоидной расы составляет около 1 %, частота гетерозиготного носительства – около 20 % (Dean 1996). В африканских и азиатских когортах данная делеция не была обнаружена. Гетерозиготное носительство данного признака проявляется *in vitro* в уменьшении степени экспрессии CCR5 на поверхности клеток. Это сопровождается не только снижением частоты заражения ВИЧ и замедлением процесса прогрессирования в случае инфицирования, но и является фактором благоприятного ответа на антиретровирусную терапию. Гетерозиготным носительством данного признака часто объясняют феномен так называемых «долгосрочных нон-прогрессоров» (Dean 1996). Интересно то, что экспрессия CCR5 у гетерозиготных носителей данного признака составляет не 50 % от характерного для гена дикого типа, а всего лишь 25-30 %.

При заражении ВИЧ передаются преимущественно М-тропные штаммы, даже если у «донора» преобладают Т-тропные штаммы. В связи с этим в ранней фазе ВИЧ-инфекции чаще всего обнаруживаются М-тропные штаммы. Для пациентов с быстрым прогрессированием инфекции более характерно выявление штамма, который нуждается в наличии CXCR4 в качестве корецептора (Т-тропный штамм). Кроме того, экспрессия корецепторов зависит от уровня активности клеток CD4. Так CXCR4 особенно часто обнаруживаются на наивных Т-клетках, CCR5 – напротив, обнаруживается на активированных и эффекторных Т-клетках, а также на клетках памяти. В настоящее время в терапии ВИЧ-инфекции начали применяться синтетические лиганды CCR5 (в частности, аналоги RANTES), блокирующие CCR5 (так называемые антагонисты CCR5). Первым ингибитором CCR5, разрешенным к применению при лечении ВИЧ-инфекции, стал Маравирик (см. часть *Антиретровирусная терапия*). При этом обязательна предварительная оценка R5-тропизма.

Ингибиторы CCR5 успешно применялись на модели обезьян в качестве микробицидных препаратов, установлено, что они могут использоваться с профилактической целью (Veazey 2005). Разумеется, настоятельно рекомендуется проведение исследований *in vitro* и *in vivo* на мышах SCID, чтобы изучить возможность потенциального изменения тропизма вирусов при блокаде CCR5 в сторону CXCR4.

Любопытен пример «2-ого берлинского пациента»: этому ВИЧ-инфицированному пациенту потребовалась трансплантация костного мозга в связи с развитием острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Донором для него стал гомозиготный носитель  $\Delta$ 32-мутации в генах рецепторов CCR5 (Hütter 2009). После трансплантации АРТ была прекращена, после чего в организме данного пациента ВИЧ перестал определяться. Через несколько лет проводилось повторное обследование, и вновь ВИЧ в организме данного пациента не был обнаружен (Allers 2011), в связи с чем ряд специалистов признали его «излеченным». Этот клинический случай стал поводом к проведению тщательных исследований на тему того, как можно вызвать делецию рецепторов CCR5 другими методами. Тем не менее, до сих пор не была разработана стратегия клинических исследований, посвященных этому вопросу.

Что касается терапевтической блокады хемокиновых рецепторов, немало вопросов еще остается открытыми. Аналоги хемокинов, такие как AOP-RANTES, теоретически могут связываться с другими хемокиновыми рецепторами, кроме CCR5. В исследованиях на мышах инактивация генов SDF-1 или CXCR4 сопровождалась тяжелыми пороками развития сердца, ЦНС и кроветворения (Zou 1998). Однако остается неясным, играют ли SDF-1 или CXCR4 такую же необходимую роль по прошествии периода фетального развития.

## Развитие событий после проникновения вируса в клетку

После слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной ядро вирусной клетки выходит в цитоплазму («раздевание»). В процессе внедрения вируса в клетку играет роль также рецептор-зависимый эндоцитоз и динамин-зависимое слияние с внутриклеточными компартментами (Miyachi 2009). ВИЧ также может проникать в лимфоциты обезьян, однако при этом обратная транскрипция останавливается на ранних этапах. Внутриклеточная резистентность обусловлена наличием TRIM5 $\alpha_{\text{rh}}$  (трехкомпонентный мотив 5a), причем репликация ВИЧ сильнее тормозится под действием TRIM5 $\alpha$  макака резус, чем под действием человеческого TRIM5 $\alpha$  (Stremlau 2004). TRIM5 $\alpha$ , полученный от человека и нечеловекообразных обезьян, может замедлять репликацию других лентивирусов, таким образом, являясь клеточным фактором противовирусного сопротивления, его значение в настоящее время еще не может быть изучено полностью. Также остается неясным точный механизм действия TRIM5 $\alpha$  на ранних этапах обратной транскрипции ретровирусов. Возможно, TRIM5 $\alpha$  действует на процесс «раздевания», а также высвобождения вирусной РНК в цитоплазму клеток-мишеней. Он также влияет на механизм распознавания вируса клеткой и активацию неспецифического иммунного ответа (Pertel 2011).

Механизм проникновения ВИЧ-1 в покоящиеся и активированные Т-лимфоциты является сходным. Однако в покоящихся Т-лимфоцитах не происходит полный цикл синтеза вирусной ДНК (Zack 1990). Превращение вирусной РНК в провирусную ДНК в цитоплазме клеток CD4 с помощью обратной транскриптазы (ОТ) является критическим этапом жизненного цикла вируса (Рисунок 5). В связи с этим ОТ уже давно считается целью терапевтических мероприятий. После проникновения ВИЧ в покоящуюся клетку CD4 и обратной транскрипции вирусной ДНК образуется геном ВИЧ, который существует в виде провирусной, неинтегрированной ДНК ВИЧ. Активация клетки CD4 делает возможной интеграцию провирусной ДНК. Такая активация может наблюдаться *in vitro* после стимуляции антигенами или митогенами. *In vivo* этот процесс может приводить к активации иммунной системы после антигенного контакта в рамках оппортунистической инфекции. Латентно инфицированные, покоящиеся клетки CD4, содержащие неинтегрированную ДНК ВИЧ, образуют, наряду с моноцитами, макрофагами и клетками ЦНС, длительно существующие резервуары инфекции (Chun 1997). Наличие в покоящихся клетках CD4 микроРНК сопровождается подавлением вирусной репликации (Huang 2007). Новые ферментные стратегии, предусматривающие использование рекомбиназы, позволяют удалить интегрированную ДНК ВИЧ из инфицированных клеток, по меньшей мере, *in vitro* (Sarkar 2007).

Интеграция провирусной ДНК в ядро клетки является предпосылкой для синтеза новых вирионов (Zack 1990), для этого обязательно наличие фермента интегразы. Это высококонсервативный фермент, который определяется у ряда различных клинических штаммов ВИЧ-1 и инактивируется под действием ингибиторов интегразы. К применению разрешены три ингибитора интегразы: ралтегравир, элвитегравир и долутегравир (см. соответствующие разделы части *Антиретровирусная терапия*).

Молекулярный механизм, объясняющий, почему ВИЧ так плохо реплицируется в покоящихся клетках CD4, длительное время оставался неизвестным. Между тем, было установлено, что это связано с особой функцией клеточных белков. К примеру, Murr1 представляет собой генетический продукт, который, в частности, играет роль в метаболизме меди в организме и может блокировать репликацию ВИЧ в нестимулированных клетках CD4. Murr1 обнаруживается в клетках CD4 и взаимодействует с фактором транскрипции Nf-KB, который имеет базальную или повышенную активность (после цитокиновой стимуляции). Тем не менее, при ингибировании Murr1 под действием малой интерферирующей РНК репликация ВИЧ в покоящихся клетках CD4 становится возможной (Ganesh 2003).

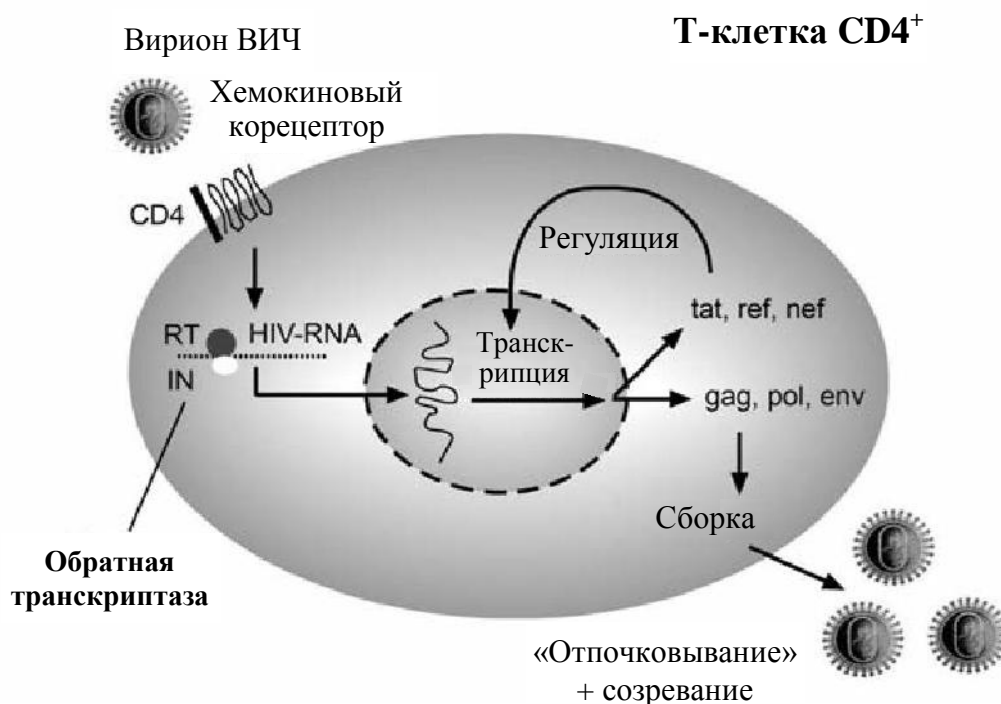


Рисунок 5: Жизненный цикл ВИЧ внутри клетки-мишени (Т-лимфоцит CD4<sup>+</sup>).

ВИЧ также пытается форсировать процесс транслокации NFAT (ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов) в клеточном ядре, что дает ему возможность интегрировать провирусную ДНК в геном покоящейся клетки и запустить репликацию (Cicala 2005). Персистенция ВИЧ в покоящихся клетках CD4 и других клетках резервуара является очень вероятной причиной невозможности эрадикации ВИЧ, поскольку медикаментозная терапия не могла обеспечить достижение данной цели (Dinosa 2009, Lewin 2011). В связи с этим подробное изучение молекулярных процессов, которые делают возможным образование клеточных резервуаров, могло бы также иметь терапевтическую пользу. На концах двуспиральной ДНК ВИЧ, в области LTR («длинные концевые повторы»), находятся места связывания клеточных транскрипционных факторов, таких как NF-κB. После стимуляции под действием митогенов и цитокинов происходит транслокация NF-κB в ядро, где он связывается с участком LTR, запуская транскрипцию генов ВИЧ. Начало транскрипции обеспечивает ранний синтез регуляторных белков ВИЧ, таких как *tat* или *rev*. *Tat* снова связывается с TAR («элемент трансактивационного ответа») в ядре клетки и этим стимулирует дальнейшую транскрипцию, в частности, образование длинных транскриптов РНК. *Rev* активирует экспрессию структурных и ферментных генов, одновременно ингибируя продукцию регуляторных белков, что способствует созреванию вирусной частицы.

Белки, кодируемые генами ВИЧ *pol* и *gag*, формируют ядро созревающей ВИЧ-частицы, а белок *gp120*, кодируемый геном *env*, образует «шипы» внешней оболочки вируса. Белки вирусной оболочки синтезируются в виде молекулы-предшественника *gp160*, которая расщепляется ВИЧ-протеазой с образованием белков *gp120* и *gp41*.

Аналогичным образом происходит распад белковой молекулы-предшественника, кодируемой геном *gag* и имеющей молекулярную массу 53 кДа, при ее распаде под действием ВИЧ-протеазы образуются *gag*-белки *p24*, *p17*, *p9* и *p7*. Без этого этапа образование инфекционной вирусной частицы невозможно (Kohl 1988). Ингибирование *gag*

новым методом, предусматривающим применение малой интерферирующей РНК (миРНК), эффективно блокирует репликацию вируса (Song 2005).

Образование новых вирусных частиц происходит поэтапно: сначала формируется РНК ВИЧ-1, *gag*-белки и различные *pol*-ферменты, они совместно образуют ядро вируса, которое перемещается к поверхности клетки. ВИЧ-протеаза расщепляет крупные белки-предшественники, что является предпосылкой для «отпочковывания» инфекционных частиц от клетки. Интересно то, что при «отпочковывании» от клетки-хозяина липидная оболочка вируса, по сравнению с плазматической мембраной, приобретает определенные фосфолипиды и холестерин, кроме того, происходит селективная интеграция клеточных белков.

Репликация ретровирусов крайне подвержена ошибкам, что приводит к высокой частоте мутаций. Частота ошибок обратной транскриптазы составляет в среднем около 10 при каждой репликации генома. Наряду с вирусом, способным к репликации, быстро возникает большое количество близкородственных, но генетически разнородных вариантов ВИЧ, называемых псевдовидами. Селекция определенных мутантных вирусов, как правило, образовывавшихся ранее, осуществляется под действием не только лекарственных препаратов, но и иммунной системы (к примеру, цитотоксических Т-лимфоцитов или нейтрализующих антител).

Место «отпочковывания» может различаться, в зависимости от клеточного типа. В моноцитах и макрофагах ВИЧ часто встраивается в систему цитоплазматической мембраны, вследствие чего он накапливается в вакуолях. В Т-лимфоцитах, напротив, сборка вирусов *in vivo* и *in vitro* происходит на поверхности клетки, поэтому вирусные частицы высвобождаются непосредственно во внеклеточное пространство.

## **ВИЧ и иммунная система**

Иммунная система человека состоит из большого количества различных компонентов. Чем больше мы занимаемся этой темой, тем больше обнаруживается клеточных типов и сигнальных путей, которые должны быть приведены к общей картине. Это высококомплексная система, которая изучена еще не полностью. Данный раздел посвящен описанию основных компонентов иммунной системы и ее значению при ВИЧ-инфекции. Исследования иммунной системы при ВИЧ-инфекции проводятся в большинстве случаев путем сравнения пациентов, имеющих различное течение заболевания, но еще не получающих АРТ. В этом отношении пациенты делятся на следующие основные группы:

- Прогрессоры: пациенты, у которых без АРТ не наблюдается контроля заболевания, или контроль является слабовыраженным. Количество клеток CD4 непрерывно снижается, вирусная нагрузка от средней до высокой.
- Контроллеры: пациенты, спонтанно достигшие контроля над вирусемией без АРТ, что сопровождается стабилизацией количества клеток CD4 и низкой вирусной нагрузкой. Тем не менее, ее точные значения часто различаются (к примеру, <5000 или <2000 копий РНК ВИЧ/мл)
- Элитные контроллеры (ЭК): пациенты, спонтанно достигшие неопределяемой вирусной нагрузки без АРТ

## **Система врожденного иммунного ответа**

Система врожденного иммунного ответа – это первая линия защиты нашего тела от микроорганизмов. Компоненты, входящие в ее состав, являются врожденными и передаются от родителей к детям. Система врожденного иммунитета является эволюционно древней и имеется в организмах всех высокоорганизованных живых существ.

### **Регуляторная функция: Дендритные клетки**

Дендритные клетки (ДК) образуются из миелоидных клеток-предшественниц в костном мозге. Тем не менее, они крайне разнородны в отношении локализации, маркеров на поверхности клеток, и функциональных свойств. Основными группами являются миелоидные ДК и плазмоцитоидные ДК (Miller 2013, Tsunetsugu-Yokota 2013). Главной функцией ДК является презентация антигенов. Для этого данные клетки экспрессируют большое количество человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) II класса (см. также раздел «Система HLA»). Для выполнения данной функции в различных тканях и органах находятся ДК, которые захватывают антигены и переносят их в лимфатические ткани. Там они индуцируют Т-клеточный иммунный ответ. Таким образом, они занимают ключевое место в формировании адаптивного иммунитета.

Заражение ВИЧ чаще всего происходит через слизистую оболочку прямой кишки или влагалища. Поскольку эти слизистые оболочки содержат большое количество ДК, можно считать, что ДК являются первичной мишенью для ВИЧ (Piguet 2007). Однако ВИЧ-продуцирующие ДК в слизистой оболочке определяются редко (Tsunetsugu-Yokota 2013). Несмотря на это, существует представление о том, что инфицированные ДК мигрируют из слизистой оболочки в лимфатические узлы или вторичные лимфоидные органы, где потом происходит инфицирование Т-клеток CD4. Они также играют решающую роль в первичном развитии ВИЧ-инфекции. При хронической ВИЧ-инфекции функцию основного резервуара для латентного ВИЧ-1 выполняют покоящиеся Т-клетки памяти (Pierson 2000). В этих покоящихся клетках происходит интеграция ВИЧ без репликации. Тем не менее, через взаимодействие с ДК в лимфатических узлах может происходить активация Т-клеток, что приводит к реактивации латентного ВИЧ. Таким образом, ДК также выполняют важную функцию в активации ВИЧ, находящегося в резервуаре.

ВИЧ-1 сам по себе оказывает прямое и не прямое воздействие на функцию ДК, что препятствует формированию эффективного адаптивного иммунного ответа, но способствует активации иммунитета (Miller 2013). Миелоидные ДК (мДК) не способны адекватно распознавать ВИЧ-1, это сопровождается их неполным созреванием и ограничением способности к индукции врожденного и приобретенного иммунного ответа (Granelli-Pirerno 2004, Sabado 2010, Miller 2012). Частично созревшие мДК, выделенные от ВИЧ-инфицированных пациентов, также могут способствовать образованию Т-лимфоцитов-супрессоров (T<sub>s</sub>) (Krauthwohl 2006). При хронической ВИЧ-инфекции функция мДК в значительной мере ограничена. В частности, выраженный дефицит на данной стадии заболевания характерен для такой функции, как секреция ИЛ-12 мДК, это приводит к тому, что наивные Т-клетки CD4 больше не могут дифференцироваться в Т-хелперы 1 типа (Fan 2007, Miller 2012). В меньшей степени снижается продукция ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 (Miller 2013). Плазмоцитоидные ДК (пДК) при контакте с ВИЧ-1 в значительной мере активируются и продуцируют интерферон- $\alpha$  (Fonteneau 2004, Idoyaga 2011). В исследованиях *ex vivo* наблюдалось повышение продукции пДК интерферона- $\alpha$  при острой и хронической ВИЧ-инфекции (O'Brien 2011). Вместе с тем клетки данного типа четко способствуют неоднократно описанной для ВИЧ-инфекции активации иммунитета (см. раздел «Иммунная активация»). Тем не менее, плазмоцитоидные ДК созревает лишь частично, что ухудшает их качество как антиген-презентирующих клеток (Fonteneau 2004, O'Brien 2011). С другой стороны, ВИЧ стимулирует секрецию индоламина-2,3-диоксигеназы (ИДО) в плазмоцитоидных ДК, что приводит к индукции T<sub>s</sub> (Manches 2008). Это также снижает ВИЧ-специфический иммунный ответ, однако может усиливать иммунную активацию.

Действие ВИЧ-1 на ДК подробно описано в работах Miller et al. (Miller 2013). Однако в данном коротком описании уже вырисовываются разнообразные и частично противоположные роли ДК в патогенезе ВИЧ-инфекции. Это делает их крайне важным компонентом, на который следует обратить особое внимание в процессе разработки терапевтических или профилактических вакцин.

### **Эффекторная функция: «Естественные киллеры» = ЕК-клетки**

ЕК-клетки – это лимфоциты, которые не относят ни к Т-, ни к В-лимфоцитам, кроме того, они не образуют антиген-специфических рецепторов. Они выполняют важную роль в защите от вирусов и злокачественных опухолевых клеток и относятся к системе врожденного иммунного ответа, поскольку для развития их функции не требуется «обучающий» контакт с антигеном. ЕК-клетки экспрессируют множество различных рецепторов. К ним относятся, в том числе, «толл-подобные рецепторы» (TLR), лиганды которого напрямую распознаются и вызывают реакцию. Вторым важным типом рецепторов являются «иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров» (KIR), которые распознают молекулы HLA I класса, находящиеся на здоровых клетках. С их помощью организм защищается от атак ЕК на собственные клетки. ЕК могут быстро уничтожать ВИЧ-инфицированные клетки путем прямого цитолитического действия или путем секреции цитокинов (Walker 2013). В ходе популяционных генетических исследований было установлено значительное влияние ЕК-клеток на прогрессирование заболевания (Jost 2013). Наличие определенных аллелей HLA I класса (особенно Bw4) сопровождалось замедленным прогрессированием заболевания (Flores-Villanueva 2001). Этот эффект еще больше усиливался в комбинации с повышенной экспрессией KIR3DL1 (Martin 2007). Кроме того, был выявлен однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) аллеля HLA-C, который также влияет на прогрессирование заболевания. Молекула HLA-C является лигандом для рецепторов KIR2D, чем обусловлено влияние на функцию ЕК-клеток (Jost 2013).

ЕК-клетки обуславливают селекцию ВИЧ (Alter 2011). Это может приводить к возникновению мутаций «иммунного бегства» (см. также раздел «Т-лимфоциты CD8+»). В то же время при ВИЧ-инфекции наблюдаются различные фенотипические и функциональные нарушения со стороны ЕК-клеток. Чаще всего это приводит к сохранению высокой вирусной нагрузки при наличии связанной с этим иммунной активации (см. раздел «Иммунная активация») (Walker 2013). Интересно то, что противовирусная активность ЕК-клеток у ЭК является относительно низкой, это свидетельствует о том, что вклад ЕК-клеток в контроль виремии у пациентов данной категории все же является низким (O'Connell 2009).

### **$\gamma\delta$ -Т-лимфоциты**

$\gamma\delta$ -Т-лимфоциты относятся к семейству Т-клеток, которые, однако, выделяются уже на крайне ранних этапах Т-клеточного развития (еще до развития тимуса) (Рисунок 7). Вместо классического типа рецепторов TCR- $\alpha\beta$  (см. главу «Т-лимфоциты CD8+») эти примитивные тимоциты несут на своей поверхности рецепторы TCR- $\gamma\delta$ , каждый из которых представляет собой гетеродимер, состоящий из цепей  $\gamma$  и  $\delta$ . У человека имеется три различных варианта  $\delta$ -цепей и семь различных вариантов  $\gamma$ -цепей, принимающих участие в образовании TCR. Эти рецепторы распознают особый спектр непептидных антигенов и не нуждаются в их классической презентации с использованием молекул HLA I или II класса (Pauza 2011). В связи с этим данные клетки относятся к системе врожденного иммунитета.

В типичных случаях количество  $\gamma\delta$ -Т-клеток, несущих рецепторы TCR-V $\gamma$ 2V $\delta$ 2, на ранних этапах ВИЧ-инфекции снижается. Выраженность снижения количества и функции этих клеток коррелирует с прогрессированием заболевания (Wallace 1997). Удивительно то, что у элитных контроллеров количество этих клеток в периферической крови является высоким и сходным с аналогичным показателем у здоровых лиц контрольной группы (Riedel 2009). Также у элитных контроллеров в отдельных случаях мог наблюдаться феномен снижения количества Т-клеток V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 в ранней фазе инфекции. Однако в последующем их количество восстанавливалось. При этом функция данной клеточной популяции оставалась в пределах нормы. Именно данный феномен отличает элитных контроллеров от других ВИЧ-инфицированных пациентов. Тем не менее, в клинических исследованиях принимал участие только 21 ЭК. Следует подтвердить эти результаты в ходе исследований на крупных

когортах пациентов, а также изучить механизмы, которыми обусловлено восстановление данной клеточной популяции.

## **Система приобретенного иммунного ответа (адаптивный иммунитет)**

В отличие от системы врожденного иммунного ответа, система приобретенного иммунного ответа не может напрямую уничтожать чужеродные микроорганизмы. Она должна предварительно научиться распознаванию чужеродных патогенов и организовать вторую линию защиты нашего организма. Некоторые компоненты данной системы являются врожденными (к примеру, аллели HLA). Сборка других, в том числе Т-клеточных рецепторов, осуществляется в течение жизни человека.

### **Система HLA**

Система человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) объединяет группу мембранообразующих рецепторов, которые презентруют антигены Т-клеточным рецепторам системы приобретенного иммунного ответа. Их синтез кодируется 40 генами, расположенными в 6 хромосоме. Гены HLA, играющие роль в иммунном ответе, делятся на два класса (I и II), которые различаются по структурным и функциональным характеристикам (обзор: Klein 2000). Аллели HLA I класса, относящиеся к группам A, B и C, экспрессируются на всех соматических клетках и презентуют антигены Т-клеткам CD8. В комплексном виде аллели HLA II класса обозначаются тремя буквами: D – для класса, M, O, P, Q или R – для семейства, A или B – для соответствующей цепи ( $\alpha$  или  $\beta$ ). К примеру, один из аллелей HLA II класса обозначается как HLA-DRB1. Аллели HLA II класса экспрессируются только на части клеток иммунной системы, к которым относятся В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. Они презентуют антигены Т-клеткам CD4. При презентации низкомолекулярных пептидных антигенов начинается процесс «обучения» системы приобретенного иммунного ответа.

Ранее уже была установлена взаимосвязь между наличием определенных аллелей HLA I класса и особенно хорошим контролем ВИЧ-инфекции. К этим аллелям относятся, в частности, B\*57, B\*58:01 и B\*27 (O'Brien 2001). Интересен тот факт, что в недавних исследованиях на уровне генома была установлена связь HLA I класса с генетическими факторами организма человека, обуславливающими хороший контроль ВИЧ-инфекции (Pereyra 2010). Косвенные данные свидетельствуют о том, что большое значение для данных пациентов имеет иммунный ответ, обусловленный клетками CD8. Следует отметить, что наличие аллеля B\*57, с одной стороны, в большинстве случаев приводит к хорошему спонтанному контролю ВИЧ-инфекции, но, с другой стороны, предрасполагает к развитию реакций гиперчувствительности (Mallal 2002). Наличие аллелей HLA-B\*35 и B\*07 связано с более быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции (O'Brien 2001). Данные, касающиеся аллелей HLA II класса и их влияния на ВИЧ-инфекцию, являются недостаточными. Однако описаны варианты, которые оказывают благоприятное влияние на течение заболевания, к примеру, к ним относится вариант HLA-DRB1 (Ranasinghe 2013).

Тем не менее, аллели HLA I класса также взаимодействуют с рецепторами системы врожденного иммунного ответа, такими как рецепторы KIR, расположенные на ЕК-клетках (см. раздел, посвященный ЕК-клеткам), и это также может оказывать влияние на контроль ВИЧ-инфекции. Тем не менее, до сих пор не было продемонстрировано, что все контроллеры являются носителями особенно благоприятных комбинаций HLA-KIR (O'Connell 2009). Кроме того, аллели HLA I класса связываются с «лейкоцитарными иммуноглобулиноподобными рецепторами» (LILR), которые экспрессируются на дендритных клетках (Huang 2009, Jones 2011). До сих пор остается неизвестным, влияет ли взаимодействие с HLA-LILR на течение ВИЧ-инфекции.



### **Т-лимфоциты CD8+**

Популяция Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup> выделяется на этапе развития Т-лимфоцитов в тимусе (Рисунок 6). После первой стадии, в которой Т-лимфоциты являются носителями рецепторов как CD4, так и CD8, запускаются процессы отрицательной регуляции синтеза одного из рецепторов, при этом образуются CD4<sup>-</sup> или CD8<sup>-</sup>положительные Т-лимфоциты.

Основной функцией CD8-лимфоцитов является цитотоксическое действие, которое включает в себя уничтожение клеток, инфицированных вирусом. Кроме того, они секретируют ряд цитокинов и хемокинов, в том числе MIP-1 $\beta$ , интерферон- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2. Эти клетки выполняют свою функцию после того, как их Т-клеточный рецептор (TCR) распознает антиген с помощью молекулы HLA I класса. Т-клеточный рецептор CD8-лимфоцитов (а также CD4-лимфоцитов) состоит из одной  $\alpha$ -цепи и одной  $\beta$ -цепи (в отличие от  $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, см. соответствующую главу). Цепь  $\alpha$  состоит из 42 переменных (V) сегментов и 61 «объединенного» (J) сегмента; цепь  $\beta$  состоит из 47 V-сегментов, 2 сегментов «разнообразия» (D) и 13 J-сегментов. Поскольку, помимо различных вариантов связывания обеих цепей, происходят также вставки или делеции нуклеотидов, гарантировано образование огромного количества типов (около  $10^{15}$ ) различных Т-клеточных рецепторов. Тем не менее, на практике встречается только часть вариантов рецепторов (чуть больше тысячи), реагирующих с соответствующим антигеном (Arstila 1999). ВИЧ-специфические CD8-лимфоциты были описаны уже на самых ранних этапах после открытия ВИЧ. Уже в 1987 году две рабочие группы опубликовали результаты исследований, касающиеся открытия цитотоксических Т-клеток, которые элиминируют ВИЧ (Plata 1987, Walker 1987). Сегодня мы знаем, что вирус-специфические CD8-лимфоциты играют очень важную роль в контроле над вирусемией. Это обусловлено, в том числе, сильной взаимосвязью между наличием определенных аллелей HLA I класса и замедленным прогрессированием заболевания (см. также раздел «Система HLA»). В частности, у лиц, являющихся носителями аллеля HLA-B\*27, можно выделить особый эпитоп в гене Gag, который отвечает за контроль вирусемии. Мутации в данном эпитопе являются столь разрушительными для вируса, что только компенсаторная мутация на большом расстоянии от эпитопа может обеспечить возможность «иммунного бегства» (Goulder 1997, Schneidewind 2008). Для пациентов, имеющих вариант HLA-B\*57, характерна другая картина: у них есть эпитоп, в котором в ближайшие сроки после инфицирования формируется мутация «иммунного бегства», что приводит к снижению репликационной способности вируса и, таким образом, к контролю над вирусемией (Leslie 2004).

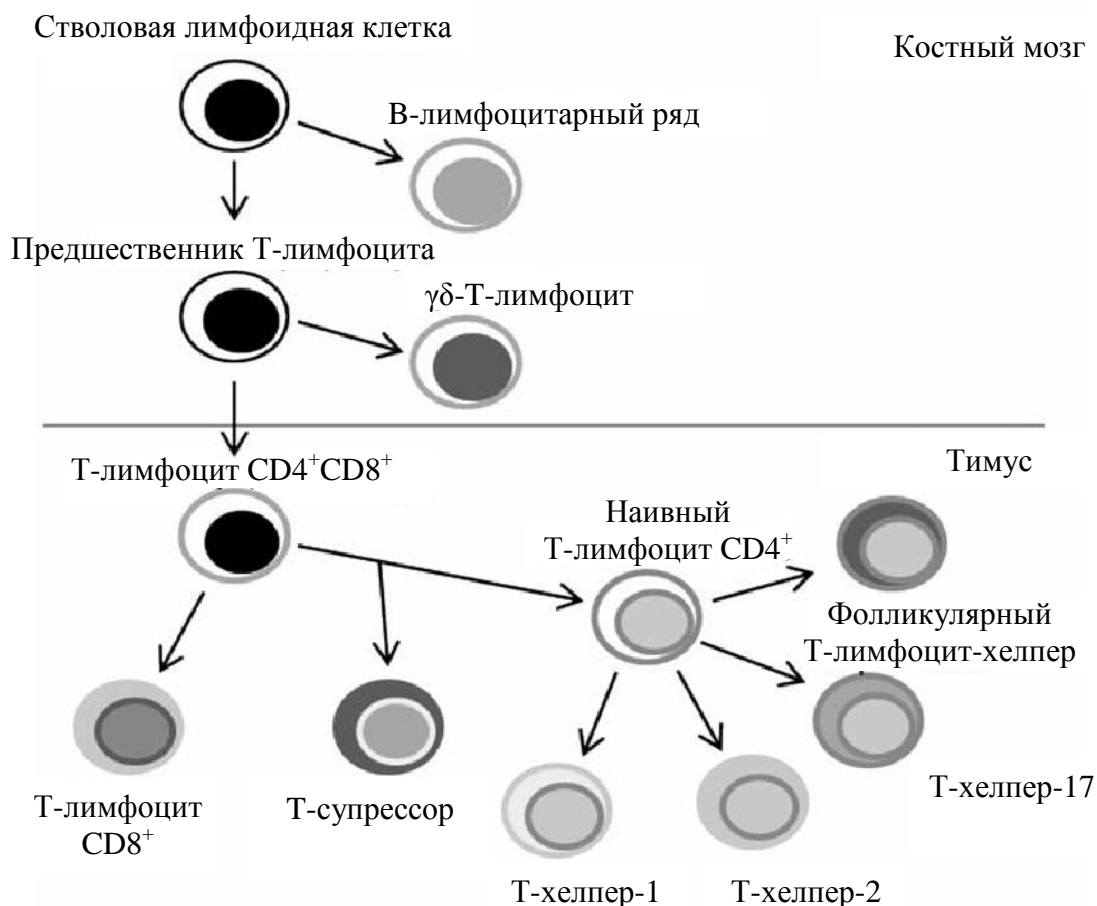


Рисунок 6: Развитие Т-лимфоцитов.

Иммунный ответ, обусловленный Т-лимфоцитами CD8+, формируется у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, разнообразие эпитопов при этом огромно (Addo 2003). Из исследований на близнецах мы знаем, что если тот же вирус попадает в ту же иммунную систему, осуществляется аналогичный иммунный ответ (Draenert 2006). В ответ на давление иммунной системы посредством выраженного воздействия Т-лимфоцитов CD8+ вирус реагирует изменениями нуклеотидной последовательности, которые представляют собой так называемые мутации «ускользания от иммунного ответа». Это происходит особенно часто на ранних этапах ВИЧ-инфекции, что продемонстрировано как на модели обезьян, так и у человека (Allen 2000, O'Connor 2002, Allen 2005).

Т-клеточный иммунный ответ, обусловленный лимфоцитами CD8+, сохраняется также на поздних стадиях болезни, иногда он может быть резко выраженным (Draenert 2004). Однако в последующем он чаще всего больше не индуцирует возникновение мутаций «ускользания от иммунного ответа», что косвенно свидетельствует об утрате эффективности иммунного ответа (Draenert 2004). По указанным причинам Т-клеточный ответ, обусловленный лимфоцитами CD8+, был изучен не только в количественном, но и в качественном отношении. При этом было установлено, что у «контроллеров» чаще всего наблюдается полифункциональный Т-клеточный ответ CD8+, который предусматривает реализацию различных эффекторных функций CD8-лимфоцитов (синтез MIP-1 $\beta$ , интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2, а также цитотоксический эффект). У «прогрессоров», напротив, CD8-лимфоциты отвечают на антигенный стимул реализацией лишь 1-2 функций (Betts 2006). Также можно отметить, что CD8-лимфоциты, полученные от «контроллеров», характеризуются хорошей пролиферацией *ex vivo*, в отличие от аналогичных клеток, полученных от «прогрессоров» (Migueles 2002). Подобная потеря эффекторных функций рассматривается как истощение иммунитета. Это ведет к неэффективному Т-клеточному ответу.

В последние годы ведется интенсивный поиск причин истощения иммунитета. Есть версии, что здесь играют большую роль ингибирующие сигнальные пути, прежде всего, действующие на программируемую клеточную смерть 1 типа (PD-1) (Day 2006, Petrovas 2006, Trautmann 2006). При блокаде PD-1 может наблюдаться значительное усиление пролиферационной способности CD8-клеток (Day 2006). Среди других ингибирующих молекул выделяют Tim-3 и CD244 (2B4) (Jones 2008, Pacheco 2013). Определенную роль также играют новые типы клеток, оказывающие супрессивное действие на иммунный ответ. Так было установлено, что клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC), ингибирующие иммунный ответ при солидных злокачественных опухолях, определяются в повышенном количестве у ВИЧ-инфицированных лиц и ограничивают активность CD8-лимфоцитов *ex vivo* (Vollbrecht 2012, Qin 2013).

### **Т-лимфоциты CD4+**

Т-лимфоциты, которые при своем развитии сохраняют CD4-рецепторы, проходят дальнейший процесс созревания в тимусе. Они делятся на различные подгруппы, которые отличаются друг от друга по своему фенотипу и функции. На начальном этапе в тимусе выделяется совершенно особая группа клеток – Т-лимфоциты-супрессоры (Рисунок 7). Остальные клетки представляют собой наивные Т-лимфоциты CD4+, которые, в зависимости от стимула, могут подвергаться дальнейшему развитию по четырем (или, возможно, большему количеству) клеточным линиям: T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>H</sub>17 и «фолликулярные Т-хелперы» (фТх). Последние способствуют В-клеточной активности в В-клеточных фолликулах вторичных лимфоидных органов (Parr 2014). Дольше всего известны CD4-лимфоциты-хелперы (T<sub>H</sub>) 1-ого и 2-ого типов, которые различаются по своему цитокиновому профилю и имеют различные функции: T<sub>H</sub>1 продуцируют, прежде всего, интерферон- $\gamma$ , лимфотоксин- $\alpha$  (ЛТ $\alpha$ ) и ИЛ-2, считается, что они играют решающую роль в борьбе против внутриклеточных возбудителей. T<sub>H</sub>2, напротив, продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-25 и амфирегулин. Они обеспечивают борьбу с внеклеточными возбудителями, включая кишечных глистов (Zhu 2008). Т-лимфоциты CD4+ несут на своей поверхности  $\alpha\beta$ -Т-клеточные рецепторы, существование которых также описано для Т-лимфоцитов CD8+, однако, в отличие от последних, они взаимодействуют с молекулами HLA II класса.

CD4-лимфоциты-хелперы играют важную роль в развитии эффективного Т-клеточного ответа, опосредованного CD8-лимфоцитами и В-лимфоцитами. Наряду с этим, существуют также CD4-клетки, оказывающие прямое антиген-специфическое действие. Поскольку именно эти клетки преимущественно инфицируются ВИЧ, изначально было неясно, могут ли они выполнять свои функции при ВИЧ-инфекции. Сегодня мы знаем, что при ВИЧ-инфекции вирус-специфический иммунный ответ, обусловленный Т-лимфоцитами CD4+ (=T<sub>H</sub>1), рано утрачивает свою функцию, в том числе утрачиваются такие свойства, как синтез ИЛ-2 и полифункциональность (Wahren 1987, Berzofsky 1988, Krowka 1989). Функция ВИЧ-специфических клеток CD4 у «элитных контроллеров» четко выше, чем у пациентов с прогрессирующим заболеванием (Betts 2001, Younes 2003, Narari 2004, Pereyra 2008). Однако, судя по всему, установленные функциональные различия являются как минимум частично следствием, а не причиной низкой вирусной нагрузки у «элитных контроллеров» (Narari 2004, Potter 2007, Tilton 2007).

Важной характеристикой Т-клеточного иммунного ответа, опосредованного CD4-лимфоцитами, является истощение иммунитета, которое уже было описано для лимфоцитов CD8+. Кроме того, для лимфоцитов CD4+ играют важную роль молекулы, ингибирующие PD-1 (D'Souza 2007). За потерю функции лимфоцитов CD4+ отвечают несколько ингибирующих, синергически действующих сигнальных путей. В том числе следует упомянуть CTLA-4 и TIM-3 (Jones 2008, Kassu 2010). Было установлено, что решающее значение имеет такой медиатор, как цитокин ИЛ-10 (Clerici 1994, Brockman 2009). Блокада рецепторов к ИЛ-10 посредством антител приводила к усилению пролиферации Т-лимфоцитов CD4+, а также к повышению секреции ИЛ-2 и интерферона- $\gamma$ .

### **Т-лимфоциты-супрессоры (Тс)**

Регуляторные Т-лимфоциты, которые несут на своей поверхности рецепторы CD4 и CD25, дифференцируются в тимусе (Рисунок б). Они характеризуются выраженной супрессивной активностью (= Т-супрессоры): ингибируют активацию, пролиферацию и функционирование целого ряда клеток иммунной системы, в том числе Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+, ЕК-клеток, В-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги (Imamichi 2012, Josefowicz 2012). Они защищают организм от вредного иммунного ответа, направленного на собственные клетки, продукты питания или организмы-комменсалы (Josefowicz 2012). Они также обеспечивают защиту от аутоиммунных заболеваний или аллергических реакций.

Роль Тс в патогенезе ВИЧ-инфекции является областью интенсивного изучения и обсуждения. Имеются противоречивые данные, свидетельствующие о пользе и вреде Тс при развитии ВИЧ-инфекции. Так в отдельных исследованиях было описано как повышение, так и понижение или отсутствие различий уровня Тс у пациентов с ВИЧ-инфекцией, по сравнению со здоровыми лицами (Seddiki 2008). Эти противоречия можно объяснить различием используемых фенотипических маркеров или методов подсчета лимфоцитов (процентное или абсолютное количество). Также играет роль стадия ВИЧ-инфекции и отдел организма, в котором проводится измерение. Тем не менее, в последнее время стало понятно, что при развитии ВИЧ-инфекции абсолютное количество Тс снижается, однако их процентное содержание среди клеток CD4+ увеличивается. Функция Тс при ВИЧ-инфекции, по-видимому, остается неизменной (Angin 2012, Mendez-Lagares 2012, Simonetta 2012). В данный момент отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что Тс ослабляют иммунный ответ на ВИЧ. Кроме того, недавно были впервые выделены ВИЧ-специфические Т-супрессоры (Angin 2012). Данный клеточный тип следует изучить более подробно, прежде чем делать выводы о возможностях лечения ВИЧ-инфекции.

### **Тх17-лимфоциты**

Тх17-лимфоциты развиваются из наивных CD4-клеток в тимусе (Рис. 1). Они получили свое название от цитокина ИЛ-17, который секретируют эти клетки (в этом частично заключается их функция). Они защищают организм от ряда патогенов, причем их функциональная активность проявляется главным образом в слизистой оболочке и коже. Это удается, прежде всего, ввиду наличия хоминговых рецепторов CCR6 (Elhed 2010).

Функция Тх17-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции до сих пор не изучена полностью. Их способность к прямому противовирусному действию оценивается различным образом (Brenchley 2008, Yue 2008). Факт наличия или отсутствия ВИЧ-специфических Тх17-лимфоцитов, возможно, зависит от стадии заболевания. Достаточно много имеющихся данных относится к барьерной функции этих клеток, выполняемой в кишечнике. Следует понимать, что слизистая оболочка кишечника надежно защищает от проникновения патогенов. Однако у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается четкое снижение содержания Тх17-лимфоцитов в слизистой оболочке толстого кишечника, что ведет к ослаблению ее барьерной функции (Brenchley 2008). Вследствие этого происходит перенос микробных субстанций в кровь, что приводит к усилению иммунной активации (см. раздел «Активация иммунитета»). Таким образом, Тх17-лимфоциты напрямую участвуют в феномене иммунной активации. По-видимому, после начала АРТ уровень Тх17 в кишечнике может восстанавливаться, однако не до того уровня, который наблюдается у здоровых лиц (Masal 2008, Kim 2013). При введении ИЛ-21 ВИО-инфицированным макакам-резус также может наблюдаться увеличение количества Тх17, что приводит к восстановлению защитной функции кишечника. (Pallikkuth 2013).

### **Гуморальный иммунный ответ**

Образование В-лимфоцитов в костном мозге происходит в течение всей жизни человека. На ранних стадиях образуются зрелые В-клетки, которые покидают костный мозг и мигрируют

во вторичные лимфоидные органы (селезенка, лимфатические узлы и пейеровы бляшки кишечника). После контакта с антигеном начинается фаза дальнейшего развития, которая ведет к формированию гуморального иммунного ответа. Возникающие при этом плазмочиты синтезируют разнообразные антитела. Наблюдаемая при этом рекомбинация легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов очень напоминает аналогичный процесс, происходящий в Т-клеточных рецепторах (см. раздел «Т-лимфоциты CD8+»). Выделяют нейтрализующие и не нейтрализующие антитела. Нейтрализация считается основным механизмом борьбы с патогеном, ей способствует блокировка клеточного рецептора или фузионного компонента вируса (Corti 2013). Нейтрализующие антитела также способствуют защите от патогенов, к примеру, путем рекрутинга эффекторных клеток или комплемента (Corti 2013).

При естественном течении ВИЧ-инфекции сначала происходит индукция синтеза ненейтрализующих антител (нНАТ) и специфических нейтрализующих антител (НАТ) к определенному вирусному штамму. Их можно определить в ближайшее время после инфицирования (для этого используется тест на ВИЧ), при этом вирус всегда на шаг впереди антител: постоянно происходят мутации «ускользания от иммунного ответа». Вследствие этого на ранних этапах развития инфекции происходит образование различных вариантов белка env (Frost 2005). Таким образом, образующиеся антитела обеспечивают слабый контроль виремии.

Тем не менее, открытие нейтрализующих антител широкого спектра (шНАТ) в последние годы вызвало новую волну оптимизма. Доля инфицированных пациентов, у которых в ходе заболевания образуются шНАТ, достигает 20%, эти антитела эффективно действуют против различных штаммов ВИЧ. Тем не менее, шНАТ образуются на достаточно поздних стадиях заболевания: как минимум через 2 года после инфицирования (Kwong 2013). Мишенью шНАТ является вирусный «шип» ВИЧ-1, тримерный гетеродимер, состоящий из gp120 env и трансмембранного гликопротеина gp41. Чаще всего происходит связывание шНАТ с одной из четырех вышеперечисленных структур (Kwong 2012). При этом антитела, направленные против участка связывания CD4, распознают участок связывания рецепторов CD4 с gp120. Антитела, направленные против варибельного участка V1 или V2, часто распознают гликопептидный эпитоп, расположенный вокруг аминокислоты Asn160 белка gp120. Антитела, направленные против V3, распознают эпитопы, которые содержат аминокислоту Asn332 в белке gp120. Антитела, направленные против «мембрано-проксимального внешнего участка» (MPER), распознают участок gp41, расположенный проксимальнее трансмембранной области.

Особенностью этих шНАТ является то, что они не образуются при первичном контакте с антигеном: после первичного контакта с антигеном должно произойти их постепенное созревание при дальнейших контактах с антигенами (Kwong 2013). При этом важно отметить, что антиген не остается стабильным. Созревание шНАТ происходит, скорее всего, на фоне постоянного изменения нуклеотидной последовательности гена env. Процесс созревания является настолько сложным, что его тяжело индуцировать вакцинацией, что является основной научной целью. Этот процесс созревания продолжается от нескольких месяцев до нескольких лет (Gray 2011). Следует помнить, что, во-первых, ВИЧ-инфекция сама по себе ведет к нарушению иммунного ответа. Во-вторых, это может быть обусловлено свойствами самого белка env, поскольку у здоровых взрослых пациентов, которым вводилась вакцина env, продукция шНАТ наблюдается редко. В-третьих, очень вероятно, что шНАТ могут возникать только на фоне ко-эволюции вируса и иммунного ответа. Интересен тот факт, что шНАТ иногда возникают в ответ именно на тот участок аминокислотной последовательности, в котором произошла мутация «ускользания от иммунного ответа» (Kwong 2013). Предыдущие попытки индуцировать синтез шНАТ путем вакцинации были практически безуспешны. По-видимому, это обусловлено тем фактом, что еще не найден необходимый иммуноген. Однако эта тема интенсивно изучается (Kwong 2013).

Наряду с индукцией синтеза шНАТ путем вакцинации, ученые думают над разработкой такого метода, как пассивное введение шНАТ с целью предотвращения заражения. Эта схема

уже опробована на гуманизированных мышах и макаках (Moldt 2012, Horwitz 2013). Клинические данные в настоящее время отсутствуют, однако планируются первые исследования 1 фазы. Тем не менее, на фоне существующей по этому поводу эйфории, следует отметить, что в ряде исследований у «элитных контроллеров» шНАТ обнаруживались реже, чем у «прогрессоров» с вирусемией (Bailey 2006, Pereyra 2008, Lambotte 2009, Doria-Rose 2010). Результаты других исследований свидетельствуют о том, что широкий спектр шНАТ обычно ассоциирован с высокой вирусной нагрузкой, то есть эти антитела не защищают от прогрессирования заболевания (Deeks 2006, Sather 2009, Euler 2010).

### **Иммунитет слизистых оболочек**

Поскольку ВИЧ-инфекция проникает в организм преимущественно через слизистые оболочки (чаще всего влагалища или прямой кишки), вирус должен за короткое время проникать через систему иммунной защиты слизистых оболочек. «Лимфоидная ткань кишечника» (GALT) представляет собой самый большой иммунный орган в человеческом организме. С учетом того, что GALT богата лимфоцитами CD4+, она также является основной целью ВИЧ. Массивное истощение лимфоцитов CD4+ на ранней стадии ВИЧ-инфекции ведет к микробной транслокации, которая, в свою очередь, ведет к усиленной активации иммунитета (Brenchley 2004+2006). Это типично для хронической ВИЧ-инфекции (см. раздел «Активация иммунитета»).

Тем не менее, в последние годы было описано, что Т-клеточный ответ слизистой оболочки также коррелирует с контролем вирусемии (Shacklett 2011). Это обусловлено тем, что в слизистых оболочках, кроме всего прочего, обнаруживаются вирус-специфические Т-клетки. Обильное содержание ВИЧ-специфических лимфоцитов CD8+ в слизистой оболочке прямой кишки при хронической ВИЧ-инфекции уже подтверждено (Shacklett 2003, Ibarondo 2005), причем иногда даже выявляется корреляция между вирусной нагрузкой и полифункциональностью Т-клеточного ответа CD8+ (Critchfield 2008).

Для «элитных контроллеров» характерно значительное усиление Т-клеточного ответа, опосредованного CD8-лимфоцитами, в слизистой оболочке прямой кишки. Это сопровождается усилением эффекторной функции, по сравнению с «прогрессорами», однако различий в отношении Т-клеточного ответа CD8+ в периферической крови у тех же пациентов не наблюдается (Ferre 2009). Таким образом, для многих «контроллеров» характерен сильный, полифункциональный ответ Т-лимфоцитов CD8+ (а также CD4+), находящихся в слизистой оболочке кишечника, однако это не отражается на общей картине, наблюдаемой в периферической крови. Кроме того, полифункциональность Т-лимфоцитов CD4+ коррелирует с увеличением их количества и хорошим контролем вирусемии, однако в этом случае Т-лимфоциты CD4+ подвергаются лишь неспецифической стимуляции (в ответ на антигены ВИЧ стимуляция не происходит) (Loke 2010).

Содержание ЕК-клеток в кишечнике при хронической ВИЧ-инфекции снижается. Однако у «контроллеров» эта подгруппа клеток является стабильной. Интересен тот факт, что содержание ЕК-клеток значительно повышается у тех пациентов, которые, несмотря на проведение адекватной АРТ, не имеют полного восстановления уровня клеток CD4+. В этой ситуации возможно компенсаторное увеличение количества ЕК-клеток в кишечнике в попытке выровнять CD4-клеточный дефицит (Sips 2012). У АРТ-наивных пациентов можно наблюдать накопление плазмоцитоидных ДК в терминальных отделах подвздошной кишки при одновременном повышении уровня интерферона- $\alpha$ . Таким образом, плазмоцитоидные ДК потенциально могли бы способствовать иммунной активации. После начала АРТ наблюдается нормализация обоих показателей (Lehmann 2014).

Дополнительным аспектом иммунитета слизистых оболочек является то, что слизистая оболочка кишечника является основным резервуаром ВИЧ. В двух крупных исследованиях, проведенных на пациентах, получающих эффективную АРТ и имеющих вирусную нагрузку ниже 40 копий РНК ВИЧ/мл, было подтверждено наличие ВИЧ в слизистой оболочке

кишечника (Chun 2008, Yukl 2010). Поиск провирусной ДНК в кишечнике «контроллеров» или «элитных контроллеров» до сих пор не проводился. Тем не менее, тот факт, что именно у этих пациентов может наблюдаться наиболее сильный Т-клеточный ответ, может косвенно свидетельствовать о том, что антиген все еще находится в этих резервуарах (поскольку при элиминации антигена из организма Т-клеточный ответ должен ослабевать вплоть до неопределяемого уровня) (Ferre 2009+2010).

### **Активация иммунитета**

Активация иммунитета – это последовательность сигнальных путей, запускающих продукцию различных цитокинов и хемокинов, которые управляют иммунным ответом. В большинстве случаев после уничтожения возбудителя эта система снова выключается. Уже в течение нескольких лет известно, что характерным признаком хронической прогрессирующей ВИЧ-инфекции является стойкая активация иммунитета, которая играет решающую роль в патогенезе заболевания. Выраженность иммунной активации действительно является лучшим прогностическим маркером прогрессирования заболевания, независимо от вирусной нагрузки (Miedema 2013). Данный процесс затрагивает, в частности, Т-лимфоциты, которые под действием усиленной иммунной активации экспрессируют маркеры CD38 и HLA-DR. Кроме того, в этих клетках наблюдается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны I типа (к примеру, интерферон- $\alpha$ ), ИЛ-6, TGF- $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , а также маркеров воспаления, таких как растворимый CD14, СРБ, цистатин С и D-димеры (Deeks 2011). Уровень этих маркеров повышен не только в крови. Можно увидеть тесную взаимосвязь с признаками иммунной активации в крови и кишечнике (Loke 2010).

Первичной причиной иммунной активации являются патологические изменения в кишечнике при ВИЧ-инфекции. Истощение клеток CD4+ в кишечнике и нарушение их функции приводит к повышению проницаемости кишечника для микробных продуктов. В частности, может определяться повышенный уровень ЛПС в крови (Brenchley 2004, Li 2005, Brenchley 2006). ЛПС активирует систему врожденного иммунного ответа посредством толл-подобных рецепторов 4 типа (TLR4) (Brenchley 2006, Gordon 2010). Другие микробные продукты, такие как флагеллин, пептидогликан и участки бактериальной ДНК, богатые CpG, вызывают иммунную активацию посредством реакции с TLR 2, 5 и 9 типов (Brenchley 2006). Только недавно было установлено, что плазмитоидные ДК (пДК) в кишечнике ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивают продукцию интерферона- $\alpha$  параллельно с усилением иммунной активации в кишечнике. Оба показателя нормализуются после начала АРТ (Lehmann 2014). Было также установлено, что ВИЧ сам по себе является одной из причин активации иммунитета. Одноцепочечная РНК ВИЧ может напрямую активировать TLR 7 и 8 типа, расположенные на пДК, вызывая продукцию интерферона- $\alpha$  (Fonteneau 2004, Veignon 2005, Meier 2007). Кроме того, одноцепочечная РНК ВИЧ может активировать ЕК-клетки, причем этот процесс зависит от межклеточных контактов пДК и моноцитов (Alter 2007). Плазмитоидные ДК синтезируют интерфероны I типа в большом количестве, что является важным связующим звеном между системой врожденного и приобретенного иммунного ответа. В большинстве случаев пДК через некоторое время приобретают рефрактерность к стимуляции TLR, что приводит к остановке продукции интерферона- $\alpha$ . Тем не менее, по-видимому, ВИЧ вызывает индукцию лишь частично созревших пДК, которые не являются рефрактерными, а продолжают постоянный синтез интерферона- $\alpha$  (O'Brien 2011).

Следствием иммунной активации является нарастающая потеря лимфоцитов CD4+ и нарушение ВИЧ-специфического иммунного ответа – что также описано отдельно (см. выше). Однако стойкая активация иммунитета также способствует возникновению других заболеваний. В частности, среди них следует упомянуть сердечно-сосудистые осложнения, неалкогольный стеатогепатит, нарушение функции почек, остеопороз, инсулинорезистентность, метаболический синдром и нейрокогнитивные нарушения (Hsue

2006+2009, Deeks 2011). Несмотря на отсутствие большого количества данных, уже известно несколько медиаторов иммунной активации. Эта информация имеет большое значение для разработки новых терапевтических стратегий в будущем (Miedema 2013).

#### Список литературы

- Addo MM, Yu XG, Rathod A, et al. Comprehensive epitope analysis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific T-cell responses directed against the entire expressed HIV-1 genome demonstrate broadly directed responses, but no correlation to viral load. *J Virol* 2003, 77: 2081-2092.
- Allen TM, Altfeld M, Geer SC, et al. Selective escape from CD8+ T-cell responses represents a major driving force of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) sequence diversity and reveals constraints on HIV-1 evolution. *J Virol* 2005, 79: 13239-13249.
- Allen TM, O'Connor DH, Jing P, et al. Tat-specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia. *Nature* 2000, 407: 386-390.
- Allers K, Hütter G et al.: Evidence for the cure of HIV infection by CCR5delta32/delta32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-2799.
- Alter G, Heckerman D, Schneidewind A et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature* 2011; 476:96-100.
- Alter G, Suscovich TJ, Teigen N, et al. Single-stranded RNA derived from HIV-1 serves as a potent activator of NK cells. *J Immunol* 2007, 178: 7658-7666.
- Angin M, King M, Altfeld M, et al. Identification of HIV-1-specific regulatory T-cells using HLA class II tetramers. *AIDS* 2012, 26: 2112-2115.
- Angin M, Kwon DS, Streeck H, et al. Preserved function of regulatory T cells in chronic HIV-1 infection despite decreased numbers in blood and tissue. *J Infect Dis* 2012, 205: 1495-1500.
- Arstila TP, Casrouge A, Baron V, et al. A direct estimate of the human alphabeta T cell receptor diversity. *Science* 1999, 286: 958-961.
- Bailey JR, Lassen KG, Yang HC et al. Neutralizing antibodies do not mediate suppression of human immunodeficiency virus type 1 in elite suppressors or selection of plasma virus variants in patients on highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2006, 80: 4758-4770.
- 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.
- Beignon AS, McKenna K, Skoberne M, et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Tolllike receptor- viral RNA interactions. *J Clin Invest* 2005;
- Berzofsky JA, Bensussan A, Cease KB, et al. Antigenic peptides recognized by T lymphocytes from AIDS viral envelope-immune humans. *Nature* 1988, 334: 706-708.
- Betts MR, Ambrozak DR, Douek C, et al. Analysis of total human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4(+) and CD8(+) T-cell responses: relationship to viral load in untreated HIV infection. *J Virol* 2001, 75: 11983-11991. Betts MR, Nason MC, West SM, et al. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells. *Blood* 2006, 107: 4781-4789.
- Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood* 2008, 112: 2826-2835.
- Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol* 2006, 7: 235-239.
- 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: 1365-1371.
- Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004, 200: 749-759.
- Brockman MA, Kwon DS, et al. IL-10 is up-regulated in multiple cell types during viremic HIV infection and reversibly inhibits virus-specific T cells. *Blood* 2009, 114: 346-356.
- 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.
- 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, et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *JID* 2008, 197: 714-720.
- Cicala C, Arthos J, Censoplano N, et al. HIV-1 gp120 induces NFAT nuclear translocation in resting CD4+ T-cells. *Virology* 2006, 345:105-14.
- 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, Wynn TA, et al. Role of interleukin-10 in T helper cell dysfunction in asymptomatic individuals infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Invest* 1994, 93: 768-775.
- Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1β 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.
- Corti D, Lanzavecchia A. Broadly neutralizing antiviral antibodies. *Annu Rev Immunol* 2013, 31: 705-742. Critchfield JW, Young DH, et al. Magnitude and complexity of rectal mucosa HIV-1-specific CD8+ T-cell responses during chronic infection reflect clinical status. *PLoS One* 2008, 3: e3577.
- 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.
- Day CL, Kaufmann DE, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006, 443: 350-354.
- 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.
- Deeks SG, Schweighardt B, et al. Neutralizing antibody responses against autologous and heterologous viruses in acute versus chronic human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence for a constraint on the ability of HIV to completely evade neutralizing antibody responses. *J Virol* 2006, 80: 6155-6164.
- Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011, 62: 141-155.
- Dinso JB, Kim SY, Wiegand AM, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, 106:9403-8.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the S-chemo-kine receptors *CKR-5*, *CKR-3*, and *CKR-2b* as fusion cofactors. *Cell* 1996, 85: 1149-58.
- Doria-Rose NA, Klein RM, et al. Breadth of human immunodeficiency virus-specific neutralizing activity in sera: clustering analysis and association with clinical variables. *J Virol* 2010, 84: 1631-1636.
- Draenert R, Allen TM, Liu Y, et al. Constraints on HIV-1 evolution and immunodominance revealed in monozygotic adult twins infected with the same virus. *J Exp Med* 2006, 203: 529-39.
- Draenert R, Verrill CL, et al. Persistent recognition of autologous virus by high-avidity CD8 T cells in chronic, progressive human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2004, 78: 630-641.
- 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.
- D'Souza M, Fontenot AP, et al. Programmed death 1 expression on HIV-specific CD4+ T cells is driven by viral replication and associated with T cell dysfunction. *J Immunol* 2007, 179: 1979-1987.
- 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.
- Elhed A, Unutmaz D. Th17 cells and HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2010, 5: 146-150.
- Euler Z, van Gils MJ, et al. Cross-reactive neutralizing humoral immunity does not protect from HIV type 1 disease progression. *J Infect Dis* 210, 201: 1045-1053.
- Fan Z, Huang XL, et al. Dendritic cell function during chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Vaccine Immunol* 2007, 14: 1127-1137.
- 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.
- Ferre AL, Hunt PW, et al. HIV controllers with *HLA-DRB1\*13* and *HLA-DQB1\*06* alleles have strong, polyfunctional mucosal CD4+ T-cell responses. *J Virol* 2010, 84: 11020-11029.
- Ferre AL, Hunt PW, et al. Mucosal immune responses to HIV-1 in elite controllers: a potential correlate of immune control. *Blood* 2009, 113: 3978-3989.
- Flores-Villanueva PO, Yunis EJ, et al. Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with *HLA-Bw4* homozygosity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98: 5140-5145.
- Fonteneau JF, Larsson M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 activates plasmacytoid dendritic cells and concomitantly induces the bystander maturation of myeloid dendritic cells. *J Virol* 2004, 78: 5223-5232. Forssmann WG, The YH, Stoll M et al. Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide. *Sci Transl Med*. 2010; 2:63re3.
- Frost SD, Wrin T, et al. Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102: 18514-18519.
- 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.
- Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, et al. HIV-1 restriction factor *SAMHD1* is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. *Nature* 2011; 480:379-82.
- Gordon SN, Cervasi B, et al. Disruption of intestinal CD4+ T cell homeostasis is a key marker of systemic CD4+ T cell activation in HIV-infected individuals. *J Immunol* 2010, 185: 5169-5179.
- 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.
- Granelli-Piperno A, Golebiowska A, et al. HIV-1-infected monocyte-derived dendritic cells do not undergo maturation but can elicit IL-10 production and T cell regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101: 7669-7674. Gray ES, Madiga MC, et al. The neutralization breadth of HIV-1 develops incrementally over four years and is associated with CD4+ T cell decline and high viral load during acute infection. *J Virol* 2011, 85: 4828-4840. Harari A, Petitpierre S, et al. Skewed representation of

## 48 Общая информация

- functionally distinct populations of virus-specific CD4 T cells in HIV-1-infected subjects with progressive disease: changes after antiretroviral therapy. *Blood* 2004, 103: 966-972.
- Harari A, Vallelian F, et al. Phenotypic heterogeneity of antigen-specific CD4 T cells under different conditions of antigen persistence and antigen load. *Eur J Immunol* 2004, 34: 3525-3533.
- Hauber I, Hogmann-Sieber H, Chemnitz J et al.: Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific Tre-recombinase in humanized mice. *PLoS Path* 2013, 9: e1003587.
- Horwitz JA, Halper-Stromberg A, et al. HIV-1 suppression and durable control by combining single broadly neutralizing antibodies and antiretroviral drugs in humanized mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, 110: 16538-16543.
- Hsue PY, Hunt PW, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS* 2006, 20: 2275-2283.
- Hsue PY, Hunt PW, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009, 23: 1059-1067.
- Huang J, Goedert JJ, et al. HLA-B\*35-Px-mediated acceleration of HIV-1 infection by increased inhibitory immunoregulatory impulses. *J Exp Med* 2009, 206: 2959-2966.
- 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.
- Hütter G, Nowak D, Mossner M et al.: Long-term control of HIV by CCR5 delta32/delta32 stem-cell transplantation. *NEJM* 2009, 360: 692-698.
- Ibarrondo FJ, Anton PA, et al. Parallel human immunodeficiency virus type 1-specific CD8+ T-lymphocyte responses in blood and mucosa during chronic infection. *J Virol* 2005, 79: 4289-4297.
- Idoyaga J, Lubkin A, et al. Comparable T helper 1 (Th1) and CD8 T-cell immunity by targeting HIV gag p24 to CD8 dendritic cells within antibodies to Langerin, DEC205, and Clec9A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108: 2384-2389.
- Imamichi H, Lane HC, et al. Regulatory T cells in HIV-1 infection: the good, the bad, and the ugly. *J Infect Dis* 2012, 205: 1479-1482.
- Jones DC, Kosmoliaptsis V, et al. HLA class I allelic sequence and conformation regulate leukocyte Ig-like receptor binding. *J Immunol* 2011, 186: 2990-97.
- Jones RB, Ndhlovu LC, et al. Tim-3 expression defines a novel population of dysfunctional T cells with highly elevated frequencies in progressive HIV-1 infection. *J Exp Med* 2008, 205: 2763-2779.
- Josefowicz SZ, Lu LF, et al. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 2012, 30: 531-564.
- Jost S, Altfeld M. Control of human viral infections by natural killer cells. *Annu Rev Immunol* 2013, 31: 163-194.
- Kassu A, Marcus RA, et al. Regulation of virus-specific CD4+ T cell function by multiple costimulatory receptors during chronic HIV infection. *J Immunol* 2010, 185: 3007-3018.
- Kim CJ, McKinnon LR, et al. Mucosal Th17 cell function is altered during HIV infection and is an independent predictor of systemic immune activation. *J Immunol* 2013, 191: 2164-2173.
- Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Absence of intact nef sequences in a longterm survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 228-32
- Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984, 312: 767-8.
- Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000, 343: 702-709.
- Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, et al. Active HIV protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 4686-90.
- Krathwohl MD, Schacker TW, et al. Abnormal presence of semimature dendritic cells that induce regulatory T cells in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2006, 193: 494-504.
- Krowka JF, Stites DP, et al. Lymphocyte proliferative responses to human immunodeficiency virus antigens in vitro. *J Clin Invest* 1989, 83: 1198-1203.
- Kwong PD, Mascola JR, et al. Broadly neutralizing antibodies and the search for an HIV-1 vaccine: the end of the beginning. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 693-701.
- Kwong PD, Mascola JR. Human antibodies that neutralize HIV-1: identification, structures, and B cell ontogenies. *Immunity* 2012, 37: 412-425.
- Kühl A, Münch J, Sauter D, et al. Calcium-modulating cyclophilin ligand does not restrict retrovirus release. *Nat Med* 2010;16:155-6
- Lahouassa H, Daddacha W et al.: SAMHD1 restricts the replication of human immunodeficiency virus type 1 by depleting the intracellular pool of deoxynucleoside triphosphates. *Nature Immunol* 2012, 13: 223-229.
- Lambotte O, Ferrari G, et al. Heterogeneous neutralizing antibody and antibody-dependent cell cytotoxicity responses in HIV-1 elite controllers. *AIDS* 2009, 23: 897-906.
- Lehmann C, Jung N, Förster K, et al. Longitudinal Analysis of Distribution and Function of Plasmacytoid Dendritic Cells in Peripheral Blood and Gut Mucosa of HIV Infected Patients. *J Infect Dis* 2014, 209:940-9.
- Leslie AJ, Pfafferoth KJ, et al. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 2004, 10: 282-289.
- Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011, 25:885-97.
- 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 Q, Duan L, et al. Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells. *Nature* 2005, 434: 1148-1152.

- Lichterfeld M, Yu XG et al. Immunodominance of HIV-1-specific CD8+ T-cell responses in acute HIV-1 infection: at the crossroads of viral and host genetics. *TRENDS in Immunol* 2005, 26:166-171.
- 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.
- Loke P, Favre D, et al. Correlating cellular and molecular signatures of mucosal immunity that distinguish HIV controllers from noncontrollers. *Blood* 2010, 115: e20-32.
- Macal M, Sankaran S, et al. Effective CD4+ T-cell restoration in gut-associated lymphoid tissue of HIV-infected patients is associated with enhanced Th17 cells and polyfunctional HIV-specific T-cell responses. *Mucosal Immunol* 2008, 1: 475-488.
- Mallal S, Nolan D, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 359: 727-732.
- Manches O, Munn D, et al. HIV-activated human plasmacytoid DCs induce Tregs through an indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2008, 118: 3431-3439.
- Mariani R, Chen D, Schröfelbauer B, et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. *Cell* 2003; 114: 21-31
- Martin MP, Qi Y, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat Genet* 2007, 39: 733-740.
- Meier A, Alter G, et al. MyD88-dependent immune activation mediated by human immunodeficiency virus type 1-encoded Toll-like receptor ligands. *J Virol* 2007, 81: 8180-8191.
- Mendez-Lagares G, Pozo-Balado MM, et al. Severe immune dysregulation affects CD4(+)CD25(hi)FoxP3(+) regulatory T cells in HIV-infected patients with low-level CD4 T-cell repopulation despite suppressive highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2012, 205: 1501-1509.
- Miedema F, Hazenberg MD, et al. Immune Activation and Collateral Damage in AIDS Pathogenesis. *Front Immunol* 2013, 4: 298.
- Migueles SA, Laborico AC, et al. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nat Immunol* 2002, 3: 1061-1068.
- Miller E, Bhardwaj N. Dendritic cell dysregulation during HIV-1 infection. *Immunol Rev* 2013, 254: 170-189. Miller EA, Spadaccia MR, et al. Plasma factors during chronic HIV-1 infection impair IL-12 secretion by myeloid dendritic cells via a virus-independent pathway. *J AIDS* 2012, 61: 535-544.
- Miyachi K, Kim Y, Latinovic O, Morozov V, Melikyan GB. HIV enters cells via endocytosis and dynamin-dependent fusion with endosomes. *Cell*. 2009;137:433-44.
- Moldt B, Rakasz EG, et al. Highly potent HIV-specific antibody neutralization in vitro translates into effective protection against mucosal SHIV challenge in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109: 18921-18925.
- Neil SJD, Zang T, Bieniasz. Thetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 2009; 451: 425-431.
- O'Brien M, Manches O, et al. Spatiotemporal trafficking of HIV in human plasmacytoid dendritic cells defines a persistently IFN-alpha-producing and partially matured phenotype. *J Clin Invest* 2011, 121: 1088-1101.
- O'Brien SJ, Gao X, et al. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001, 7: 379-381.
- O'Connell KA, Han Y, et al. Role of natural killer cells in a cohort of elite suppressors: low frequency of the protective KIR3DS1 allele and limited inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in vitro. *J Virol* 2009, 83: 5028-34.
- O'Connor DH, Allen TM, et al. Acute phase cytotoxic T lymphocyte escape is a hallmark of simian immunodeficiency virus infection. *Nat Med* 2002, 8: 493-499.
- Pacheco Y, McLean AP, et al. Simultaneous TCR and CD244 signals induce dynamic downmodulation of CD244 on human antiviral T cells. *J Immunol* 2013, 191: 2072-2081.
- Pallikkuth S, Micci L, et al. Maintenance of intestinal Th17 cells and reduced microbial translocation in SIV-infected rhesus macaques treated with interleukin (IL)-21. *PLoS Pathog* 2013, 9: e1003471.
- Papp G, Szabo K, et al. Follicular helper T cells in autoimmune diseases. *Rheumatology* 2014 (Oxford).
- Pauza CD, Riedel DJ, et al. Targeting gammadelta T cells for immunotherapy of HIV disease. *Future Virol* 2011, 6: 73-84.
- Pereyra F, Addo MM, et al. Genetic and immunologic heterogeneity among persons who control HIV infection in the absence of therapy. *J Infect Dis* 2008, 197: 563-571.
- Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science* 2010, 330: 1551-1557.
- Pertel T, Hausmann S, Morger D, et al. TRIM5 is an innate immune sensor for the retrovirus capsid lattice. *Nature*. 2011;472:361-5.
- Petrovas C, Casazza JP, et al. PD-1 is a regulator of virus-specific CD8+ T cell survival in HIV infection. *J Exp Med* 2006, 203: 2281-2292.
- Pierson T, McArthur J, et al. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol* 2000, 18: 665-708.
- Piguet V, Steinman RM. The interaction of HIV with dendritic cells: outcomes and pathways. *Trends Immunol* 2007, 28: 503-510.
- Plata F, Autran B, et al. AIDS virus-specific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. *Nature* 1987, 328: 348-351. Potter SJ, Lacabaratz C, et al. Preserved central memory and activated effector memory CD4+ T-cell subsets in human immunodeficiency virus controllers: an ANRS EP36 study. *J Virol* 2007, 81: 13904-13915.
- Qin A, Cai W, et al. Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells dampens T cell function in HIV-1-seropositive individuals. *J Virol* 2013, 87: 1477-90.
- Ranasinghe S, Cutler S, et al. Association of HLA-DRB1-restricted CD4(+) T cell responses with HIV immune control. *Nat Med* 2013, 19: 930-933.

## 50 Общая информация

- Riedel DJ, Sajadi MM, et al. Natural viral suppressors of HIV-1 have a unique capacity to maintain gammadelta T cells. *AIDS* 2009, 23: 1955-1964.
- Sabado RL, O'Brien M, et al. Evidence of dysregulation of dendritic cells in primary HIV infection. *Blood* 2010, 116: 3839-3852.
- Sarkar I, Hauber I, Hauber J, Buchholz F. HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. *Science* 2007; 316: 1912-5.
- Sather DN, Armann J, et al. Factors associated with the development of cross-reactive neutralizing antibodies during human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2009, 83: 757-769.
- Schneidewind A, Brockman MA, et al. Structural and functional constraints limit options for cytotoxic T-lymphocyte escape in the immunodominant HLA-B27-restricted epitope in human immunodeficiency virus type 1 capsid. *J Virol* 2008, 82: 5594-5605.
- Seddiki N, Kelleher AD. Regulatory T cells in HIV infection: who's suppressing what? *Curr HIV/AIDS* 2008, Rep 5(1): 20-26.
- Shacklett BL, Cox CA, et al. Trafficking of human immunodeficiency virus type 1-specific CD8+ T cells to gut-associated lymphoid tissue during chronic infection. *J Virol* 2003, 77: 5621-5631.
- Shacklett BL, Ferre AL. Mucosal immunity in HIV controllers: the right place at the right time. *Curr Opin HIV AIDS* 2011, 6: 202-207
- Simonetta F, Lecroux C, et al. Early and long-lasting alteration of effector CD45RA(-)Foxp3(high) regulatory T-cell homeostasis during HIV infection. *J Infect Dis* 2012, 205: 1510-1519.
- Sips M, Sciaranghella G, et al. Altered distribution of mucosal NK cells during HIV infection. *Mucosal Immunol* 2012, 5: 30-40.
- 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 s. *Nature* 2004; 427: 848-853.
- Tilton JC, Luskin MR, et al. Changes in paracrine interleukin-2 requirement, CCR7 expression, frequency, and cytokine secretion of human immunodeficiency virus-specific CD4+ T cells are a consequence of antigen load. *J Virol* 2007, 81: 2713-25.
- Trautmann L, Lanbazian L, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006, 12: 1198-1202.
- Tsunetsugu-Yokota Y, Muhsen M. Development of human dendritic cells and their role in HIV infection: antiviral immunity versus HIV transmission. *Front Microbiol* 2013, 4: 178.
- Wahren B, Morfeldt-Mansson L, et al. Characteristics of the specific cell-mediated immune response in human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 1987, 61: 2017-2023.
- Walker BD, Chakrabarti DS, et al. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. *Nature* 1987, 328: 345-348.
- Walker BD, Yu XG. Unravelling the mechanisms of durable control of HIV-1. *Nat Rev Immunol* 2013, 13: 487-498.
- Wallace M, Scharko AM, et al. Functional gamma delta T-lymphocyte defect associated with human immunodeficiency virus infections. *Mol Med* 1997, 3: 60-71.
- Varthakavi V, Heimann-Nichols E, Smith RM et al. Identification of calcium-modulating cyclophilin ligand as a human host restriction to HIV-1 release overcome Vpu. *Nat Med* 2008; 14: 641-647.
- 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.
- 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.
- Vollbrecht T, Stirner R, Tufman A, et al. Chronic progressive HIV-1 infection is associated with elevated levels of myeloid-derived suppressor cells. *AIDS* 2012, 26:F31-7
- Younes SA, Yassine-Diab B, et al. HIV-1 viremia prevents the establishment of interleukin 2-producing HIV-specific memory CD4+ T cells endowed with proliferative capacity. *J Exp Med* 2003, 198: 1909-1922.
- Yue FY, Merchant A, et al. Virus-specific interleukin-17-producing CD4+ T cells are detectable in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2008, 82: 6767-6771.
- Yukl SA, Gianella S, et al. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010, 202: 1553-1561.
- 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.
- Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008, 112: 1557-69.
- 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 вакцинация против ВИЧ-1: современные данные

THOMAS HARRER

Внедрение эффективной вакцинации против ВИЧ-1 может позволить держать под контролем пандемию ВИЧ-1-инфекции. Данная глава содержит обзор современных данных о разработке вакцины.

### Индукция синтеза нейтрализующих антител

По аналогии с другими вакцинами, к примеру, вакциной против вируса гепатита В, изначальные попытки разработки ВИЧ-1-специфической вакцины были направлены на потенциальную индукцию синтеза нейтрализующих антител. В связи с этим в ряде исследований по надежности и эффективности вакцин изучался вопрос о том, синтез каких именно антител к оболочечному белку ВИЧ-1 должен быть индуцирован. Для индукции использовались белки gp120, gp160, элементы белка gp160 и пептидные участки gp160 различных вариантов ВИЧ-1. Эти вакцины могли стимулировать синтез антител в лабораторных условиях *in vitro*, но плохо нейтрализовали вирусы в организме пациентов (Mascola 1996).

В двух крупных исследованиях III фазы (AIDS Vax Trials), проведенных на здоровых добровольцах, были изучены две вакцины на основе белка gp120: в исследовании VAX003, проведенном в Таиланде (Pitisuttithum 2006), для этого использовалась В-клада белка gp120 штамма MN ВИЧ-1 и белок gp120 штамма CRF01\_AE ВИЧ-1; в исследовании VAX004 (США, Нидерланды; Flynn 2005) использовалась В-клада белка gp120, выделенного из штаммов MN и GNE8 ВИЧ-1. В обоих исследованиях было установлено, что вероятность инфицирования после введения вакцины не снижалась, несмотря на индукцию синтеза антител к gp120. Очевидно, в условиях биологической активности молекулы оболочечного белка gp160 она слабо нейтрализуется антителами. Это связано еще и с тем, что до момента связывания gp120 с рецептором CD4 консервативные эпитопы, важные для биологической функции, расположены в углублении молекулы gp120. Они дополнительно замаскированы вариabельными участками аминокислотных последовательностей и большим количеством гликозилированных групп (Kwong 2002). Вследствие этого антитела могут блокировать место связывания gp160 с молекулой CD4 лишь в незначительной степени. Только после связывания тримера gp160 с молекулой CD4 посредством конформационных изменений V3-петли открывается домен связывания с корецепторами CCR5 и CXCR4. Антитела к V3-петле могут выполнять нейтрализующую функцию, однако участки активного связывания могут быть распознаны антителами лишь в течение короткого периода времени, поэтому для эффективной нейтрализации необходима высокая концентрация антител. Отягощающим фактором является то, что тример gp160 пространственно закрывает взаимодействие между V3-петлей и корецептором, поэтому возможность воздействия антител на V3-петлю является лишь условной (Labrijn 2003).

Таким образом, введение вакцины на основе рекомбинантного белка gp120 не может индуцировать функциональную активность этих важных антител, прежде всего потому, что в нативном состоянии белка gp120 эпитопы V3-петли недоступны для контакта с антителами. В связи с этим делаются попытки разработки фузионных молекул из gp120 и CD4, которые при связывании с молекулой CD4 индуцируют конформационные изменения в gp120, при этом V3-петля становится лучше распознаваемой для иммунной системы (Kwong 1998). Хотя иммуногенность вакцины может быть повышена при ее производстве из тримеров gp120 и искусственных антигенов, что обеспечивает формирование пространственной структуры, сходной с целевой, тем не менее, прогресс в данной области исследований еще не достигнут.

У инфицированных пациентов все же образуются нейтрализующие антитела, однако они чаще всего направлены против переменных участков аминокислотной последовательности, поэтому вирусы могут быстро реагировать путем формирования мутаций «ускользания от иммунного ответа». С учетом высокой изменчивости этих участков у большинства пациентов образующиеся антитела направлены против собственного штамма вируса, но они в недостаточной мере могут нейтрализовать вирусы, выделенные от других пациентов.

Возможность выделения нейтрализующих антител против нескольких вариантов ВИЧ-1 существует приблизительно лишь у 10-30 % пациентов. Поскольку нейтрализующие антитела широкого спектра в большинстве случаев образуются только через 2-3 года после инфицирования, они не в состоянии контролировать хроническую инфекцию.

Лишь небольшая часть длительно живущих пациентов, в том числе элитных контроллеров, в состоянии вырабатывать антитела широкого спектра, которые в состоянии нейтрализовать 70-90 % вариантов ВИЧ-1. Целевыми структурами для нейтрализующих антител широкого спектра являются консервативные участки связывания белка gp120 с CD4, богатые маннозой структуры в области V3-петли (участок связывания с корецепторами), гликопептидные эпитопы V1- и V2-петли, а также важные для слияния домены белка gp41.

До сих пор остается неясным, почему лишь некоторые люди способны синтезировать эффективные нейтрализующие антитела. На эффективность антител могут влиять различные генетические особенности процесса их образования. Некоторые особенно эффективные антитела характеризуются такими необычными свойствами, как длинные участки CDR3 и усиленное созревание аффинности, тем не менее, синтез антител подобного типа было бы сложно индуцировать путем вакцинации. Кроме того, перекрестные реакции к собственным антигенам организма в данном случае могут повлиять на иммунологическую толерантность. Совершенно новая методика представляет собой пассивную генетическую иммунизацию, предусматривающую перенос генов, отвечающих за синтез нейтрализующих антител и антителоподобных молекул. Так перенос модифицированных генов, отвечающих за синтез антител, в мышечные клетки с помощью вектора AAV (адено-ассоциированный вирус) у макак-резус индуцировал продукцию ВИО-ENV-специфических нейтрализующих компонентов антител, которые защищали обезьян от инфицирования ВИО парентеральным путем (Johnson 2009). На модели гуманизированных мышей защита от заражения ВИЧ-1 также могла быть обеспечена путем переноса генов, отвечающих за синтез нейтрализующих антител, с помощью нового вектора AAV (scAAV) (Balazs 2012). Эти увлекательные наблюдения стимулировали поиск небольшого количества ВИЧ-1-инфицированных людей, у которых обнаруживаются высокомолекулярные антитела, нейтрализующие ВИЧ-1, поскольку именно они потенциально могут использоваться для эффективной генетической иммунизации против ВИЧ-1. В настоящее время уже проведены первые исследования на тему нейтрализующих антител широкого спектра у ВИОЧ-инфицированных макак резус. ВИОЧ – это химерный ВИО, у которого оболочка ВИО заменена молекулой оболочечного белка ВИЧ-1. Инфузионное введение комбинации моноклональных антител, а также изолированное введение N332 гликан-зависимых антител PGT121 макакам-резус приводило к подавлению плазменной вирусемии ВИОЧ ниже определяемого уровня (Barouch 2013, Shingai 2013). Исследования по применению данных антител у человека находятся на стадии подготовки.

## **Индукция ВИЧ-1-специфических Т-лимфоцитов**

Трудности индукции синтеза нейтрализующих антител привели к тому, что интерес сместился в сторону разработки вакцин, которые должны обеспечивать индукцию образования ВИЧ-1-специфических Т-лимфоцитов. Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) играют важную роль в контроле над ВИЧ-1-инфекцией (Koup 1994, Harrer 1996b, Pantaleo 1997). На модели ВИО ответ в отношении ЦТЛ также был существенным: у ВИО-инфицированных обезьян истощение Т-клеток CD8<sup>+</sup> привело к тому ВИО на

контрольном анализе не обнаруживались (Schmitz 1999). Тем не менее, ЦТЛ могут распознавать только уже инфицированные клетки, поэтому, в отличие от нейтрализующих антител, они не могут обеспечить стерильный иммунитет. Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что у лиц, которые контактировали с ВИЧ-1, но не инфицировались, ВИЧ-1-специфические ЦТЛ не обнаруживаются (Herr 1998, Rowland-Jones 1998). Это дает надежду на то, что Т-клеточная вакцина против ВИЧ-1 могла бы ограничивать очаг инфекции и, таким образом, обеспечивать защиту от ее дальнейшего распространения. Даже если Т-клеточная вакцина не сможет предотвратить инфицирование, по данным исследований на модели обезьян с ВИО, существует возможность снижения вирусемии ВИЧ-1, что окажет благоприятное влияние на течение инфекции (Letvin 2006). Следует отметить, что вирусная нагрузка через 4 месяца после инфицирования представляет собой «установочную точку», которая является основным прогностическим показателем. Таким образом, снижение установочной точки вируса на 0,5 log уже привело бы к полезному клиническому эффекту (Johnston 2007). Кроме того, снижение вирусемии снизило бы инфицирующую способность, что благоприятно отразилось бы на эпидемической ситуации. Тем не менее, клиническая оценка вакцин, влияющих только на процесс течения заболевания, является не такой простой: необходим крайне длительный период наблюдения за большим количеством пациентов.

ВИЧ-1 может уклоняться от действия ЦТЛ посредством мутаций распознавания (Mauger 2008). Как минимум в консервативных белках, таких как *gag* или протеаза, содержится существенная часть полиморфных участков, которые могут подвергаться селекции под действием ЦТЛ (Mueller 2007). На основании собственных наблюдений на длительно живущих пациентах мы можем сказать, что большое значение имеет качество ЦТЛ-опосредованного ответа, обусловленного распознаванием консервативных эпитопов ЦТЛ (Harrer 1996a, Wagner 1999). Таким образом, для эффективности вакцины имеет решающее значение то, что она должна содержать достаточное количество высококонсервативных ЦТЛ-эпитопов для соответствующих аллелей HLA.

Для индукции ЦТЛ-ответа необходима техника вакцинации, которая позволит нагрузить вирусными пептидами молекулы HLA I класса, вследствие чего данные антигены будут появляться на поверхности дендритных клеток и презентироваться цитотоксическим Т-лимфоцитам. Применение ослабленной живой вакцины против ВИЧ-1-инфекции является неприемлемым по соображениям безопасности. ДНК-вакцины обладают невысокой иммуногенностью при однократном применении, однако при повторных вакцинациях с использованием вирусных векторов в рамках стратегии «прайм-буст» иммуногенность может в значительной мере усиливаться. Липопептидные вакцины делают возможной индукцию ЦТЛ, однако при этом презентуется относительно небольшое количество эпитопов.

Новая концепция предусматривает генетическую иммунизацию путем переноса в ЦТЛ определенных генов, особенно кодирующих синтез Т-клеточных рецепторов (TCR). В отличие от переноса генов, кодирующих синтез антител, при переносе генов, кодирующих синтез TCR, следует обращать внимание на HLA-ограничения при распознавании ЦТЛ-эпитопов. Поэтому данный метод можно применять только у лиц, имеющих подходящие молекулы HLA I класса. В недавних исследованиях *in vitro* была выявлена возможность переноса даже двух различных ВИЧ-1-специфических Т-клеточных рецепторов в одну клетку (Hofmann 2011), вследствие чего может резко снижаться риск развития мутаций «ускользания от иммунного ответа» под действием селекции ЦТЛ.

## Рекомбинантные вирусные векторы

Эти векторы могут индуцировать образование ЦТЛ без какого-либо значимого риска. В настоящее время проводится клиническое изучение различных векторов: аденовирусных,

вируса канарипокс, MVA (Harrer 2005), NYVAC (Gomez 2007a+b), аденовирус-ассоциированного вируса и вируса куриной оспы.

Большую сенсацию в конце 2007 года произвели результаты двух плацебо-контролируемых исследований II фазы: HVTN 502 (исследование STEP, Buchbinder 2008) и HVTN 503 (Phambili-исследование, [www.stepstudies.com](http://www.stepstudies.com)). В обоих исследованиях использовалась смесь трех рекомбинантных нереплицирующихся аденовирусов 5 типа (производства фирмы Мерк, MRKAd5 V520), которые экспрессируют белки ВИЧ-1 *gag*, *pol* и *nef*. В исследование STEP были включены около 3000 добровольцев из Северной Америки, Южной Америки, Карибского региона и Австралии. Данная вакцина была иммуногенной: в 73 % случаев она индуцировала образование ВИЧ-1-специфических Т-лимфоцитов CD8+, в 41 % случаев – образование ВИЧ-1-специфических Т-лимфоцитов CD4+ (McElrath 2008). Тем не менее, в сентябре 2007 года исследование было прекращено, поскольку не было получено данных, свидетельствующих об эффективности вакцины: не наблюдалось снижения ни количества случаев инфицирования, ни «установочной точки». Из 83 инфицированных пробандов, принимавших участие в исследовании, 82 были мужчинами (в большинстве случаев гомосексуалистами), одна – женщиной. При проведении анализа, ограниченного участниками мужского пола, в опытной группе случаев инфицирования было даже больше (49 случаев у 914 пробандов), чем в группе плацебо (33 случая у 922 пробандов), однако данные различия не носили статистически значимого характера. Среди пациентов с достаточно высоким содержанием антител к аденовирусному вектору-5 (титр нейтрализующих антител >200) также имелась тенденция к повышению частоты инфицирования в опытной группе (21 случай в опытной группе, 9 случаев в группе плацебо). Среди пациентов не имеющих антител к аденовирусу 5 типа или имеющих их в низком титре (< 200), значительных различий выявлено не было (28 и 24 случая соответственно). Поскольку нельзя было исключить тот факт, что как минимум в одном случае сильный иммунный ответ на аденовирус 5 типа, обусловленный вакцинацией, благоприятствовал заражению ВИЧ-1, исследование Phambili также было преждевременно прекращено. В ходе данного исследования также была установлена неэффективность вакцины MRKAd5: среди пробандов, перенесших как минимум одну вакцинацию, было зарегистрировано 33 новых случая ВИЧ-1-инфекции (4,54 случая на 100 пациенто-лет), в то время как в группе плацебо было зарегистрировано 28 случаев инфицирования (3,70 на 100 пациенто-лет). Указанные различия не носили статистически значимого характера (Gray 2011).

Исследование STEP поднимает важные вопросы, на которые могут ответить только результаты дальнейшего обследования пробандов и изучения переданных вирусов. Тот факт, что повышенный риск инфицирования коррелировал с титром антител к вектору, не говорит о том, что иммунизация вакцинами против ВИЧ-1 сопровождается общим повышением риска инфицирования, но указывает на особую роль предшествующего иммунитета к аденовирусному вектору. Вероятно, правильное программирование иммунного ответа путем введения определенного вакцинального вектора играет решающую роль для успеха или неудачи вакцинации. Положительным результатом исследования STEP стало получение знаний о возможности организации крупных международных исследований по вакцинации, которые позволят оценить эффективность экспериментальных вакцин. Для разработки протективной вакцины необходимы дальнейшие интенсивные фундаментальные исследования, результаты которых позволят лучше понять иммунологические механизмы контроля ВИЧ-1. На основании результатов исследования STEP в настоящее время проводится разработка новых аденовирусных векторов, созданных из менее распространенных серотипов аденовирусов. В двух исследованиях I фазы, проведенных на здоровых добровольцах, была подтверждена иммуногенность новых вакцин против ВИЧ-1, синтезированных из серотипов аденовирусов AD26 (AD26.ENVA.01) и AD35 (AD35-GRIN/ENV) (Keefe 2010).

В отличие от исследования STEP, в исследовании RV144 (Rerks-Ngarm 2009) был установлен умеренный протективный эффект комбинированной вакцины, который характеризовался



значительным снижением частоты инфицирования ВИЧ-1 приблизительно на 31%. В данном исследовании приняли участие 16 000 пробандов из Таиланда, которым в течение 6 месяцев была 4-кратно введена вакцина на основе вектора канарипокс (фирма Санофи-Пастер, ALVAC-HIV vCP1521), содержащая белок *gag*, протеазу ВИЧ-1 подтипа В и оболочечный белок ВИЧ-1 подтипа Е. Затем дополнительно были введены две усиливающие вакцины AIDS-VAX В/Е, содержащие гликопротеин gp120. Среди 8198 пробандов, включенных в группу плацебо, в течение 3 лет фазы наблюдения было зарегистрировано 74 новых случая ВИЧ-1-инфекции, в то время как среди 8197 вакцинированных пациентов был зарегистрирован только 51 случай инфицирования ВИЧ-1. Установлено, что вакцинация не оказала влияния на установочную точку вируса у пробандов, инфицированных на протяжении периода исследования. Вероятно, это могло бы объясняться тем, что вакцинация обеспечивала лишь слабую индукцию Т-клеточного иммунного ответа. Путем использования метода внутриклеточного окрашивания цитокинов (ICS) было установлено, что лишь у 33 % вакцинированных пациентов были обнаружены gp120-специфические Т-лимфоциты CD4+. В дальнейшем было установлено, что *gag*-специфические Т-лимфоциты CD4+ практически не образовывались (1 % вакцинированных), а также отсутствовала индукция определяемого уровня ВИЧ-1-специфических Т-лимфоцитов CD8+. Напротив, практически у всех вакцинированных определялся высокий титр специфических антител к оболочечному белку, однако их способность к нейтрализации различных вариантов ВИЧ-1 варьировала от слабой до умеренной, причем это не коррелировало со степенью снижения частоты инфицирования. Интересен тот факт, что индукция высокого титра антител IgG к петле V1/V2 сопровождалась протективным эффектом, в то время как повышение плазменного уровня антител IgA к gp120 сопровождалось повышением вероятности заражения, вероятно, это обусловлено взаимодействием при распознавании эпитопов протективными антителами IgG (Haynes 2012).

Последним исследованием по изучению профилактической вакцины против ВИЧ-1 стало HVTN 505 (Hammer 2013), в ходе данного исследования изучалось 3-кратное (на 0, 4, 8 неделе) введение ДНК-вакцин методом так называемого прайм-буста (6 плазмид: клонды В белков *gag*, *pol*, *nef* ВИЧ-1, а также клонды А, В и С белка *env*). На 24 неделе выполнялось дополнительное введение вакцины, содержащей 4 рекомбинантных вектора аденовируса 5 типа (фузионный белок *gag-pol*, а также клонды А, В и С белка *env*). Через 28 недель после полной иммунизации среди 967 пробандов опытной группы было зарегистрировано 27 случаев инфицирования (ежегодная частота 2,8 %), среди 947 пробандов группы плацебо был зарегистрирован 21 случай инфицирования (ежегодная частота 2,3 %), межгрупповые различия не носили статистически значимого характера. Анализ «установочных точек» у инфицированных пробандов показал, что вакцинация не оказала влияния на выраженность виремии, несмотря на индукцию Т-клеточного ответа и синтеза антител. Установлено, что вакцинация не смогла индуцировать синтез нейтрализующих антител, а синтез антител к V1/V2-петле (в исследовании RV144 наблюдалась взаимосвязь между их наличием и протективным эффектом) был слабовыраженным.

В 2013 году большой сенсацией стали результаты исследования на макаках-резус, иммунизированных вектором на основе ЦМВ (Hansen 2013a). Вакцинация данным вектором, экспрессирующим белок ВИО, не смогла предотвратить заражение макаков ВИО, однако смогла привести к элиминации данной инфекции приблизительно у половины животных. Возможной причиной подобного успеха вакцины, наряду с персистенцией вакцинального вектора, является индукция образования необычных, «неканонических» клеток-киллеров CD8+ (Hansen 2013b). В отличие от Т-лимфоцитов CD8+, для распознавания пептидов они используют не молекулы HLA I класса, а молекулы HLA II класса, которые не регулируются молекулами вирусного белка *nef*. До сих пор остается неясным, могут ли подобные «неканонические» Т-лимфоциты CD8+ находиться в организме человека при обычных условиях или образовываться в результате вакцинации.

**Список литературы**

- Balazs AB, Chen J, Hong CM, Rao DS, Yang L, Baltimore D. Antibody-based protection against HIV infection by vectored immunoprophylaxis. *Nature* 2012; 481:81-84.
- Barouch DH, Whitney JB, Mold B, et al. Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV-infected rhesus monkeys. *Nature* 2013; doi:10.1038/nature12744.
- Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, et al. 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-1 gp120 and HIV-1 (IIIB) 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.
- Gray GE, Allen M, Moodie Z, et al. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:507-15.
- Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, et al. Efficacy Trial of a DNA/rAd5 HIV-1 Preventive Vaccine. *NEJM* 2013 ;369 :2083-2092.
- Hansen SG, Platak M Jr, Ventura AB, et al. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. *Nature* 2013 502:100-4. Epub 2013 Sep 11
- Hansen SG, Sacha JB, Hughes CM, et al. Cytomegalovirus vectors violate CD8+ T cell epitope recognition paradigms. *Science*. 2013 340::1237874. doi: 10.1126/science.1237874.
- 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. Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ. Immune-Correlates Analysis of an HIV-1 Vaccine Efficacy Trial. *N Engl J Med* 2012;366:1275-86.
- Herr W, Protzer U, Lohse AW, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde KH, Wolfel 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.
- Hofmann C, Hofflin S, Hüchelhoven A, et al. Human T cells expressing two additional receptors (TETAR) specific for HIV-1 provide new insights in antigen-induced TCR down-modulation. *Blood* 2011, 118:5174-7.
- Johnson PR, Schnepf BC, Zhang J, et al. Vector-mediated gene transfer engenders long-lived neutralizing activity and protection against SIV infection in monkeys. *Nat Med* 2009, 15: 901-906.
- Johnston MI, Fauci AS. An HIV vaccine-evolving concepts. *NEJM* 2007, 356:2073-81.
- Keefer MC, Gilmour J, Hayes P, et al. A phase I double blind, placebo-controlled, randomized study of a multigenic HIV-1 adenovirus subtype 35 vector vaccine in healthy uninfected adults. *PLoS One* 2012, 7:e41936.
- 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, et al. Role of CTL-mediated immune selection in a dominant HLA-B8-restricted CTL epitope in Nef. *J AIDS* 2008; 48:133-141.
- McElrath MJ, de Rosa SC, Moodie Z, et al. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study. *Lancet* 2008; 372: 1894-1905.
- Mueller SM, Schaez 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.
- Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009, 361:2209-20.
- Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999; 283:857-60.
- Shingai M, Nishimura Y, Klein F, et al. Antibody-mediated immunotherapy of macaques chronically infected with SHIV suppresses viraemia. *Nature* 2013 doi:10.1038/nature12746.
- 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 ВИЧ-1-инфекция

HENDRIK STREECK UND MARCUS ALTFELD

### Введение

Острая ВИЧ-1-инфекция в 40-90 % случаев сопровождается преходящими симптомами, которые сопровождаются высокой скоростью репликации ВИЧ-1 и расширением вирус-специфического иммунного ответа. Ежедневно во всем мире возникает более 6300 случаев (в Европе – около 80 случаев), когда наличие острой ВИЧ-1-инфекции рассматривается в рамках дифференциальной диагностики лихорадки неясного генеза, макуло-папулезной сыпи и лимфаденопатии (UNAIDS 2012). Тем не менее, в большинстве случаев острая ВИЧ-инфекция не диагностируется, поскольку имеющиеся симптомы часто объясняют наличием других вирусных заболеваний (к примеру, грипп или мононуклеоз). Кроме того, на ранних стадиях данного заболевания ВИЧ-1-специфические антитела не определяются; поэтому выставление диагноза должно основываться, наряду с клиническим подозрением, на клинической картине и анамнезе (риск заражения), для подтверждения используются специфические тесты, определяющие наличие РНК ВИЧ-1 или антигена p24, или тесты на ВИЧ 4-ого поколения.

Ранняя диагностика имеет большое значение по ряду причин. Вероятно, около 50 % всех случаев заражения обусловлено контактом с недавно инфицированным пациентом (Brenner 2007): об этом свидетельствуют результаты филогенетического анализа аминокислотных последовательностей. Таким образом, острая ВИЧ-инфекция представляет собой основной катализатор всемирной пандемии. Кроме того, раннее начало АРТ может не только иметь долгосрочные иммунологические и вирусологические преимущества для пациента (см. выше), но и предотвратить развитие резистентности при незамеченной инфекции во время предэкспозиционной профилактики (см. часть АРТ и главу *Профилактика ВИЧ-инфекции*).

### Определение и классификация

Критериями «острой» ВИЧ-1-инфекции (ОВИ) является или наличие высокой вирусной нагрузки ВИЧ-1 в отсутствие положительного результата анализа на анти-ВИЧ-1 (полученного методом ELISA) или получение положительного результата теста на ВИЧ, при котором методом вестерн-блот выявляется менее трех полосок. От «острой ВИЧ-1-инфекции» следует отличать «раннюю ВИЧ-1-инфекцию» (РВИ), под которой понимается заражение в течение последних 6 месяцев. Статус сероконверсии при этом является аналогичным, однако должен быть в наличии отрицательный тест на ВИЧ-1, полученный в течение последних 6 месяцев. ОВИ и РВИ объединены термином «первичная ВИЧ-1-инфекция» (ПВИ).

Чтобы обеспечить возможность сравнения ранних изменений резервуара ВИЧ и иммунной системы у различных пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, в 2009 году была внедрена система классификации (Fiebig 2009), согласно которой острая ВИЧ-1-инфекция делится на определенные категории в зависимости от иммунопатологических признаков (см. Рисунок 1). При этом стадии I-III упрощенно соответствуют острой ВИЧ-1-инфекции, стадии IV-VI – ранней ВИЧ-1-инфекции. Эта система базируется на том, что результаты анализа на антиген p24 и антитела к p24 (тесты на ВИЧ 2-ого поколения) могут отличаться. Однако во всем мире применяются преимущественно тесты на ВИЧ 4-ого поколения, которые одновременно выявляют и антиген p24, и антитела IgG/IgM. Поэтому была предложена другая система классификации (Ananworanich 2013), тем не менее, ни одна из них еще не утверждена. Согласно новой классификации, выделяют 3 стадии: РНК ВИЧ+/ИФА 4-ого поколения-/ ИФА 3-его поколения- (стадия 1); РНК ВИЧ+/ИФА 4-ого поколения+/ИФА 3-его поколения- (стадия 2); РНК ВИЧ+/ИФА 4-ого поколения+/ИФА 3-его поколения+

(стадия 3). Преимуществом данной системы является ее простота. Терапевтические мероприятия, основанные на результатах оценки стадии заболевания по данной системе, будут характеризоваться особенно долгосрочным эффектом (см. ниже).

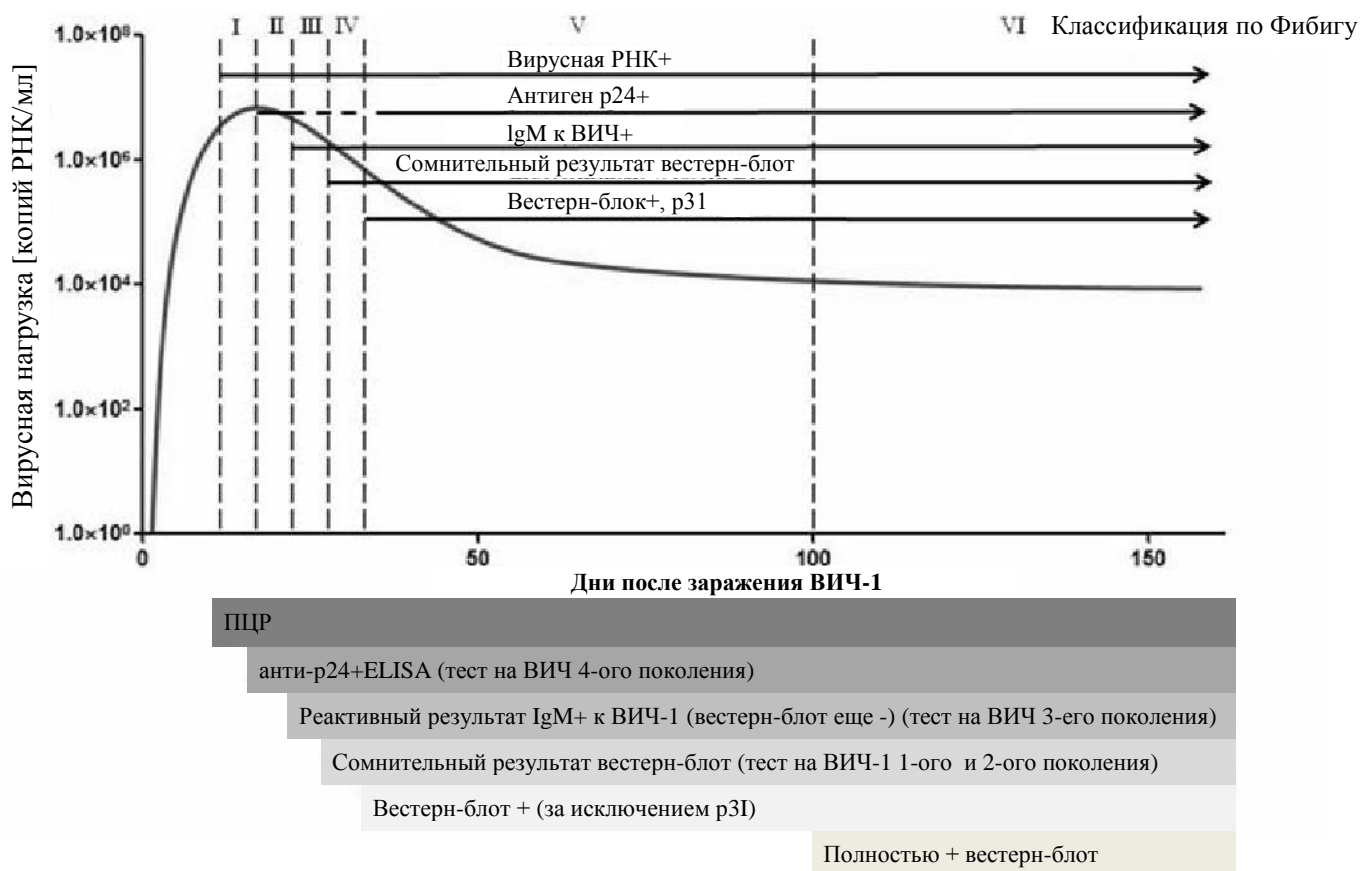


Рисунок 1: Острая ВИЧ-1-инфекция, результаты анализов по стадиям, согласно данным Fiebig (2009) и McMichael (2010)

## Клиническая картина

По прошествии инкубационного периода, который продолжается от нескольких дней до нескольких недель после заражения ВИЧ, заболевание проявляется в форме острого, гриппоподобного состояния, которое может характеризоваться различной степенью выраженности. У пациентов с тяжелой и длительно сохраняющейся симптоматикой наблюдается более быстрое прогрессирование до СПИДа (Pedersen 1989, Keet 1993, Vanhems 1998). Клинические симптомы острой ВИЧ-1-инфекции (Таблица 1) были изначально описаны как картина, напоминающая мононуклеоз (Cooper 1985). Почти всегда наблюдается лихорадка с повышением температуры тела до 38-40°C, которая сохраняется в течение приблизительно 5-8 дней. В типичных случаях через 48-72 часа после начала лихорадки появляется макуло-папулезная сыпь, преимущественно в области туловища, шеи и лица. В дальнейшем наблюдаются болезненные изъязвления в полости рта, лимфаденопатия, артралгии, фарингит, общее недомогание, потеря массы тела, асептический менингит и миалгии (Kahn 1998); в редких случаях могут развиваться такие заболевания, как миокардит, панкреатит и почечная недостаточность.

Таблица 1: Ведущие симптомы острой ВИЧ-1-инфекции (источник: Necht 2002)

Симптом	Частота	Отношение шансов (95% ДИ)
Лихорадка	80 %	5,2 (2,3-11,7)
Кожная сыпь	51 %	4,8 (2,4-9,8)
Изъязвления 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 массы тела > 2,5 кг	32 %	2,8 (1,3-6,0)
Общее недомогание	68 %	2,2 (1,1-4,5)
Миалгии	49 %	2,1 (1,1-4,2)
Лихорадка и кожная сыпь	46 %	8,3 (3,6-19,3)

В клинических исследованиях максимальной чувствительностью при выставлении клинического диагноза характеризовались такие симптомы, как лихорадка (80 %) и общее недомогание (68 %), однако максимальная специфичность была характерна для таких симптомов, как потеря массы тела (86 %) и изъязвления полости рта (85 %) (Necht 2002). Максимальную прогностическую ценность для установления диагноза острой ВИЧ-1-инфекции, имели такие симптомы, как лихорадка и кожная сыпь (особенно в комбинации), далее следовали такие симптомы, как изъязвления в полости рта и фарингит. В другом исследовании (Daar 2001) максимальную прогностическую ценность имели такие симптомы, как лихорадка, кожная сыпь, миалгии, артралгии и ночная потливость. Симптомная фаза острой ВИЧ-1-инфекции продолжается 7-10 дней, реже она длится более 14 дней. Неспецифическая природа данных симптомов подчеркивает важность детального сбора анамнеза с целью выявления факторов риска.

## Диагностика

Несмотря на то, что наличие острой ВИЧ-1-инфекции можно предположить на основании симптоматики и соответствующего анамнеза, необходимо выполнение специальных лабораторно-диагностических исследований. Они базируются на подтверждении признаков репликации ВИЧ-1, которые обнаруживаются раньше, чем появляются антитела к ВИЧ-1. В распоряжении врачей есть различные диагностические тесты, самые чувствительные из них основываются на обнаружении РНК ВИЧ-1 в плазме крови.

В исследовании Necht (2002), которое уже цитировалось выше, было установлено, что все изученные методы обнаружения РНК ВИЧ-1 (метод разветвленной ДНК, ПЦР и GenProbe) имеют чувствительность, равную 100 %, однако в 2-5 % случаев дают ложноположительные результаты. Ложноположительные результаты анализа чаще всего показывают уровень РНК ВИЧ-1 менее 2000 копий/мл, таким образом, они значительно ниже верхнего значения, которое обычно наблюдается на фоне острой ВИЧ-1-инфекции (по опыту собственных исследований средний уровень составляет  $13 \times 10^6$  копий РНК ВИЧ-1/мл, диапазон от 0,25 до  $95,5 \times 10^6$  копий РНК ВИЧ-1/мл). Во всех случаях первичного ложноположительного результата повторное проведение теста на РНК ВИЧ-1 с использованием той же пробы и идентичного метода анализа приводило к получению отрицательного результата. Метод обнаружения антигена p24, напротив, имеет чувствительность только 79 %, специфичность метода составляет 99,5-99,96 %. Диагноз острой ВИЧ-1-инфекции должен быть подтвержден методом выявления антител к ВИЧ-1 (сероконверсия) в течение последующих ближайших недель.

В настоящее время на рынке представлены 4 различных «теста на ВИЧ», имеющих особенно хорошую диагностическую способность для выявления ВИЧ-1-инфекции на ранней стадии. Для правильной интерпретации результатов теста очень важно учитывать особенно высокую чувствительность данных тестов: тесты ИФА 1-ого и 2-ого поколений способны

обнаруживать только антитела типа IgG, поэтому положительный результат будет получен только в том случае, если будет достигнут определенный уровень IgG. Временное окно между моментом инфицирования и положительным результатом анализа составляет 25-35 дней (Branson 2012). Тесты 1-ого поколения в настоящее время используются редко. Тесты ИФА 3-его поколения характеризуются несколько более высокой чувствительностью, поскольку они позволяют обнаруживать антитела IgM, которые образуются в более ранние сроки. Использование подобных тестов позволяет выявить острую инфекцию приблизительно в трех из четырех случаев (Necht 2002). Тесты ИФА 4-ого поколения позволяют выполнить комбинированный анализ, включающий в себя ИФА на наличие антигена p24 и ИФА на наличие антител. Таким образом, можно выявить пациентов, у которых еще не образовались антитела, но уже определяется антиген p24. Вследствие этого временной промежуток между инфицированием и максимально ранними сроками установления диагноза сокращается (15-20 дней) (Branson 2012), однако, если в течение короткого времени антитела и антигены нейтрализуют друг друга, то открывается второе диагностическое окно (Lu 2007).

При острой ВИЧ-1-инфекции часто наблюдается четкое снижение количества клеток CD4, которое позже вновь увеличивается, хотя, чаще всего, не достигает исходного уровня. Количество клеток CD8, напротив, сначала увеличивается, что может привести к уменьшению соотношения CD4/CD8 ниже 1. Подобное краткосрочное снижение можно наблюдать и для абсолютного количества В-клеток. Клинически дифференциальную диагностику острой ВИЧ-инфекции проводят главным образом с инфекционным мононуклеозом. Следует принимать во внимание такие заболевания, как гепатит, грипп, токсоплазмоз, сифилис, а также и побочные эффекты лекарственных препаратов.

Обобщив вышеизложенное, можно сказать, что основной задачей диагностики острой ВИЧ-1-инфекции является проведение дифференциальной диагностики с учетом временного окна, в течение которого острая ВИЧ-инфекция еще не может быть подтверждена, но возможность ее наличия должна рассматриваться. При наличии клинического подозрения необходимо выполнение как минимум одного теста на ВИЧ-1, возможно повторное определение вирусной нагрузки ВИЧ-1, как показано на Рисунке 1.

## **Результаты иммунологических и вирусологических исследований**

На стадии острой ВИЧ-1-инфекции наблюдается исключительно быстрое распространение вируса. За это время на фоне еще не определяемого адаптивного иммунного ответа вирусная нагрузка часто достигает более 100 млн копий РНК ВИЧ-1/мл. Считается, что в этот временной период происходят основные патогенные процессы. Об этом свидетельствуют результаты посева вирусов, выделенных из различных тканей, а также данные о нарушениях функции Т-лимфоцитов CD4+, проявляющихся, прежде всего, в лимфоидных органах и лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта. Во время острой ВИЧ-1-инфекции наблюдается четкое снижение количества клеток CD4+. В некоторых случаях регистрируются показатели, которые делают возможным развитие оппортунистических инфекций уже на данном этапе (Gupta 1993, Vento 1993). Несмотря на то, что по прошествии стадии первичной инфекции количество клеток CD4 вновь повышается, исходное значение данного показателя редко достигается без АРТ. Высокая виремия ВИЧ-1 сохраняется чаще всего лишь в течение короткого времени, это указывает на то, что данный процесс контролируется иммунным ответом и потерей клеток, обеспечивающих вирусную репликацию. В течение последующих недель виремия снижается в логарифмической прогрессии до определенной установочной точки. Значение установочной точки является четким предиктором прогрессирования заболевания на более поздних стадиях (Mellors 1995). В отличие от гепатита В или С, при острой ВИЧ-1-инфекции запускается четко выраженный каскад цитокиновых реакций. Уже через 7 дней это приводит к быстрому повышению уровня

цитокинов, относящихся к системе врожденного иммунного ответа, а в последующем, при повышении вирусной нагрузки, усиливается синтез ряда других цитокинов. Предполагается, что эти цитокины частично служат для контроля инфекции, однако в то же время они в значительной мере способствуют ее иммунопатогенетическим процессам (Stacey 2009). Так было установлено, что в этой фазе происходит активация цитотоксических ЕК-клеток (*естественные киллеры*) и расширение их популяции (Alter 2007). Несмотря на то, что в острой фазе нейтрализующие антитела к ВИЧ обнаруживаются редко, уже выявляются признаки антителозависимого клеточно-опосредованного цитотоксического эффекта (Chung 2011), влияние которого на контроль ВИЧ-инфекции еще не изучено. Кроме того, маркеры, определяемые на поверхности клеток CD4 при острой инфекции, коррелируют с выраженностью нейтрализующего иммунного ответа, который развивается в течение нескольких лет (Mikell 2011). Это говорит о важной роли клеток CD4 в до сих пор слабо изученном адаптивном иммунном ответе на ВИЧ. На репликацию ВИЧ-1 в острой фазе и, следовательно, на раннюю установочную точку могут влиять различные факторы. К ним относится репликационная способность инфицирующего вируса (Troger 2009), а также генетические факторы и индивидуальные различия в степени выраженности иммунного ответа.

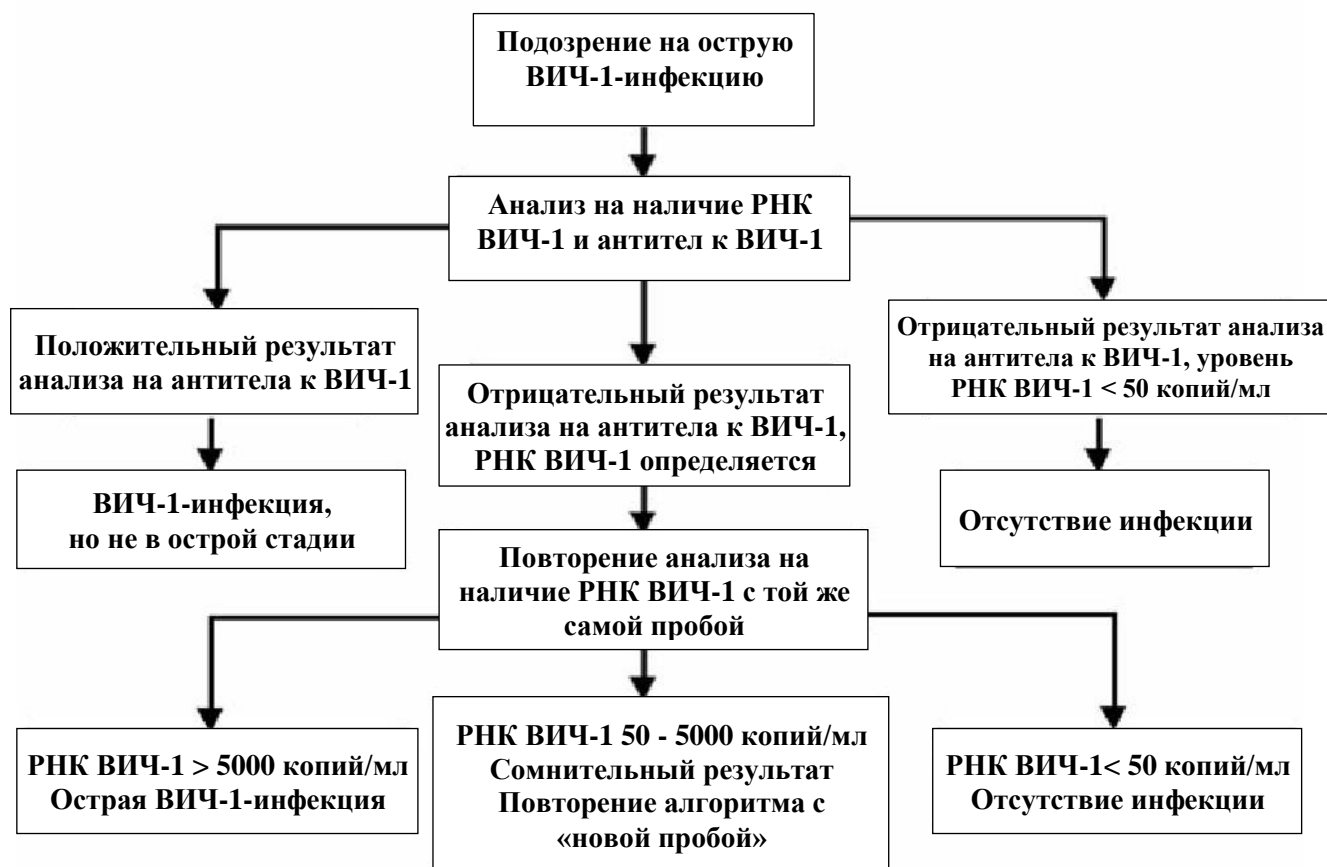


Рисунок 2: Алгоритм обследования при подозрении на острую ВИЧ-1-инфекцию

ВИЧ-1-специфический клеточный иммунный ответ занимает ключевое место в контроле репликации ВИЧ: так первичное снижение вирусной нагрузки тесно связано во времени с появлением ВИЧ-1-специфических Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup> (Coop 1994, Wong 1994). Они могут уничтожать ВИЧ-1-инфицированные клетки напрямую – путем цитолиза, опосредованного взаимодействием с МНС I класса, или непрямым путем – вследствие продукции цитокинов, хемокинов и других растворимых факторов, направленных на ограничение инфекции (Yang 1997). Дополнительным признаком, свидетельствующим о противовирусной активности ВИЧ-1-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) в фазе острой ВИЧ-1-инфекции, является быстрая селекция вирусных видов путем мутаций в эпитопах



ЦТЛ. Эти виды, возникающие под действием селекции, могут определяться в организме человека уже через несколько недель после заражения ВИЧ-1 или ВАО (Price 1997); кроме того, некоторые мутации ЦТЛ оказывают выраженное влияние на репликационную способность возбудителя. При этом, по-видимому, особую роль играют первые Т-лимфоциты CD8+, активировавшиеся при острой ВИЧ-1-инфекции: так у пациентов с выраженным ЦТЛ-опосредованным иммунным ответом на стадии острой ВИЧ-1-инфекции наблюдается значительное снижение ранней установочной точки вирусной нагрузки (Streeck 2009). Напротив, какой-либо связи между распространением или выраженностью Т-клеточного ответа CD8+ и вирусной нагрузкой на стадии хронической ВИЧ-инфекции выявлено не было (Frahm 2004). Интересен тот факт, что в ходе исследования с пептидами было возможным точное установление последовательности аминокислот в вирусах, выделенных от соответствующих пациентов (так называемые аутологичные пептиды ВИЧ-1), что, вероятно, в значительной мере способствует иммунному ответу, обеспечивающему первичный контроль над инфекцией (Goonetilleke 2009). Во многих случаях ранний ЦТЛ-ответ был опосредован аллелями HLA I класса, наличие которых оказывает благоприятное влияние на дальнейшее течение инфекции, к ним относятся, к примеру, такие аллели, как HLA B57 или HLA B27 (Altfeld 2006). Этот иммунодоминантный протективный иммунный ответ направлен против эпитопов, которые не разбросаны по всему геному ВИЧ-1, а находятся в кластерах определенного участка белка p24 gag (Streeck 2007). По-видимому, именно данный участок имеет большое значение для стабильности капсида ВИЧ (Schneidewind 2007). Тот факт, что ранний Т-клеточный ответ, опосредованный CD8-лимфоцитами особенно эффективен в отношении контроля репликации ВИЧ, может быть обусловлен наличием антиген-специфических Т-лимфоцитов CD4+ (Soghoian 2012), которые, тем не менее, являются предпочтительной мишенью для инфицирования ВИЧ (Doeck 2002). По-видимому, массивную потерю CD4-клеток на стадии острой ВИЧ-инфекции следует объяснять не их прямым инфицированием, а непрямыми факторами, которые ведут к так называемой «попутной гибели» CD4-клеток (Matrajt 2014).

Кроме того, ВИЧ-специфический Т-клеточный ответ, опосредованный лимфоцитами CD4+ и развивающийся на стадии острой ВИЧ-инфекции, характеризуется цитотоксическими проявлениями и напрямую действует на вирусную репликацию (Soghoian 2012). О роли данных цитолитических Т-лимфоцитов CD4+ известно мало; возможно, эти клетки контролируют ВИЧ-инфекцию в макрофагах, в то время как Т-лимфоциты CD8+ ингибируют ВИЧ в лимфоцитах CD4+.

Исходя из этого, можно сказать, что Т-лимфоциты CD4+ оказывают влияние на эффективность ВИЧ-специфического Т-клеточного ответа, опосредованного лимфоцитами CD8+ (Lichterfeld 2004). Значение данной вспомогательной функции для эффективного ВИЧ-специфического ответа Т-лимфоцитов CD8+ до сих пор изучено в недостаточной мере. Результаты более новых исследований могут свидетельствовать о том, что ВИЧ-специфическая секреция ИЛ-21 клетками CD4+ может повышать эффективность иммунного ответа, опосредованного клетками CD8+ (Chevalier 2010). Кроме того, результаты исследований, проведенных на модели мышей с LCMV, свидетельствуют о том, что для развития и поддержания долгосрочного иммунного ответа, опосредованного клетками памяти CD8+, обязательно наличие Т-хелперов CD4+ уже в первые часы синтеза новых Т-клеток CD8+ (Janssen 2003, Williams 2006). Однако до сих пор точно не известно, какие именно сигналы Т-лимфоцитов CD4+ обязательны для поддержания ВИЧ-специфического Т-клеточного иммунного ответа, опосредованного лимфоцитами CD8+. Постепенно ослабевающая функциональность и эффективность Т-лимфоцитов CD8+ имеет прямую связь с величиной вирусной нагрузки.

На модели мышей с LCMV также можно было наблюдать, что в процессе развития заболевания Т-лимфоциты CD8+ утрачивают различные важные функции. Сначала исчезает способность продуцировать ИЛ-2, затем способность к пролиферации и цитотоксическая активность. Одновременно наблюдается повышение чувствительности к

FAS-индуцированному апоптозу (Wherry 2004). Эта постепенная потеря функциональной способности может иметь непрямую корреляцию с экспрессией ингибирующих рецепторов, к примеру, рецепторов, отвечающих за программируемую клеточную смерть 1 типа (PD-1) (Day 2006) и экспрессируемых на ВИЧ-специфических Т-лимфоцитах CD8+. Значение идентификации подобных рецепторов является предметом исследований по потенциальным иммунопрепаратам, которые активируют собственную систему организма на борьбу против ВИЧ, к примеру, путем блокады данных рецепторов.

Наряду с иммунным ответом организма, важную роль также играют генетические факторы, они влияют как на восприимчивость и резистентность к ВИЧ-1-инфекции, так и на скорость прогрессирования заболевания. Наиболее значительным из этих факторов является делеция гена, отвечающего за образование важнейших корецепторов, обеспечивающих проникновение ВИЧ-1 в Т-лимфоциты CD4+. К ним относится хемокиновый рецептор CCR5 (см. часть *Общая информация* и раздел «Антагонисты корецепторов» в части *АРТ*).

Наряду с определенными мутациями в генах хемокиновых рецепторов, существует несколько аллелей HLA I класса, наличие которых ассоциировано как со снижением установочной точки вирусной нагрузки, так и с замедлением скорости прогрессирования заболевания. К таким аллелям относятся, к примеру, HLA B27 и B57 (O'Brien 1997, Kaslow 1996). У пациентов, экспрессирующих данные аллели, наблюдается выраженный противовирусный иммунный ответ, опосредованный ЦТЛ, против определенного участка белка p24 gag, что, вероятно, позволяет обеспечить более качественный контроль вирусной репликации, по сравнению с другими пациентами (Altfeld 2006, Streeck 2007). Напротив, у пациентов, экспрессирующих определенную изоформу аллеля HLA B35 (HLA B35рх или HLA B3502/HLA B3503), наблюдается крайне быстрое прогрессирование заболевания. Причина подобных различий до настоящего времени неизвестна. В последующем были получены данные о том, что наличие определенных *киллерных иммуноглобулиноподобных рецепторов* (сокращение: KIR), которые преимущественно экспрессируются на ЕК-клетках и Т-лимфоцитах, в комбинации с группой аллелей HLA-B (Bw4-80I) приводит к значительному замедлению прогрессирования заболевания (Martin 2002, Martin 2007). Все это может указывать на важную роль ЕК-клеток в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции. Установлено, что ЕК-клетки действительно могут распознавать ВИЧ-инфицированные клетки и, таким образом, оказывать решающее влияние на вирусную репликацию (Alter 2007). Так недавно были получены данные о том, что под воздействием иммунного ответа, опосредованного ЕК-клетками, происходит повышение приспособляемости ВИЧ, что обусловлено возникновением локальных мутаций (Alter 2011).

Полученные данные свидетельствуют о том, что генетические факторы организма-хозяина могут оказывать влияние на клинические проявления острой ВИЧ-1-инфекции. Вместе с тем они являются важными характеристиками, определяющими установочную точку вирусной нагрузки на более позднем этапе и скорость прогрессирования заболевания.

## Лечение

Польза антиретровирусной терапии (АРТ) на стадии острой ВИЧ-1-инфекции является спорной. Однако продолжает возрастать количество данных о том, что раннее начало АРТ положительно влияет на общее течение ВИЧ-инфекции. Потенциальные преимущества являются следующими: укорочение и облегчение симптомной фазы заболевания, уменьшение количества инфицированных клеток, поддержание ВИЧ-1-специфического иммунного ответа, возможное долгосрочное снижение установочной точки вирусной нагрузки. В пилотных исследованиях было установлено, что применение АРТ при острой ВИЧ-1-инфекции приводит к повышению ВИЧ-специфического иммунного ответа и обеспечивает долгосрочное подавление репликации вируса.

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что при назначении АРТ на раннем этапе может быть достигнут временный контроль над вирусной репликацией

(Rosenberg 2000, Vogel 2006, Grijnsen 2012) и долгосрочное увеличение количества клеток CD4+ (Hecht 2006, Koegl 2009). Однако в последующем чаще всего вирусная нагрузка вновь возрастает (Markowitz 1999, Kaufmann 2004, Streeck 2006). Тем не менее, пациенты, получавшие лечение в острой фазе инфекции, чаще относились к группе так называемых «контроллеров после лечения» (РТС): длительный последующий контроль заболевания у них достигался чаще, чем у нелеченых пациентов, даже без продолжения АРТ (Hosqueloux 2010). Это не зависело от наличия аллелей HLA I класса, и у пациентов данной категории даже наблюдалось ослабление ВИЧ-специфического Т-клеточного иммунного ответа, опосредованного клетками CD8+ (Saez-Cirion 2013).

Также было установлено, что раннее назначение АРТ снижает способность вируса образовывать резервуары (Ananworanich 2013), при этом сокращается остаточная репликация вируса (Yerly 2000, Ngo-Giang-Huong 2001). Кроме того, уменьшается вирусная изменчивость (Delwart 2002) при сохранении функций системы врожденного иммунного ответа, а также Т- и В-клеточных функций (Oxenius 2000, Alter 2005, Moir 2010). Результаты недавно опубликованного исследования говорят о том, что на фоне применения АРТ в острой фазе происходит изменение CD4-клеточного вирусного резервуара: его фенотип изменяется от «центральной иммунной памяти» до «переходной иммунной памяти» (Ananworanich 2013) – клиническое значение данного феномена до сих пор не установлено.

Несмотря на отсутствие достоверных данных, пациентам следует разъяснить как преимущества, так и недостатки начала АРТ в острой фазе заболевания.

Потенциальные преимущества являются следующими:

- Уменьшение размеров и изменение состава вирусного резервуара
- Шансы на ремиссию в течение двух лет составляют 10-15 % (Saez-Cirion 2013)
- Повышение вероятности эрадикации инфекции в будущем
- Улучшение состояния иммунной системы
- Снижение риска передачи инфекции

Потенциальные недостатки являются следующими:

- Риски, связанные с возможными перерывами в антиретровирусной терапии
- Медикаментозная токсичность и развитие резистентности
- Острый ретровирусный синдром при повторном повышении вирусной нагрузки
- Потенциальная передача ВИЧ-инфекции половому партнеру во время перерывов в терапии

Обобщая все вышеизложенное, можно сказать, что существующие клинические и научные данные свидетельствуют о том, что антиретровирусная терапия на стадии острой ВИЧ-инфекции имеет больше преимуществ, чем недостатков.

#### Список литературы

- Alter G, Teigen N, Davis BT et al. Sequential deregulation of NK cell subset distribution and function starting in acute HIV-1 infection. *Blood* 2005, 106:3366-9.
- 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.
- Alter G, Heckerman D, Schneidewind A, et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure. *Nature* 2011, 476:96-100.
- 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.
- Ananworanich J, Vanderveeten C, Chomche N, et al Early ART Intervention Restricts the Seeding of the HIV Reservoir in Long-lived Central Memory CD4 T Cells. Abstract 47, 20th CROI, Atlanta 2013.
- Ananworanich J, Fletcher JL, Pinyakorn S, A novel acute HIV infection staging system based on 4th generation immunoassay. *Retrovirology*. 2013

## 66 Общая информация

- 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.
- Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: we can't close the window. *J Infect Dis* 2012, 205:521-4
- 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.
- Chung AW, Navis M, Isitman G, et al. Activation of NK Cells by ADCC Responses During Early HIV Infection. *Viral Immunol* 2011, 24:171-5.
- Chevalier MF, Jülg B, Pyo A, et al. HIV-1-specific interleukin-21+ CD4+ T cell responses contribute to durable viral control through the modulation of HIV-specific CD8+ T cell function. *J Virol* 2011, 85:733-41.
- Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985,1:537.
- 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.
- Delwart E, Magierowska M, Rozy M et al. Homogeneous quasispecies in 16 out of 17 individuals during very early HIV-1 primary infection. *AIDS* 2002, 16:189-95.
- DHHS 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.
- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17:1871-9.
- Frahm N, Korber BT, Adams CM, et al. Consistent cytotoxic-T-lymphocyte targeting of immunodominant regions in human immunodeficiency virus across multiple ethnicities. *J Virol* 2004, 78:2187-2200.
- 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.
- Gray C, Mlotshwa M, Riou C, et al. Human immunodeficiency virus-specific gamma interferon enzyme-linked immunospot assay responses targeting specific regions of the proteome during primary subtype c infection are poor predictors of the course of viremia and set point. *J Virol* 2009, 83:470-478.
- Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. *N Engl J Med* 1993,328:288-289.
- Grijnsen ML, Steingrover R, Wit FW et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med* 2012, 9:e1001196.
- 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.
- Hecht FM, Wang L, Collier A, et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Inf Dis* 2006, 194:725-33.
- Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS* 2010, 24:1598-601.
- 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.
- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine* 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, Lichtenfeld M, Altfield M, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *Plos Med* 2004, 1:e36.
- Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 1993,7:51-57.
- Koegl C, Wolf E, Ac-DAG Study Group et al. Treatment during primary HIV infection does not lower viral set point but improves CD4 lymphocytes in an observational cohort. *Eur J Med Res*. 2009 Jul 22;14(7):277-83.
- 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.
- Lichtenfeld 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, Vesanen 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.
- Martin MP, Qi Y, Gao X, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat Genet* 2007, 39:733-740.
- McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:11-23.
- Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet* 2002, 31:429-434.
- Matrajt L, Younan PM, Kiem HP et al. The majority of CD4+ T-cell depletion during acute SHIV89.6P infection occurs in uninfected cells. *J Virol*. 2014

- 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.
- Mikell I, Sather DN, Kalams SA, Altfeld M, Alter G, Stamatatos L. Characteristics of the earliest cross-neutralizing antibody response to HIV-1. *PLoS Pathog* 2011, 7:e1001251.
- Moir S, Buckner CM, Ho J et al. B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy. *Blood* 2010, 116:5571-9.
- Ngo-Giang-Huong N, Deveau C, Da Silva I et al. Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:665-73. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001,7:379-381.
- Oxenius A, Price DA, Easterbrook PJ et al Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97:3382-7.
- 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, Altfeld 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.
- Sáez-Ciriñ A, Bacchus C, Hocqueloux L et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013, 9:e1003211.
- 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, 81:1238212393.
- Stacey AR, Norris PJ, Qin L, 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.
- Streeck H, Jessen J, Alter G, et al. Immunological and virological impact of HAART initiated during acute HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2006, 194:734-739.
- Streeck H, Lichterfeld 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. Soghoian DZ, Jessen H, Flanders M, et al. HIV-Specific Cytolytic CD4 T Cell Responses During Acute HIV Infection Predict Disease Outcome. *Sci Transl Med* 2012, 4:123ra25.
- 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, 5:e1000365.
- Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, et al. Severity and prognosis of acute hiv type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Inf Dis* 1998, 26:323-9.
- 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, Lichterfeld 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.
- Wherry EJ, Ahmed R. Memory CD8 T-cell differentiation during viral infection. *J Virol* 2004, 78:5535-5545. Williams MA, Tyznik AJ, Bevan MJ. IL-2 signals during priming are required for secondary expansion of CD8+ memory T cells. *Nature* 2006, 441:890-3.
- 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. Yerly S, Vora S, Rizzardi P, et al. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS* 2001, 15:2287-92.

# **ЧАСТЬ 2**

**Антиретровирусная терапия (АРТ)**

## 6. ART 2014/2015

### 6.1. История

CHRISTIAN HOFFMANN

Едва ли какая-либо другая область медицины пережила такое же бурное развитие, как антиретровирусная терапия. И едва ли найдется другая область медицины, подверженная таким же быстрым изменениям и краткосрочным тенденциям. Тот, кто следовал им в течение последних 25 лет, пережил периоды контрастных чувств:

Результаты исследования Concorde (Concorde 1994), полученные после бессильных попыток на начальных этапах, появления надежды и первых скромных успехов монотерапии в конце 80-х годов (Volberding 1990, Fischl 1990), повергли пациентов и врачей в многолетнюю депрессию. Препарат AZT, на который в марте 1987 года возлагались большие ожидания, оказался абсолютно неэффективным, как минимум в рамках монотерапии при ее раннем начале. Для разработанных к 1994 году нуклеозидных аналогов DDC, DDI и D4T также не было получено положительных результатов. В связи с дефицитом возможностей лечения в течение нескольких лет обсуждались вопросы о том, необходимо ли назначать аналоги нуклеозидов, когда их назначать и в каких дозах. Один из вопросов звучит так: «Нужно ли ставить ночью будильник, чтобы принять пятую дозу AZT?».

Многие пациенты, инфицированные в 80-х годах, начали умирать. Сооружались хосписы, создавались службы помощи при СПИДе и амбулаторного обслуживания, где пациентов готовили к развитию СПИДа и смерти. Разумеется, имелись определенные успехи в лечении СПИДа: ко-тримоксазол, пентамидин, ганцикловир, фоскарнет и флуконазол спасали жизнь некоторым пациентам, хотя бы на короткий срок, однако общая картина оставалась бесперспективной. О печальном, почти депрессивном настроении на Всемирной Берлинской Конференции по СПИДу, которая состоялась в июне 1993 года, некоторые ее участники вспоминают и сегодня. С 1989 по 1994 год прогресс был крайне незначительным.

Получение результатов европейско-австралийского исследования DELTA (Delta 1996) и американского исследования ACTG 175 (Hammer 1996) в сентябре 1995 года стало поводом к ним прислушаться. Установлено, что два нуклеозидных аналога были более эффективны, чем один. Различия в отношении клинических конечных точек, включавших развитие СПИДа и смерть, носили статистически значимый характер. В обоих исследованиях также было установлено, что эффект зависит от схемы приема: он повышался при одновременном приеме двух нуклеозидных аналогов, по сравнению с их последовательным приемом.

Конечно, это еще не было прогрессом, но уже в течение ближайших нескольких месяцев начались первые исследования по применению ингибиторов протеазы (ИП), нового класса лекарственных веществ. ИП были разработаны с учетом знаний о молекулярной структуре ВИЧ и вирусной протеазы, однако клиническое значение данных препаратов оставалось неясным. Предварительные данные, смешанные со слухами, обошли весь мир. Пациенты и врачи ждали результатов с нетерпением. Осенью 1995 года началась гонка между фирмами Эбботт, Роше и MSD. Исследования по внедрению на рынок таких препаратов, как ритонавир, саквинавир и индинавир осуществлялись с большими затратами. Руководители исследований неделями «жили» в медицинских центрах, каждый вечер исследователи должны были передавать руководству тысячи заполненных анкет. Все эти усилия привели к тому, что с декабря 1995 года по март 1996 года все три ИП ускоренными темпами были одобрены к применению в рамках лечения ВИЧ-инфекции.

Однако многие врачи (в том числе и автор) не совсем понимали, что на самом деле происходило в эти месяцы. Несмотря на то, что частота СПИДа, наблюдаемая в ряде медицинских центров, с 1992 по 1996 уменьшилась вдвое (Brodts 1997), повсеместно от СПИДа продолжало умирать большое количество пациентов. Оставались сомнения. Слишком часто чудесные методы лечения становились поводом для преждевременных и

## 70 Антиретровирусная терапия (АРТ)

неоправданных надежд. Состоявшаяся в январе 1996 года 5-дневная Мюнхенская Конференция была посвящена совсем другим вопросам: паллиативная медицина, обезболивающая терапия, одной из тем даже была эвтаназия. «Новые концепции» больше не обсуждались повсюду, и максимальным положительным чувством было чувство сдержанного оптимизма. Никто больше не решался говорить о научном прорыве.

В феврале 1996 года на 3-ей Конференции по ретровирусным и оппортунистическим инфекциям (CROI), состоявшейся в Вашингтоне, многих заставило затаить дыхание выступление Bill Cameron, в котором были представлены первые данные исследования АВТ-247. Аудитория замерла. Потрясенные слушатели узнали, что простое добавление ритонавира к лечению приводило к снижению смертности от СПИДа с 38 % до 22 % (Cameron 1998). Это были самые сенсационные цифры из всех, опубликованных ранее!

Всемирная конференция по СПИДу, состоявшаяся в Ванкувере в июне 1996 года, стала торжеством, посвященным обсуждению полного потенциала ИП. Средства массовой информации подробно сообщали о новых «коктейлях против СПИДа». Начал распространяться необычайно ненаучный термин и даже немного глуповатый термин «высокоактивная антиретровирусная терапия» (ВААРТ). Между тем, David Ho, ставший «Человеком года» по версии журнала «Time» в 1996 году, провел новаторские исследования, результаты которых позволили объяснить динамику ВИЧ-инфекции, которая ранее понималась неправильно (Ho 1995, Perelson 1996). Уже годом ранее Ho провозгласил лозунг «бить ВИЧ сильнее и раньше!», и почти все врачи его поддержали. После получения данных о высокоактивном вирусном метаболизме и фактическом отсутствии «латентной фазы» никто уже не представлял жизни без антиретровирусной терапии. Практически каждый пациент начал получать лечение в медицинском центре. В течение 3 лет, с 1994 по 1997 год, доля нелеченых пациентов в Европе снизилась с 37 до 9 %, в то время как доля пациентов, получающих «ВААРТ», увеличилась с 2 до 64 % (Kirk 1998).

Теперь все выглядело хорошо. В начале 1997 года газета SPIEGEL вышла с заголовком «Победа над эпидемией?». В июне 1996 года был зарегистрирован новый препарат невирапин, ставший первым представителем 3-его класса препаратов – нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Теперь появился выбор. Следует отметить, что большинство пациентов хорошо переносили таблетки. Надо принимать 20 или 30 таблеток в сутки? Нет проблем. Если помогает. И как помогает! Число случаев СПИДа сократилось. В течение 4 лет, с 1994 по 1998 год, заболеваемость СПИДом в Европе снизилась с 30,7 до 2,5 случаев/100 пациенто-лет, т.е. менее чем до 10% от первоначального показателя. Некоторые опасные оппортунистические инфекции (ОИ) стали редкими (Mocroft 2000). Офтальмологам, занимающимся заболеваниями глаз при ВИЧ-инфекции, пришлось переквалифицироваться. За несколько месяцев до этого плановые исследования по ОИ были приостановлены в связи с отсутствием пациентов. Хосписы, ранее обеспеченные пожертвованиями, были вынуждены закрываться или сменить сферу деятельности. Давно потерявшие надежду пациенты отдыхали, выписывались из хосписов, даже начинали снова работать. Центры ухода за больными закрывались, отделения лечения СПИДа заполнялись другими больными.

Конечно, в начале 1997 года некоторые пациенты начали предъявлять жалобы на увеличение объема живота. Однако разве это не хороший признак после долгих лет истощения пациентов, чей вес едва ли поддерживался парентеральным питанием? Тем более, при снижении виремии у пациентов снижалась потребность в энергии. При этом уменьшалась выраженность депрессии, поэтому в конечном итоге они начинали больше есть. Так думали наивные люди. Максимальную обеспокоенность вызывало то, что лица пациентов оставались необычно худыми, кроме того, все больше пациентов выражали недовольство необходимостью приема большого количества таблеток. В июне 1997 года FDA опубликовало предупреждение, касающееся развития сахарного диабета на фоне приема ИП. Позже, на CROI, состоявшейся в Чикаго в феврале 1998 года, врачи убедились в том, что данные лекарственные препараты действуют не так селективно, как хотелось бы верить.



Появлялись плакат за плакатом, где были изображены пациенты с «бычьими горбами», тонкими ногами и худыми лицами. Так родилось новое понятие, которое теперь должно было сопровождать антиретровирусную терапию – липодистрофия. Также для АРТ сохраняла актуальность старая медицинская мудрость: ни один медикамент не действует без побочных эффектов. Неясными оставались только причины, которые обсуждаются и сегодня.

Тем не менее, с учетом постоянно расширяющегося спектра антиретровирусных препаратов проблема липодистрофии уже не стоит так остро.

Распространяющаяся изначально надежда на возможную эрадикацию (полное излечение) ВИЧ-инфекции также потерпела поражение. Математические модели, созданные еще в 1997 году, свидетельствовали о том, что для этого необходим период подавления репликации вируса, составляющий не более 3 лет. Предполагалось, что по прошествии этого времени все инфицированные клетки должны погибнуть. С тех пор это значение постоянно корректировалось в сторону повышения, согласно новым данным, оно составляет около 60-70 лет (Siliciano 2003). Данные цифры говорят, прежде всего, об одном: ВИЧ-инфекция не будет излечена так быстро, как хотелось бы. Латентные резервуары нельзя будет уничтожить без затруднений. С другой стороны, разговоры об излечении должны быть допустимы, даже если в настоящее время эти идеи кажутся утопическими – у кого нет идей, тот никогда ничего не достигнет.

Тем не менее, сегодня реальностью стало то, что казалось утопическим еще 10 лет назад: ВИЧ-инфекцию можно контролировать на протяжении всей жизни. Это верно даже для носителей резистентных штаммов вируса. В настоящее время диапазон лекарственных препаратов в значительной мере обогащен антагонистами CCR5 и, прежде всего, ингибиторами интегразы. Также наблюдается дальнейшее улучшение фармакокинетических свойств. В настоящее время пациенты стали более требовательными и имеют на это право. Сейчас стало правилом назначение «режима приема одной таблетки один раз в сутки» (STR), но уже говорят о еженедельном введении препаратов или даже «ежемесячной дозе в одном шприце».

Догма о том, что основой каждой схемы терапии должны стать два нуклеозидных аналога, может стать несостоятельной. Многие препараты вскоре исчезнут из терапевтического арсенала. Началом был отказ от препаратов ХИВИД®, Агенераза®, Фортоваза® и Вирасепт®. Также плохи дела заслуженных препаратов, таких как AZT, D4T, DDI или индинавир, без которых была бы немыслима терапия ВИЧ-инфекции в 90-е годы. Возникает вопрос: будем ли мы через 3 года нуждаться в лопинавире, ритонавире или эфавирензе так, как нуждаемся сегодня?

Достижение нормальной продолжительности жизни при ВИЧ-инфекции сегодня представляется вполне реалистичным. Тем не менее, если излечение инфекции не наступает, пациент будет получать лечение в течение нескольких десятилетий – это необычно высокая нагрузка на пациента и врача. И на фармацевтическую промышленность. Существующая в настоящее время комфортная ситуация не должна стать поводом для сбавления темпов развития: мы нуждаемся в новых лекарственных препаратах, потому что еще не известно, будут ли сегодняшние препараты так же защищать от болезни через несколько десятилетий. А что происходит с сердцем, почками, костями и другими органами в стареющей популяции пациентов с ВИЧ? Если, как уже было признано, инфекция не будет излечена полностью, необходимо поддерживать нормальную жизнедеятельность человека на протяжении нескольких десятилетий, поэтому выбор препаратов должен расширяться. На то, что с новыми препаратами придется помучиться, указывает неудача антагониста CCR5 под названием Викривирок. Как продемонстрировать преимущества предлагаемого препарата на сегодняшнем этапе? Ведь требования к регистрации препаратов на рынке растут, рынок становится теснее. Деятельность фармацевтических компаний также становится более спокойной или концентрируется на разработке препаратов против гепатита С. Времена «золотоискателей», когда каждый препарат для лечения ВИЧ-инфекции за пару лет

## 72 Антиретровирусная терапия (АРТ)

перемещался из лаборатории на рынок, в любом случае прошли, в настоящее время конвейер более пуст, чем пару лет назад. Нужны новые стратегии.

Также остается открытым вопрос о том, когда следует начинать лечение. Вместо лозунга, предложенного David Ho Mitte в 90-х годах («Бить ВИЧ раньше и сильнее!»), уже давно звучит: «Бить как можно сильнее, но только при необходимости» (Harrington 2000). Это звучит благоразумно. Только вот в чем вопрос: Когда собственно это необходимо? Когда уровень клеток CD4 падает ниже 350/мкл или еще раньше, как часто рекомендуется в новых источниках? Что делать с пациентами, имеющими острую ВИЧ-инфекцию? Мы надеемся, что ответы на все эти стратегические вопросы дадут, наконец, крупные исследования ближайших лет, к примеру, исследование START. А до этого необходимо руководствоваться интуицией.

Условием хорошей работы врачей, осуществляющих лечение ВИЧ-инфекции, является открытость для всего нового. Тот, кто не будет постоянно расширять свои знания, очень быстро начнет делать ошибки в лечении пациентов. Тот, кто ориентируется исключительно на принципы доказательной медицины, быстро отстает от жизни. ВИЧ-медицина является динамичной сферой. Клинические рекомендации часто устаревают уже в момент своего появления, а фундаментальные правила отсутствуют. Однако тот, кто путает понятия терапевтической свободы и произвола тоже недалеко уйдет. Индивидуальная терапия – это не любая терапия. И следует подчеркнуть, что плохая комплаентность пациента – это всегда проблема, в том числе и проблема врача. Кроме того, каждый пациент имеет право знать, почему ему назначено или не назначено то или иное лечение.

ВИЧ остается опасным и коварным противником. Бороться с ним врачам и больным необходимо сообща. О том, как это можно сделать, рассказано далее.

### Список литературы

- 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.
- Brodt 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.

## 6.2 Классы лекарственных средств, обзорная информация об отдельных препаратах

CHRISTIAN HOFFMANN

### Предварительная информация

В настоящее время (июль 2014 года) зарегистрировано более 30 препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. Они относятся в общей сложности к 5 классам активных веществ:

1. Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)
3. Ингибиторы протеазы (ИП)
4. Ингибиторы проникновения (антагонисты корцепторов и ингибиторы слияния)
5. Ингибиторы интегразы.

Кроме того, еще существуют различные комбинированные препараты и фармакоэнхансеры (усилители эффекта). Поскольку НИОТ и ННИОТ действуют на один и тот же фермент, называемый обратной транскриптазой, все препараты имеют 4 точки приложения, соответствующие известным в настоящее время слабым местам репликационного цикла ВИЧ (Рисунок 1): момент входа ВИЧ в клетку-мишень (теоретически эту фазу можно разделить еще на три этапа) и три фермента (обратная транскриптаза, интегразы и протеаза).

В данной главе после информации о классах лекарственных средств представлены данные об отдельных лекарственных препаратах с обсуждением специфических преимуществ и проблем. Для обсуждения общепринятых схем первичной терапии рекомендуем обратиться к главе «С какой схемы АРТ следует начинать?». Последующие главы посвящены коррекции схемы АРТ и перерывам в терапии. Стратегии резервной терапии и новые экспериментальные лекарственные средства обсуждаются в отдельных главах. Еще одна глава посвящена возможности излечения ВИЧ-инфекции. Далее представлена таблица, в которой содержится обзорная информация о зарегистрированных сегодня препаратах.

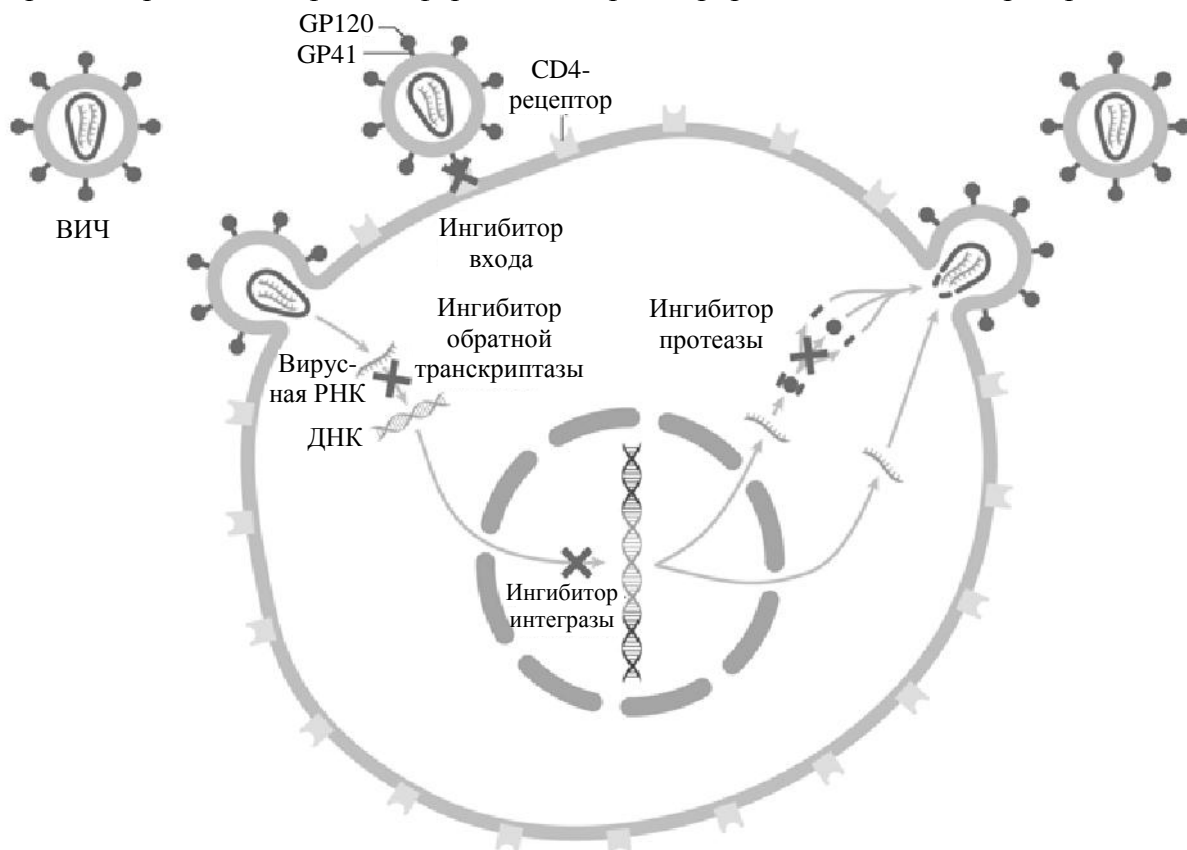


Рисунок 2.1: Четыре точки приложения действия антиретровирусных препаратов в рамках репликационного цикла ВИЧ: момент входа вируса, обратная транскриптаза, интегразы и протеаза.

## 74 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Таблица 2.1: Антиретровирусные препараты, обзорная информация

Торговое название	Сокращение	Лекарственное вещество	Оригинальная компания-производитель	Характеристика
<b>Нуклеоз(т)идные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</b>				
Эмтрива®	FTC	Эмтрицитабин	Gilead Sciences	
Эпивир®	3TC	Ламивудин	ViiV Healthcare	Генерик
Ретровир®	AZT	Зидовудин	ViiV Healthcare	Генерик
Видекс®	DDI	Диданозин	Bristol-Myers Squibb	Генерик?
Виреад®	TDF	Тенофовир	Gilead Sciences	
Зерит®	D4T	Ставудин	Bristol-Myers Squibb	
Зиаген®	ABC	Абакавир	ViiV Healthcare	
<b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</b>				
Эдурант®	RPV	Рилпивирин	Janssen-Cilag	
Интеленс®	ETV	Этравирин	Janssen-Cilag	
Рескриптор®	DLV	Делавирдин	ViiV Healthcare	Импорт
Сустива® (Стокрин®)	EFV	Эфавиренз	BMS/MSD	Генерик
Вирамун®	NVP	Невирапин	Boehringer	Генерик
<b>Ингибиторы протеазы (ИП)</b>				
Аптивус®	TPV	Типранавир	Boehringer	
Криксиван®	IDV	Индинавир	MSD	
Инвираза®	SQV	Саквинавир	Roche	
Калетра®	LPV	Лопинавир/ Ритонавир	AbbVie	
Презиста®	DRV	Дарунавир	Janssen-Cilag	
Реатаз®	ATV	Атазанавир	Bristol-Myers Squibb	
Телзир® (Лексива®)	FPV	Фосампренавир	ViiV Healthcare	
Вирасепт®	NFV	Нелфинавир	ViiV Healthcare	Импорт
<b>Ингибиторы проникновения</b>				
Целзентри®	MVC	Маравирик	Pfizer	
Фузеон®	T-20	Энфувиртид	Roche	
<b>Ингибиторы интегразы</b>				
Исентресс®	RAL	Ралтегравир	MSD	
Тивикей®	DTG	Долутегравир	ViiV Healthcare	
Витекта®	EVG	Элвитегравир	Gilead Sciences	
<b>Комбинированные препараты</b>				
Атрипла®	ATP	TDF+FTC+EFV	Gilead+BMS+MSD	
Комбивир®	CBV	AZT+3TC	ViiV Healthcare	Генерик
Эвиплера® (Комплера®)		TDF+FTC+RPV	Gilead (+Janssen)	
Кивекса® (Эпзиком®)	KVX	ABC+3TC	ViiV Healthcare	
Стрибилд®	STB	TDF+FTC+EVG+ COBI*	Gilead Sciences	
Триумек®		DTG+ABC+3TC	ViiV Healthcare	Осенью 2014 года
Тризивир®	TZV	AZT+ABC+3TC	ViiV Healthcare	
Трувада®	TVD	TDF+FTC	Gilead Sciences	

Торговые названия, не используемые в Германии, указаны в скобках. \*Кобицистат (COBI) применяется в качестве фармакоэнхансера в комбинации с атазанавиром и дарунавиром с 2004 года.

### Торговые названия

При предоставлении торгового названия американское FDA и европейское EMEA, к сожалению, придерживаются различных мнений. Следствием этого является то, что

торговые названия одного и того же препарата в различных странах иногда отличаются. Кроме того, права производителя не во всем мире признаются полностью. Так препарат Эфавиренз, относящийся к классу ННИОТ, выпускается в Германии (компания BMS) под торговым названием Сустива®, однако в Австрии компания MSD выпускает его под названием Стокрин®. Комбинация AZT и ЗТС больше не представлена в Германии только как Комбивир®, теперь она реализуется и под другими названиями, это же относится к препарату ламивудин/зидовудин (ГЕКСАЛ®). Ситуация станет еще более запутанной, если в ближайшем будущем на рынке будут появляться новые генерические препараты. Следует отметить, что патентные права на такие препараты, как эфавиренз, невирапин или AZT/ЗТС, уже истекли или истекают в ближайшее время, а в ближайшие годы будут истекать патентные права других препаратов.

### **Ограничения по показаниям к назначению**

Следует обратить внимание на различные группы показаний к назначению антиретровирусных препаратов. К примеру, некоторые препараты категорически недопустимы для первичной терапии. Сюда относятся оба ингибитора проникновения, ИП типранавир и ННИОТ этравирин, а также комбинированный препарат Атрипла®. ННИОТ рилпивирин не предназначен для назначения пациентам с высокой вирусемией. Для назначения абакавира или маравирока обязательно выполнение дополнительных анализов (HLA-тест и тест на оценку тропизма соответственно). Для детей и беременных женщин существуют дополнительные ограничения (см. соответствующую главу). Следует обращать внимание на многочисленные указания по коррекции дозировки с учетом лекарственных взаимодействий, а также нарушения функции почек. Дополнительную информацию можно найти в части *Лекарственные препараты* в конце данной книги. Ввиду ощутимых расходов на медицину ВИЧ-инфекции, врачи проконсультированы о необходимости придерживаться специальных показаний к назначению определенных препаратов. На фоне широкого выбора препаратов это чаще всего возможно, но не всегда. В каждом случае применения препарата вне установленных показаний необходимо обосновать причину этого. Она должна быть подробно описана в документации, чтобы последующие требования больничных страховых компаний не препятствовали данной тактике лечения. При назначении генерических препаратов со стороны страховых компаний также возникнут вопросы.

### **Стоимость**

Антиретровирусные препараты имеют высокую стоимость, однако она различается уже в пределах одного класса препаратов. Так ИП типранавир в 4 раза дороже, чем индинавир, НИОТ тенофовир в два раза дороже, чем DDI. Даже между препаратами первичной терапии, рекомендованными в руководствах, имеются значительные различия: ИП почти в два раза дороже, чем ННИОТ. Ежегодная стоимость терапии препаратами Кивекса® + Сустива® более чем на 7000 евро ниже, чем стоимость терапии препаратами Трувада® + Презиста® или Трувада® + Исентресс®. Ежегодная совокупная стоимость терапии при носительстве мультирезистентных штаммов иногда достигает 40 000 евро и более. Даже когда финансовые издержки (еще) не должны оказывать влияние на принятие решения о терапии, в условиях сравнительно небольшого рынка препаратов в Германии важно, чтобы врач имел представление о стоимости препаратов. При этом политика в области ценообразования является крайне прозрачной. Некоторые напрямую конкурирующие препараты стоят одинаково почти до цента, а другие лекарственные средства того же класса, напротив, отличаются от них по стоимости в несколько раз. И это нельзя обосновывать только расходами на разработку препарата. И почему стоимость маравирока одинакова в различных дозах (150 мг и 300 мг), а стоимость терапии препаратом Видекс® в дозе 250 мг на 850 евро в год больше (!), чем терапии препаратом Видекс® в дозе 400 мг? То же относится и к комбинированным препаратам: есть препараты более дешевые (Атрипла®) или несколько

## 76 Антиретровирусная терапия (АРТ)

более дорогие (Тризивир®), чем отдельные активные вещества. Без вопросов: АРТ стоит дорого. На рынке происходит борьба, создаются монополии.

При обсуждении стоимости препаратов нельзя забывать о двух аспектах: во-первых, чрезмерные расходы на разработку новых препаратов, которые порой оцениваются в миллиард долларов и выше (эта информация не может подлежать точной оценке, пока она не станет прозрачной). Ни один лекарственный препарат не был бы разработан без перспективы на победу. Тем не менее, большинство лекарственных средств не попадут на рынок никогда. И вряд ли сыграет роль даже то, что затраты компании Roche на разработку препарата на основе уже зарегистрированного лекарственного вещества (к примеру, Т-20) составили 600 млн долларов. Однако едва ли есть терапия, более эффективная, чем антиретровирусная. Согласно оценке, проведенной в США, затраты на один выигранный год QUALY (год жизни с поправкой на ее качество) составят от 13 000 до 23 000 долларов (Freedberg 2001). Это сравнительно дешево. Затраты на АРТ могут быть компенсированы снижением расходов на лечение проявлений СПИДа, работу больниц и центров сестринского ухода. Так общая ежегодная стоимость лечения каждого пациента Ганноверской когорты в 1997-2001 годах снизилась с 35865 до 24482 евро (Stoll 2002). При этом пациенты остаются трудоспособными, поэтому снижаются даже экономические потери на уровне государства (Sendi 1999).

Тем не менее, акцент на том факте, что АРТ стоит дорого, сохраняется. Поэтому от пациентов требуется расходовать упаковки резервных препаратов только с целью снижения количества принимаемых таблеток или изменения долгосрочной токсичности. Пациенты, оплачивающие свое лечение самостоятельно, заметят это в любом случае. Однако внимание пациентов, получающих лечение по медицинской страховке, также следует обращать на стоимость принимаемых ими лекарств – не для того, чтобы вызвать чувство вины или взвалить на пациента мысли о проблемах системы здравоохранения, а для того, чтобы сформировать у него понятие о значении данной терапии. Таблетка препарата Стрибилд® стоит почти 60 евро – это то, что пациенту вполне допустимо знать.

Рецепты на препараты должны выписываться на момент начала терапии, а в последующем – ежемесячно, для получения каждой новой упаковки. Только необходимо избегать такой ситуации, когда при непереносимости или недостаточной эффективности пациент остается на тех же препаратах. Переход к тактике получения препаратов на 3 месяца, предложенной многими компаниями, допустим только при хорошей переносимости АРТ и стойком эффекте. Не допускается выписка препаратов в количествах, соответствующих продолжительности терапии более трех месяцев.

Вероятно, в будущем необходимость постоянного информирования о стоимости АРТ будет иметь еще большее значение. Как уже было сказано, сроки патентных прав на некоторые НИОТ и ННИОТ уже истекли. Пока что это касается более старых и не очень часто применяемых препаратов, но в ближайшие годы будут истекать патентные права на другие препараты. При этом станет возможной значительная экономия средств (20-30 %) (Stoll 2011). Сохраняет напряжение вопрос о том, какое влияние будут оказывать крайне различная структура цен, оценка полезного эффекта Объединенной федеральной комиссией (GBA) и потенциальное давление больничных страховых компаний на выписывание лекарственных препаратов врачами. Давление фактора стоимости препаратов также может означать увеличение количества таблеток, получаемых некоторыми пациентами (если монопрепараты будут стоить дешевле, чем комбинированные препараты), о чем свидетельствует опыт Дании (Engsig 2014).

## Нуклеозидные аналоги (НИОТ)

### Механизм действия

Нуклеозидные аналоги («нуклеозиды») также называют нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ). Мишенью их действия является такой фермент ВИЧ, как обратная транскриптаза. Данные препараты являются альтернативным субстратом для синтеза и выступают в качестве «ложного строительного материала», конкурируя с физиологическими нуклеозидами, от которых они отличаются незначительными модификациями молекулы простого сахара. Встраивание нуклеозидных аналогов индуцирует распад цепи ДНК, поскольку при этом не могут образовываться стойкие фосфодиэстеразные связи, обеспечивающие двойную стабилизацию молекулы. Нуклеозидные аналоги относятся к «про-препаратам», которые поступают в клетку в неизменном виде и приобретают активность только путем внутриклеточного фосфорилирования, при котором молекула поэтапно приобретает три фосфатные группы. Активность проявляют только трехфосфорные производные нуклеозидных аналогов.

Нуклеозидные аналоги стали первыми препаратами для лечения ВИЧ-инфекции. Опыт их применения является наиболее длительным: AZT был зарегистрирован уже в 1987 году. Препараты данного класса просты в применении, в большинстве случаев достаточно приема 1 р/сутки. На начальных этапах лечения они характеризуются хорошей переносимостью. Однако в первые недели лечения часто возникают такие жалобы, как утомляемость, головные боли и желудочно-кишечные проблемы, которые в значительной мере варьируют от легкого чувства тяжести в животе до тошноты, рвоты и диареи. Желудочно-кишечные жалобы лечатся симптоматически (см. главу *Лечение побочных эффектов*).

Нуклеозидные аналоги могут вызывать широкий спектр долгосрочных побочных эффектов, таких как миелотоксичность, лактацидоз, полинейропатия, иногда – панкреатит. Кроме того, прием нуклеозидных аналогов часто вызывает развитие метаболических нарушений и особенно липоатрофии (Galli 2002, Mallal 2002). Многие из указанных эффектов можно объяснить митохондриальной токсичностью, которая была впервые описана в 1999 году (Brinkman 1999). Митохондрии также нуждаются в нуклеозидах. При встраивании ложных нуклеозидов в этих важных клеточных органеллах также нарушается метаболизм, что приводит к дегенерации митохондрий. Выраженность митохондриальной токсичности может быть различной. Такие лекарственные средства, как D4Т или DDI, обладающие более высоким токсическим потенциалом, чем ABC или 3ТС, сегодня больше не играют роли в терапии ВИЧ-инфекции, а DDC полностью перестал применяться. Однако, возможно, роль здесь играет еще и другой механизм: недавно было установлено, что все НИОТ ингибируют теломеразу *in vitro*, особенно это относилось к тенофовиру, однако для ННИОТ это не было характерно (Hukezali 2012, Leeansyah 2013). Теломераза – это обратная транскриптаза, которая восстанавливает теломеры. Теломеры, кроме всего прочего, состоят из повторяющихся участков ДНК и белков, синтезирующихся в концевых участках хромосом, при каждом делении клетки теломеры укорачиваются (процесс старения клетки). Таким образом, этот механизм действия НИОТ потенциально мог бы благоприятствовать преждевременному старению клеток.

Нуклеозидные аналоги выводятся преимущественно почками и не взаимодействуют с препаратами, метаболизирующимися системой ферментов печени. В связи с этим потенциал лекарственного взаимодействия является низким. Однако, к примеру, рибавирин может замедлять процесс внутриклеточного фосфорилирования AZT или D4Т (Piscitelli 2001). У пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы.

AZT и D4Т относятся к тимидиновым аналогам, FTC и 3ТС – к цитидиновым аналогам. Таким образом, прием комбинаций AZT + D4Т или FTC + 3ТС не имеет смысла, поскольку оба компонента конкурируют с одним и тем же нуклеозидом (Havlir 2002). DDI – это аналог инозина, который превращается в дидезоксиаденозин, абакавир является аналогом

## 78 Антиретровирусная терапия (АРТ)

гуанозина. Для различных нуклеозидных аналогов характерна относительно сильная перекрестная резистентность (см. также главу, посвященную резистентности).

### Отдельные препараты

**Абакавир (Зиаген®)** – это аналог гуанозина, который при применении в рамках монотерапии снижает вирусную нагрузку приблизительно на 1,4 lg через 4 недели приема (Harrigan 2000). Внутри клетки абакавир фосфорилируется с образованием карбовиртрифосфата, который имеет длительный период полувыведения (Harris 2002). В октябре 2004 года после крупных исследований (Moyle 2005, Sosa 2005) абакавир был разрешен для ежедневного приема 1 р/сутки.

В комбинации с 3ТС эффект данного препарата сравним с эффектом других НИОТ, к примеру, AZT (DeJesus 2004) или D4Т (Podzamczek 2006). Однако в комбинации с AZT+3ТС (к примеру, Тризивир®, см. раздел *Трехкомпонентная нуклеозидная терапия*) абакавир был менее эффективен, чем эфавиренз (Gulick 2004) или индинавир (Staszewski 2001). Абакавир также применяется для упрощения схемы АРТ. В рандомизированных исследованиях была установлена относительная безопасность замены успешной терапии на основе ИП или ННИОТ на абакавир + 2 НИОТ (Clumeck 2001, Katlama 2003, Martinez 2003, Bonjoch 2005). Разумеется, данная тактика не лишена риска: прежде всего, на начальном этапе лечения возможная вирусологическая неудача (Opravil 2002, Martinez 2003, Vornmenell 2011). Особую осторожность следует соблюдать при применении комбинации TDF+3ТС, которая приводит к быстрому развитию резистентности (см. раздел *Трехкомпонентная нуклеозидная терапия*).

В отношении митохондриальной токсичности абакавир обладает более благоприятными свойствами, чем некоторые другие лекарственные средства. Риск развития липоатрофии ниже, чем у D4Т (Podzamczek 2006), поэтому после замены D4Т на абакавир наблюдается уменьшение выраженности липоатрофии (Carr 2002, John 2003, Moyle 2003, McComsey 2004). Это обусловлено восстановлением митохондриальной ДНК (Hoу 2004, Martin 2004, McComsey 2005).

В течение длительного периода проблемой применения абакавира являются реакции гиперчувствительности (РГЧ), которые сопровождаются лихорадкой и ухудшением общего самочувствия, данные аллергические реакции встречаются в 4-6 % случаев и при повторном приеме препарата даже могут быть смертельными. Возникновение тяжелых РГЧ было описано даже после приема одной таблетки (De la Rosa 2004) или после паузы в терапии при ранее нормальной переносимости (El-Sahly 2004). Данное состояние характеризуется генетической предрасположенностью. У пациентов, являющихся носителями аллеля HLA B5701, РГЧ возникают с частотой до 80 % случаев (Mallal 2002, Hetherington 2002). В исследовании PREDICT прогностическая ценность тестирования на HLA, которое является обязательным при начале терапии абакавиром, была подтверждена на примере почти 2000 пациентов (Mallal 2008). Клинические случаи РГЧ возникают и при отсутствии носительства данного типа HLA, однако это наблюдается редко.

В 2008 году, после того как проблема РГЧ была, по-видимому, в значительной мере решена, обсуждение возможности терапии абакавиром возобновилось. Результаты когортных исследований свидетельствовали о легком повышении риска инфаркта миокарда, особенно у пациентов, впервые начавших терапию абакавиром (Sabin 2008, SMART 2008). Однако новые метаанализы этого не подтвердили (Cruciani 2011, Ding 2012). Тем не менее, по мнению некоторых экспертов, в связи с повышением сердечно-сосудистого риска необходимо рассматривать возможность назначения альтернативных препаратов (Behrens 2010, Sabin 2014). Сегодня абакавир применяется практически только в рамках терапии комбинированным препаратом Кивекса® (см. ниже). В конце 2014 года ожидается выход на рынок препарата Триумек®, который является комбинацией абакавира, 3ТС и долутегравира. Монопрепараты Зиаген® или Тризивир® (см. также ниже) вряд ли играют роль в современной терапии.



**AZT (Зидовудин, Ретровир®)** был получен в 1987 году и стал первым антиретровирусным препаратом на рынке. Результаты первого исследования по монотерапии AZT свидетельствовали об увеличении продолжительности жизни, как минимум у пациентов с четко выраженной иммуносупрессией (Fischl 1987). В двух последующих ранних исследованиях с крайне большой выборкой ACTG 016 и 019, напротив, были получены данные об отсутствии значительного увеличения продолжительности жизни у пациентов с бессимптомным течением. Однако в обоих случаях наблюдалось значительное снижение риска прогрессирования заболевания (Fischl 1990, Volberding 1990). Уже тогда было установлено, что успех монотерапии AZT является краткосрочным. Результаты исследования Concorde даже временно дискредитировали AZT: они свидетельствовали об отсутствии долгосрочных преимуществ терапии данным препаратом. Кроме того, повышение дозы сопровождалось выраженной миелотоксичностью (Fischl 1990), которую, однако, не следует недооценивать и сегодня, даже при приеме препарата в стандартных дозах 500-600 мг/сутки (необходим контроль анализов крови!). При длительном приеме данного препарата почти всегда увеличивается MCV, это даже считается своеобразным контрольным признаком комплаентности. Тем не менее, в комбинации с другими лекарственными препаратами AZT очень эффективен, в частности, терапия в комбинации с ЗТС сделала AZT одним из наиболее часто используемых препаратов для лечения ВИЧ-инфекции в 90-е годы. AZT изучался в большом количестве клинических исследований и имеет максимально длительный опыт применения, по сравнению с остальными лекарственными средствами (более 20 лет!).

Однако в последние годы AZT все чаще попадал под давление, в частности, в исследовании 934 было установлено, что он однозначно уступает тенофовиру. В данном крупном рандомизированном исследовании АРТ-наивные пациенты получали терапию, включающую эфавиренз в сочетании с AZT+ЗТС или TDF+FTC. Прежде всего, в группе AZT наблюдалось значительное повышение частоты анемий, в 5,5 % случаев они послужили причиной отмены терапии (Gallant 2006). После 144 недель лечения количество пациентов, достигших вирусной нагрузки ниже 400 копий/мл в группе AZT было ниже (58 и 71 % соответственно), что было обусловлено, прежде всего, тем, что побочные эффекты, наблюдавшиеся в группе AZT, чаще приводили к прекращению терапии (11 и 5 % соответственно). Наряду с миелотоксическим эффектом, пациенты наиболее часто предъявляли жалобы на желудочно-кишечные нарушения (к примеру, на тошноту), которые возникали чаще всего на первых неделях лечения. Кроме того, на фоне терапии AZT в исследовании 934 наблюдалось значительное уменьшение содержания жировой ткани в конечностях (Arribas 2008). В ряде исследований, проведенных в последние годы, было установлено, что замена AZT на другие препараты сопровождается уменьшением выраженности липоатрофии (см. главу 6.7.).

В настоящее время упоминание об AZT, как препарате 2-3-ей линии терапии, проскальзывает в ряде руководств, однако он больше не рекомендуется для назначения в рамках 1-ой линии терапии. Дополнительным недостатком является то, что данный препарат нужно принимать 2р/сутки, что делает его непригодным в современных условиях преимущественного применения схем комбинированной терапии, предусматривающих прием препаратов 1 раз/сутки. Таким образом, применение AZT сегодня остается следствием определенного стечения факторов резистентности: так при наличии мутации K65R, обуславливающей резистентность к тенофовиру, может наблюдаться сверхчувствительность вируса к AZT. Кроме того, AZT еще играет роль в профилактической терапии. Дополнительными преимуществами являются отсутствие нейротоксичности и хорошее проникновение в ликвор.

**DDC (Зальцитабин, ХИВИД®)** был получен в 1992 году и стал 3-им препаратом класса НИОТ. Слабая эффективность, фармакокинетические сложности и побочные эффекты привели к тому, что в июне 2006 года DDC был изъят с рынка – это было новшеством для ВИЧ-медицины.

**DDI (Диданозин, Видекс®)** был получен в 1991 году и стал 2-ым зарегистрированным препаратом класса НИОТ. Его противовирусная эффективность в составе трехкомпонентной терапии сравнима с эффективностью AZT (Berenguer 2008). Данный препарат сегодня играет роль лишь в особых ситуациях, связанных с развитием резистентности (Molina 2005). Основной причиной редкого применения является токсичность: для DDI характерны такие побочные эффекты, как желудочно-кишечные нарушения и полинейропатия. Особенно следует отметить панкреатит, который встречается с частотой до 10 % случаев и может привести к летальному исходу, причем данный побочный эффект является дозозависимым. По-видимому, причиной данного состояния является нарушение метаболизма пуринов (Moyle 2004). Рекомендуются соблюдать особую осторожность при назначении DDI в комбинации с рибавирином, препаратами гидроксимочевины, D4Т или тенофовиром (Havliř 2001, Martinez 2004). При наличии убедительных причин для назначения DDI на современном этапе (это бывает редко!) следует обратить внимание на то, что его доза рассчитывается в зависимости от массы тела пациента. Если масса тела составляет менее 60 кг, доза DDI должна быть снижена с 400 мг до 250 мг. Кроме того, DDI всегда нужно принимать натошак.

**D4Т (Ставудин, Зерит®)** стал вторым препаратом группы тимидиновых аналогов после AZT. Несмотря на то, что субъективно он переносится лучше, чем AZT (меньше желудочно-кишечных нарушений), и обладает аналогичной эффективностью, сегодня D4Т, как и DDI, практически не применяется в индустриально развитых странах Запада. Основной причиной этого является более высокая долгосрочная токсичность, по сравнению с другими НИОТ, что также было подтверждено в двойных слепых рандомизированных исследованиях (Gallant 2004, Saag 2004). Так прием D4Т является фактором риска развития лактацидоза, состояния, подобного синдрому Гийена-Барре (Mokrzycki 2000, Shah 2003), а также липоатрофии (Mallal 2000, Mauss 2002). Замена D4Т другими НИОТ, такими как абакавир или тенофовир, оказывает положительное действие на липоатрофию и другие метаболические нарушения. В вышедшем в марте 2011 года письме компании красным цветом была выделена фраза о том, что назначение D4Т показано только в тех случаях, «когда другие антиретровирусные препараты не могут применяться. Продолжительность приема...должна быть ограничена минимально возможным временным периодом...при этом всегда следует рассматривать переход на альтернативную терапию». К данному препарату не нужно добавлять другие.

**ЗТС (Ламивудин, Эпивир®)** был зарегистрирован в Европе в августе 1996 года и стал 5-ым препаратом класса НИОТ. Это цитидиновый аналог, характеризующийся хорошей переносимостью, он является компонентом ряда комбинированных препаратов, таких как Комбивир®, Кивекса® и Тризивир®, вскоре, вероятно, появится еще один препарат – Триумек®. Существенным недостатком ЗТС является быстрое развитие резистентности: возникает точечная мутация M184V, и ЗТС больше не действует. На фоне монотерапии формирование данной мутации является вопросом нескольких недель (Eron 1995). В связи с этим полный эффект ЗТС проявляет только в комбинации с другими НИОТ. В таких исследованиях, как NUCB 3002 и CAESAR, ЗТС оказывал положительное влияние на прогрессирование заболевания и значительно увеличивал продолжительность жизни (Staszewski 1997). Однако у мутации M184V есть не только недостатки. Ее наличие сопровождается не только повышением чувствительности определенных AZT-резистентных вирусов, но и снижением репликационной способности (Miller 2002). Продолжение монотерапии ЗТС при наличии мутации M184V сопровождалось менее выраженным ростом вирусной нагрузки и падения уровня клеток CD4+, по сравнению с полным прекращением АРТ (см. раздел *Резервная терапия*). Также имеет смысл продолжать прием ЗТС, несмотря на резистентность, чтобы закрепить мутацию M184V под действием селекции и снизить репликационную способность ВИЧ.

Противовирусная активность данного препарата в некоторой мере сравнима с характерной для его «главного конкурента» FTC (Rousseau 2003, Benson 2004). Несмотря на то, что период полувыведения ЗТС не такой длительный, как у FTC, ЗТС также пригоден для

ежедневного приема 1 р/сутки (De Jesus 2004). Благоприятным побочным эффектом ЗТС является активность против вируса гепатита В, который может существовать в организме в форме ко-инфекции. Однако при этом нередко развивается резистентность, поэтому ЗТС должен комбинироваться с другими НИОТ, проявляющими активность против HBV.

**FTC (Эмтрицитабин, Эмтрива®)** – это цитидиновый аналог, крайне похожий на ЗТС по биохимическим свойствам, однако имеющий более длительный период полувыведения. Может приниматься 1 р/сутки. Как и ЗТС, проявляет активность против HBV, обладает хорошей переносимостью и имеет низкий потенциал лекарственных взаимодействий (Frampton 2005). FTC имеет низкую аффинность к митохондриальной полимеразе, поэтому, вероятно, риск митохондриальной токсичности является относительно низким. В ходе клинических исследований было установлено, что FTC так же эффективен, как ЗТС, как в рамках монотерапии, так и в комбинации с AZT (Rousseau 2003, Benson 2004). Как и в случае с ЗТС, эффективность снижается при наличии мутации M184V. Данное лекарственное средство было зарегистрировано в октябре 2003 года на основании результатов исследования FTC-301 (Saag 2004). В данном двойном слепом рандомизированном исследовании было установлено, что FTC обладает более высокой эффективностью и переносимостью, чем D4T. В исследовании 934 комбинация тенофовир+FTC превосходила AZT+ЗТС, прежде всего, в отношении переносимости (Gallant 2006, Arribas 2008), причем наблюдаемые различия, вероятно, нельзя было объяснить только различиями между FTC и ЗТС.

Сегодня FTC стал одним из основных препаратов для комбинированной терапии, прежде всего, он является компонентом базовых комбинаций с тенофовиром (Трувада®), тенофовиром и эфавирензом, рилпивиринем или элвитегравиром/с (Атрипла®, Эвиплера® или Стрибилд®). Монопрепараты, такие как Эмтрива®, напротив, уже не играют никакой роли в лечении. Поскольку до настоящего времени никаких клинически значимых различий между FTC и ЗТС не выявлено, выбор между этими препаратами почти всегда основывается на типе одновременно принимаемых препаратов (Абакавир? Тенофовир? AZT?).

**TDF (Тенофовир, Виреад®)**, как и нуклеозидные аналоги, является ложным строительным материалом, мишенью действия которого является фермент обратная транскриптаза. Его молекула содержит, наряду с пентозой и азотистым основанием, еще один остаток фосфорной кислоты, поэтому данный препарат относится к нуклеотидным аналогам. Точное название данного лекарственного средства – Тенофовир ДФ (тенофовира дизопроксил фумарат = TDF). Это вещество представляет собой фосфонат, и лишь под действием сывороточной эстеразы освобождается от фосфонатной группы и подвергается внутриклеточной активации вследствие двукратного фосфорилирования (Robbins 1998). Тенофовир существует в форме монопрепарата; однако чаще он применяется в форме комбинированных препаратов, таких как Трувада®, Атрипла®, Эвиплера® или Стрибилд®. Тенофовир характеризуется очень хорошей переносимостью: частота побочных эффектов при его приеме такая же низкая, как в группе плацебо. В исследовании 903, направленном на сравнительную оценку тенофовира и D4T у АРТ-наивных пациентов, было установлено, что тенофовир обладает как минимум аналогичной активностью, однако при этом обеспечивает четкое снижение выраженности полинейропатии и дислипидемии (Gallant 2004). В дополнение к этому, получены лабораторные данные, свидетельствующие о слабой аффинности данного препарата в отношении митохондриальной полимеразы (Suo 1998). На основании этих убедительных данных с момента регистрации тенофовира в 2001 году он стал препаратом, наиболее часто используемым в ВИЧ-медицине. В исследовании 934 комбинация TDF+FTC характеризовалась значительным превосходством над AZT+ЗТС (Gallant 2006, Arribas 2008), прежде всего, за счет улучшения переносимости. Кроме того, тенофовир может уменьшать выраженность D4T-индуцированной липоатрофии и дислипидемии (см. раздел 6.7). Дополнительным преимуществом является активность против вируса гепатита В, данный факт послужил причиной регистрации тенофовира в качестве препарата для лечения HBV-моноинфекции в 2008 году. Также тенофовир

используется для профилактики передачи инфекции от матери к ребенку и в рамках ПрЭП (см. соответствующую главу).

Однако при широком использовании данного препарата обнаружилось некоторые проблемы. Прежде всего, по различным причинам следует избегать комбинации тенофовира с DDI. Возникает неблагоприятное лекарственное взаимодействие с атазанавиром, который должен быть усилен ритонавиром (Taburet 2004). Проблемы эффективности возникают в рамках определенных видов трехкомпонентной терапии (см. соответствующий раздел). При вирусологической неудаче на фоне приема тенофовира часто встречается мутация K65R, основной фактор резистентности к нуклеозидным аналогам.

Существенной проблемой является потенциальная нефротоксичность тенофовира (см. главу *ВИЧ-инфекция и состояние почек*), чаще всего она проявляется легкими нарушениями функции почек (Обзор: Hall 2011). Тяжелые нарушения, к счастью, встречаются редко, как минимум в течение первых трех лет (Gallant 2008, Scherzer 2012). В Швейцарской когорте 46 из 2592 пациентов (1,6 %), получавших тенофовир, были вынуждены прекратить терапию в связи с проявлениями нефротоксичности в среднем через 442 дня (Fux 2007). Вероятно, риск является максимальным при приеме тенофовира в комбинации с усиленными ИП (Young 2012). Нарушение функции почек при приеме тенофовира наблюдается также в рамках синдрома Фанкони, дефекта транспортной функции проксимальных почечных канальцев (Schaaf 2003, Hall 2011). В связи с этим пациентам с нарушением функции почек прием тенофовира не рекомендуется, однако он возможен в более низкой дозе (см. часть *Лекарственные препараты*). К группе риска относятся пациенты пожилого возраста и пациенты, имеющие низкую массу тела (Crane 2006). Разумеется, в настоящее время нельзя четко прогнозировать, у кого возникнут проблемы, а у кого – нет. Согласно существующим данным, важно сохранять бдительность при долгосрочной терапии и регулярно осуществлять контроль функции почек. Кроме того, длительный прием тенофовира связывают с поражением костной ткани (см. главу *ВИЧ-инфекция, ревматические заболевания и осложнения со стороны костной ткани*).

## Выбор базовой комбинации НИОТ

Все классические режимы АРТ, существующие на настоящий момент, содержат «основу», которая включает в себя два нуклеозидных/нуклеотидных аналога (базовая комбинация нуклеозидов). Данный феномен исторически имеет две причины: НИОТ были первым классом препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, поэтому, когда появились ИП, прием двух НИОТ уже считался стандартом терапии. С учетом знаний о токсичности некоторых НИОТ эта концепция все больше ставится под вопрос. Однако данные о применении комбинаций, не содержащих НИОТ (см. раздел *Нуклеозид-сберегающая терапия*), являются недостаточными для того, чтобы рекомендовать проведение контролируемых исследований.

Таблица 2.2: Допустимые и недопустимые комбинации НИОТ

	ЗТС	ABC	DDI	D4T*	FTC	TDF	AZT
ЗТС		+++	++	+	KOI	++	++
ABC	+++		0	0	0	0	+
DDI	+	0		KOI	0	KOI	0
D4T*	+	0	KOI		0	0	KOI
FTC	KOI	0	0	0		+++	0
TDF	++	0	KOI	0	+++		0
AZT	++	+	0	KOI	0	0	

+++ рекомендуется, ++ рекомендуется в качестве альтернативной терапии, + последующая альтернативная терапия, 0 – недостаточно данных, KOI – противопоказано или следует избегать. D4T показан к назначению только в тех случаях, «когда другие антиретровирусные препараты не могут применяться» (см. выше)

Более ранние базовые комбинации НИОТ на основе AZT или D4T чаще всего содержали один тимидиновый аналог (ТА). Однако в настоящее время, с учетом проблемы токсичности обоих лекарственных средств, а также проблемы резистентности при неудаче в лечении (см. главу, посвященную резистентности), в большинстве случаев ставка делается на базовые комбинации, не содержащие ТА. В настоящее время основными комбинациями являются TDF+FTC и ABC+3TC. Преимуществом обеих комбинаций является то, что они допускают прием лекарственных препаратов 1 р/сутки, в случае TDF+FTC и ABC+3TC это даже может быть 1 таблетка в сутки. По указанным причинам они потеснили базовую комбинацию AZT+3TC, которая являлась стандартом терапии в течение долгих лет. Потенциальные комбинации см. в Таблице 2.2.

### **TDF+FTC**

По применению комбинации тенофовир + FTC (изначально также 3TC) имеется много убедительных данных. В исследовании 903 комбинация TDF+3TC не только была такой же эффективной, как D4T+3TC, но и характеризовалась более высокой переносимостью (Gallant 2004). После внедрения в практику FTC и появления комбинированных таблетированных препаратов, таких как Трувада®, Атрипла®, а в последнее время Эвиплера®, тенофовир применяется практически только в комбинации с FTC; для комбинации TDF+3TC актуальных аргументов больше нет. В современных исследованиях III/IV фазы наиболее часто применяемой базовой комбинацией НИОТ является TDF+FTC. В исследовании 934, проведенном компанией Gilead (Gallant 2006), осуществлялось сравнение результатов применения базовых комбинаций TDF+FTC и AZT+3TC (в сочетании с эфавирензом), которые получали в общей сложности 509 наивных пациентов. После 48 недель лечения доля пациентов, достигших снижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл, в группе TDF+FTC была выше (80 и 70 % соответственно). Эти значительные различия объяснялись, главным образом, худшей переносимостью комбинации AZT+3TC, прием которой чаще приводил к прекращению терапии (9 и 4 % соответственно). Вирусологические неудачи и мутации резистентности в обеих группах регистрировались одинаково редко. После 144 недель лечения побочные эффекты, связанные с липоатрофией, в группе TDF+FTC встречались реже, чем в группе AZT+3TC (Arribas 2008). В настоящее время также признано превосходство TDF+FTC над ABC+3TC (см. также следующую главу). Таким образом, базовая комбинация TDF+FTC будет продолжать играть важную роль и в будущем, предполагается, что при этом не будет наблюдаться неприятных неожиданностей, связанных с нефротоксичностью препаратов.

### **ABC+3TC**

Одной из наиболее стабильных базовых комбинаций является ABC+3TC, содержащаяся, к примеру, в препарате Кивекса®, который также часто применяется. В двойном слепом, рандомизированном исследовании CNA30024 было установлено, что комбинация ABC+3TC по эффективности аналогична AZT+3TC (DeJesus 2004), а в исследовании ABCDE было установлено, что по эффективности она аналогична D4T+3TC, при этом комбинация ABC+3TC характеризовалась менее выраженной токсичностью (Podzamczek 2006). В последние годы проводилось большое количество рандомизированных исследований по сравнительной оценке ABC+3TC и TDF+FTC как у наивных (ASSERT, ACTG 5202, HEAT), так и у ранее леченных пациентов (BICOMBO, STEAL), информацию о них также см. в Таблице 2.3.

Следует знать, что существующие данные не являются однотипными. По результатам исследований HEAT и STEAL была установлена абсолютная эквивалентность ABC+3TC, в то время как в исследованиях ACTG 5202, ASSERT и BICOMBO были выявлены некоторые различия, свидетельствующие не в пользу ABC+3TC. При более высокой вирусной нагрузке эффективность TDF+FTC в рамках клинического исследования была несколько выше (Sax 2011), однако новые анализы указывают на то, что это не коррелировало с противовирусной

## 84 Антиретровирусная терапия (АРТ)

активностью (Grant 2013). На фоне терапии ABC+ЗТС несколько чаще встречались тяжелые нежелательные явления, однако в таких исследованиях, как BICOMBO или ACTG 5202, разумеется, не проводилось тестирование на HLA, которое четко снижает риск развития РГЧ при приеме абакавира и сегодня входит в стандарт обследования. Следует подчеркнуть, что, несмотря на значительное различие клинических условий, особых различий в эффективности между TDF+FTC и ABC+ЗТС выявлено не было. Актуальные различия относительно риска развития липодистрофий также отсутствовали (McComsey 2011, Curran 2012).

Таблица 2.3: Рандомизированные исследования по сравнительной оценке TDF+FTC (Трувада®, TVD) и ABC+ЗТС (Кивекса®, K VX)

Исследование	Условия	Основные результаты
<b>Наивные пациенты</b>		
HEAT (Smith 2009)	Двойное слепое исследование (n=688) в комбинации с LPV/r	Было выявлено отсутствие превосходства K VX, частота НЯ в обеих группах была сравнимой
ACTG 5202 (Sax 2011)	Двойное слепое исследование (n=1858) в комбинации с EFV или ATV/r	Преимущество TVD при более высокой ВН, частота НЯ при приеме K VX была выше
ASSERT (Stellbrink 2010)	Открытое исследование (n=385) в комбинации с EFV	Вирусологическое превосходство TVD. Частота НЯ при приеме K VX была в целом выше, однако частота НЯ со стороны почек и костной ткани была ниже
<b>Ранее получавшие лечение пациенты</b>		
STEAL (Martin 2009)	Открытое исследование (n=357) ВН < 50	Сравнимая эффективность, однако при приеме K VX частота НЯ (в том числе сердечно-сосудистых, а также наблюдалось незначительное уменьшение плотности костной ткани) была выше
BICOMBO (Martinez 2009)	Открытое исследование (n=333) ВН < 200 на протяжении > 6 мес.	Отсутствия превосходства K VX выявлено не было, при приеме K VX частота НЯ была выше

ВН = вирусная нагрузка, количество копий/мл, НЯ = нежелательные явления.

Однако в большом количестве рандомизированных исследований наблюдалось четкое улучшение липидного профиля при замене ABC+ЗТС на TDF+FTC (Behrens 2012, Campo 2013). При этом на фоне терапии TDF+FTC наблюдалось более выраженное неблагоприятное влияние на плотность костной ткани (Haskelberg 2012, Rasmussen 2012).

## AZT+ЗТС

Во многих более ранних руководствах AZT+ЗТС была стандартной базовой комбинацией для первичной терапии. Ни одна из других комбинаций не имеет такого обширного опыта применения. Она также имеет благоприятный профиль резистентности: часто возникающая на фоне приема ЗТС мутация M184V делает ВИЧ вновь чувствительным к AZT. Комбинация AZT+ЗТС назначается преимущественно в форме препарата Комбивир®. Несмотря на отсутствие различий в отношении токсичности, выявленных в исследовании гипотезы (Eron 2000), мы убедились на практике, что повышение дозировки AZT в составе препарата Комбивир® с 250 мг до 300 мг может приводить к развитию анемии у некоторых пациентов. В этих случаях имеет смысл попытка назначения AZT+ЗТС в форме монопрепаратов с целью снижения дозы AZT.

Комбинация AZT+3ТС практически так же эффективна, как AZT+FTC (Benson 2004). В исследовании ACTG 384 было установлено вирусологическое превосходство AZT+3ТС над D4T+DDI (Robbins 2003, Shafer 2003), что изначально стало обоснованием для получения данной комбинацией статуса стандартной. В течение последних лет этот статус начал подвергаться сомнению: первоначально считалось, что применение AZT+3ТС характеризуется более редким развитием липоатрофии (Molina 1999), однако было установлено, что она всего лишь развивается позже, чем на фоне терапии D4T+DDI. Кроме того, в исследовании 934 было установлено, что эффективность AZT+3ТС ниже (прежде всего, за счет более низкой переносимости), чем TDF+FTC (Gallant 2006, Pozniak 2006). В крупном исследовании ACTG комбинация AZT+3ТС также характеризовалась худшей переносимостью (Campbell 2011). По-видимому, в сравнении с ABC+3ТС, данная терапия вызывает менее выраженное восстановление иммунитета (DeJesus 2004). Таким образом, сегодня терапия AZT+3ТС больше не является терапией первого выбора у наивных пациентов, что также обусловлено тем фактом, что для данной комбинации недопустим прием 1 р/сутки. После истечения срока патента в середине 2013 года начало появляться большое количество генерических препаратов.

### **DDI+3ТС (FTC)**

В нескольких руководствах данная комбинация также рассматривается как вариант альтернативной терапии, однако количество данных ограничено. Эффективность в целом сравнима с наблюдаемой на фоне приема AZT+3ТС, а переносимость в течение 48 недель даже несколько лучше (Berenguer 2008). Тем не менее, ввиду потенциальной долгосрочной токсичности DDI применение данной комбинации рекомендуется только в тех случаях, когда существуют важные факты, свидетельствующие против применения TDF+FTC или ABC+3ТС.

### **Не рекомендуемые и неэффективные базовые комбинации**

Необходимо подчеркнуть, что большинство вышеупомянутых исследований относятся к первичной терапии. У ранее получавших лечение пациентов ее выбор может быть ограничен резистентностью и непереносимостью, в других случаях может потребоваться индивидуальный подбор базовой комбинации. Тем не менее, следует избегать назначения определенных комбинаций: так, согласно клиническим руководствам и другой специализированной информации, однозначно следует избегать таких ранее популярных комбинаций, как **D4T+DDI** и **D4T+3ТС**. Учитывая современный выбор НИОТ, в настоящее время отсутствуют ситуации, оправдывающие назначение D4T.

Против применения комбинации **AZT+DDI** свидетельствует необходимость приема DDI натощак (а AZT лучше переносится при приеме с пищей), а также большое количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. На основании разветвленных путей развития резистентности назначение **AZT+TDF** является нецелесообразным, как в рамках первичной терапии, так и у пациентов, ранее получавших лечение.

Комбинация **TDF+DDI** обладает относительно высокой токсичностью, а в большинстве исследований, проведенных в последнее время, получены данные о ее низкой эффективности (см. также раздел *Проблемные вопросы первичной терапии*). Применение комбинации **TDF+ABC** также является потенциально проблематичным ввиду быстрого развития резистентности. Применение комбинаций **AZT+D4T** и **FTC+3ТС** противопоказано ввиду антагонистического эффекта препаратов, входящих в их состав.

Альтернирующая терапия по типу «качелей», предусматривающая регулярную замену одной базовой комбинации на другую, в настоящее время не может быть рекомендована, несмотря на то, что в ряде исследований было установлено как минимум отсутствие вредного эффекта данной стратегии (Molina 1999, Martinez-Picado 2003).

## 86 Антиретровирусная терапия (АРТ)

### Литература по нуклеозидным и нуклеотидным аналогам и их стоимости

- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J AIDS* 2008;47:74-8. Behrens G, Maserati R, Rieger A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV- infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther* 2012, 17:1011-20.
- Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23:9-14.
- 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, Gonzalez 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.
- Bommenel T, Launay O, Meynard JL, et al. Comparative effectiveness of continuing a virologically effective first- line boosted protease inhibitor combination or of switching to a three-drug regimen containing either efavirenz, nevirapine or abacavir. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1869-77.
- 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. Campbell T, Smeaton L, Kumarasamy N, et al. Efficacy and Safety of EFV with either Co-formulated 3TC/ZDV or FTC/TDF for Initial Treatment of HIV-1-infected Men and Women in Diverse Multinational Settings: ACTG PEARLS Study. Abstract 149LB, 18th CROI 2011, Boston.
- Campo R, Dejesus E, Bredeek UF, et al. SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen. *Clin Infect Dis* 2013 Mar 28. 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. Abstract 780, 13th CROI 2006, Denver. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011, 25:1993-2004.
- Curran A, Martinez E, Podzamczak D, et al. Changes in body composition and mitochondrial DNA in HIV-1- infected patients switching to fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: a substudy of the BICOMBO Trial. *Antivir Ther.* 2012 Feb 28. [Epub ahead of print]
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-56.
- 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.
- Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012, 61:441-7.
- El-Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. *AIDS* 2004,18:359-60.
- Engsig FN, Gerstoft J, Helleberg M, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy in individuals who for economic reasons were switched from a once-daily single-tablet regimen to a triple-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.*2014, 66:407-13.
- 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.
- 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, placebo-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, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:727-37.
- Frampton JE, Perry CM. Emtricitabine: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005, 65:1427-48.
- Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *NEJM* 2001;344:824-31.



## 6.2. Классы лекарственных средств, обзорная информация об отдельных препаратах 87

- 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, 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. Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. *HIV Clin Trials* 2013, 14:284-91.
- Gulick RM, Ribaud H, 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.
- Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011, 57:773-80.
- Harrigan 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
- Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PLoS One*. 2012;7:e38377. Havlir 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.
- Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 182: 321-5.
- 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.
- 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: 7986.
- 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.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1591-601.
- 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. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virologic suppression. *J AIDS* 2009;51:290-297.
- 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, Negredo E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. *Ann Intern Med* 2003; 139: 81-9.
- 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, Corzillius 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.
- McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011, 53:185-96.
- 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.

## 88 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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, 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 ziagen once daily in antiretroviral combination study. *J AIDS* 2005;38:417-425.
- 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.
- Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001, 344:984-96.
- Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J AIDS* 2010, 55:49-57.
- 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.
- Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *PLoS One* 2012 ; 7:e32445.
- 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.
- 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.
- Sabin CA, Reiss P, Ryom L, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? Abstract 747LB, 21st CROI 2014, Boston.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *NEJM* 2009, 361:2230-40.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *JID* 2011, 204:1191-201.
- 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.
- Scherzer R, Estrella M, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*.2012 Feb 4. [Epub ahead of print]
- 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.
- 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 KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1547-56.
- 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.
- 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 indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001, 285: 1155-1163.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:963-72.
- 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
- Stoll M, Kollan C, Bergmann F, et al. Calculation of Direct Antiretroviral Treatment Costs and Potential Cost Savings by Using Generics in the German HIV ClinSurv Cohort. *PLoS One* 2011, 6:e23946. PMID: 219316269 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.

## 6.2. Классы лекарственных средств, обзорная информация об отдельных препаратах 89

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. 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.

Young J, Schäfer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS* 2012, 26:567-575.

## Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

### Механизм действия

ННИОТ были впервые описаны в 1990 году. Целевым ферментом, как и для нуклеозидных аналогов, является обратная транскриптаза. Тем не менее, ННИОТ не выступают в качестве «ложного» строительного материала, а напрямую и неконкурентно связываются с данным ферментом в непосредственной близости от участка присоединения нуклеозидов, выполняющих функцию субстрата. Так образуется комплекс, блокирующий участок связывания обратной транскриптазы, обладающий каталитической активностью. В результате снижается способность данного участка к связыванию нуклеозидов; полимеризация значительно замедляется, репликация вируса тормозится. В отличие от НИОТ, ННИОТ не нуждаются во внутриклеточной активации.

Три препарата ННИОТ первого поколения: невирапин, делавирдин и эфавиренз – появились на рынке в период с 1996 по 1998 год. Несмотря на то, что в ходе исследований АСТГ 241 и INCAS, проведенных ранее, уже было установлено превосходство трехкомпонентной нуклеозидной терапии над двухкомпонентной (D'Aquila 1996, Raboud 1999, Conway 2000), «старт» ННИОТ был менее ярким и не так широко освещался СМИ, как внедрение ИП. Это было обусловлено ранее сделанными наблюдениями о том, что функциональная монотерапия ННИОТ или простое добавление ННИОТ к утратившей эффективность схеме лечения практически не дает положительного эффекта. Кроме того, на начальном этапе не было возможности правильно подойти к решению проблемы резистентности: ННИОТ характеризуются не только крайне высокой частотой развития резистентности, она также может развиваться значительно быстрее, чем при применении других препаратов, и часто развивается одновременно к нескольким ННИОТ. На фоне недостаточности подавления репликации вируса, которое наступает крайне медленно, благополучно формируется перекрестная резистентность (Cozzi-Lepri 2012). К настоящему моменту описаны случаи развития резистентности даже у женщин, однократно получавших невирапин в рамках профилактики передачи инфекции от матери ребенку. Согласно результатам крупных исследований, частота возникновения мутаций резистентности к ННИОТ на фоне перинатальной монопрофилактики невирапином, иногда предусматривающей однократный прием препарата, составляет от 14 % до внушающих опасение 65 % (Cunningham 2002, Jourdain 2004, Johnson 2005). Это может привести к ухудшению результатов последующего применения ННИОТ (Lockman 2010, Boltz 2012). Резистентность к ННИОТ развивается быстрее, чем можно было бы подумать! Возможно, этому способствует длительный период полувыведения препаратов (Mugo 2005), из-за которого при необходимости перерыва в лечении отмена ННИОТ должна выполняться за несколько дней до отмены других лекарственных препаратов (см. раздел *Перерывы в лечении*). При однократной регистрации факта развития резистентности, препарат класса ННИОТ должен быть отменен, чтобы не вызывать дальнейшего формирования мутаций. Отмена ННИОТ не приводит к иммунологическим или вирусологическим изменениям (Piketty 2004), поскольку при наличии мутаций резистентности к ННИОТ репликационная способность ВИЧ не снижается, как это наблюдается при наличии некоторых мутаций резистентности к ИП или НИОТ. В Европе частота резистентности к ННИОТ передаваемого вируса в настоящее время составляет около 2-3 % (Vercauteren 2009), в связи с чем до начала терапии должен выполняться тест на наличие резистентности.

Несмотря на наличие подобных проблем резистентности, было установлено, что ННИОТ крайне эффективны при применении в комбинации с нуклеозидными аналогами. По своему иммунологическому и вирусологическому эффекту у *наивных* пациентов ННИОТ как минимум эквивалентны ИП (Torre 2001, Robbins 2003, MacArthur 2006, Riddler 2008, Daar 2011, DeJesus 2011, Soriano 2011). Тем не менее, в отличие от ИП, до настоящего времени не доказан положительный эффект ННИОТ в отношении клинических конечных точек, данное допущение применялось исключительно в исследованиях по вспомогательным маркерам.

Кроме того, эффект ННИОТ у ранее получавших лечение пациентов, вероятно, несколько слабее, чем эффект ИП (Yazdanpanah 2004).

Небольшое количество принимаемых таблеток и в целом хорошая переносимость привели к тому, что невирапин и эфавиренз стали важными компонентами антиретровирусной терапии и во многом опередили ИП. С появлением рилпивирин в 2011 году для первичной терапии стал доступен еще один препарат класса ННИОТ.

Результаты большого количества рандомизированных исследований по невирапину и эфавирензу показали, что при выраженном подавлении репликации вируса возможна замена ИП на ННИОТ. Иногда противовирусная активность была даже выше, чем при продолжении схемы терапии на основе ИП (см. раздел *Когда следует менять схему АРТ?*).

Все ННИОТ метаболизируются при участии системы цитохрома Р450. Невирапин является индуктором, а эфавиренз – как индуктором, так и ингибитором изоферментов системы цитохрома Р-450. К примеру, при применении комбинации эфавиренза и лопинавира лекарственное взаимодействие является настолько сильным, что необходима коррекция дозы эфавиренза. В то время как делавирдин сегодня по различным причинам не играет никакой роли в АРТ (см. ниже), а этравирин используется только в рамках резервной терапии, невирапин и эфавиренз сохраняют абсолютно равноправные позиции (Mbuagbaw 2010). В конце 2011 года класс ННИОТ пополнился рилпивирин, активность которого в большом количестве рандомизированных исследований была сравнима с эфавирензом, однако данный препарат не показан к назначению у пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки (см. ниже).

Исследование 2NN («Исследование по двойной ненуклеозидной терапии») было направлено на сравнительную оценку невирапина и эфавиренза в рамках крупного рандомизированного исследования (Van Leth 2004). В общей сложности 1216 пациентов в дополнение к базовой комбинации D4Т+3ТС получали невирапин в дозе 1 x 400 мг, невирапин в дозе 2 x 200 мг, эфавиренз в дозе 1 x 600 мг или эфавиренз в дозе 1 x 800 мг в сочетании с невирапином в дозе 1 x 400 мг. Единственное значительное вирусологическое отличие заключалось в превосходстве групп, получавших эфавиренз, над группой, получавшей два ННИОТ, что приписывалось, прежде всего, повышению токсического эффекта в последнем случае. Кроме того, в группе, получавшей невирапин в дозе 1 x 400 мг, тяжелые побочные эффекты со стороны печени наблюдались чаще, чем в группе эфавиренза, при этом невирапин оказывал более благоприятное влияние на липидный профиль. Однако при приеме невирапина 1 раз в сутки проявления гепатотоксичности наблюдались практически исключительно в одном из медицинских центров Таиланда (Storfer 2005). В то же время в одном из рандомизированных исследований по приему невирапина 1 раз в сутки усиления гепатотоксичности не наблюдалось (Podzamczek 2008). Кроме того, в подисследовании рандомизированного исследования FIRST между эфавирензом и невирапином не было выявлено различий в отношении вирусологической эффективности (van den Berg 2008). При применении ультрачувствительного анализа в небольшом исследовании было установлено, что на фоне приема невирапина частота снижения вирусной нагрузки ниже порога количественного определения (1 копия/мл) была выше, чем на фоне приема эфавиренза (Haim-Boukobza 2011). У пациентов с туберкулезом эффективность невирапина, напротив, была ниже, чем у эфавиренза (Bonnet 2013). Появление этравирин в 2008 году открыло эру ННИОТ второго поколения, которые, в отличие от невирапина или эфавиренза, могут применяться при резистентности к ННИОТ.

## Отдельные лекарственные средства

**Невирапин (Вирамун®)** в 1997 году стал первым разрешенным к применению препаратом класса ННИОТ, комбинация с AZT+DDI вообще стала старейшей трехкомпонентной комбинацией (D'Aquila 1996). Согласно данным ранних рандомизированных исследований, по своей эффективности невирапин был аналогичен индинавиру (van Leeuwen 2003) и даже имел тенденцию к превосходству над нелфинавиром (Podzamczek 2002). В крупном

исследовании ARTEN, а также в исследовании NEWART его вирусологическая эффективность была сравнима с эффективностью атазанавира/г (DeJesus 2011, Soriano 2011). Тем не менее, в некоторых исследованиях на фоне приема невирапина наблюдалось некоторое повышение частоты вирусологических неудач, к примеру, по сравнению с приемом лопинавира/г. Это было особенно характерно для проблемных ситуаций, таких как одновременное лечение туберкулезной инфекции или предшествующий однократный прием невирапина в рамках профилактики передачи инфекции (Boltz 2011, Swaminathan 2011, Clumeck 2012).

Невирапин характеризуется крайне хорошей переносимостью на протяжении длительного времени и оказывает благоприятное действие на липидный профиль (Van der Valk 2001, Van Leth 2004). В исследовании ARTEN невирапин показал даже более высокие результаты, чем атазанавир/г (Podzamczek 2011), в другом рандомизированном исследовании было зафиксировано улучшение липидного профиля после замены эфавиренза на невирапин (Parienti 2007). Однако вопрос о том, помогает ли это предотвращать сердечно-сосудистые осложнения, остается неясным.

Частота повышения печеночных проб при приеме невирапина достигает 20 %, в редких случаях данное нежелательное явление может быть тяжелым. Поэтому данный препарат всегда должен применяться с осторожностью, а во время первых 8 недель терапии необходим контроль трансаминаз каждые 2 недели. Экзантема (сыпь) встречается с частотой 15-20 %, частота возникновения потребности в отмене препарата при этом достигает 7 % (Miller 1997). Применение антигистаминных препаратов или стероидов не обеспечивает профилактику появления сыпи (GESIDA 2004, Launay 2004). При изолированной сыпи или изолированном повышении уровня трансаминаз (до 5-кратного превышения нормы) терапию часто можно продолжать. Однако при наличии обоих симптомов необходимо соблюдать осторожность! При наличии сыпи в сочетании с повышением уровня трансаминаз даже легкой степени (превышение нормы более чем в 2 раза) рекомендуется отмена препарата. Первые 18 недель являются критическим периодом, однако проявления гепатотоксичности могут возникать и позже (Sulkowski 2002). Пациенты с хроническим гепатитом относятся к группе риска, так же как и женщины с низкой массой тела (Sulkowski 2000, Sanne 2005, Kappelhoff 2005).

Риск может повышаться даже при хорошем иммунном статусе. Для женщин, имеющих уровень клеток CD4 выше 250/мкл риск повышается в 12 раз (11 % в сравнении с 0,9 %), у мужчин риск повышается начиная с уровня CD4 400 клеток/мкл (6,3 % в сравнении с 1,2 %). Несмотря на то, что в некоторых исследованиях взаимосвязи с иммунным статусом выявлено не было (Manfredi 2006, Wolf 2006, Chu 2010), прием невирапина у наивных пациентов не следует начинать при уровне CD4, превышающем вышеуказанные показатели. У пациентов, ранее получавших лечение, замена другого препарата на невирапин при повышенном уровне CD4, напротив, не сопровождается повышением риска (Mocroft 2007, De Lazzari 2008, Wit 2008). В 2010 году ЕМЕА внесла изменения в специальную информацию, которая предусматривала возможность замены на невирапин при снижении вирусной нагрузки ниже 50 копий/мл, независимо от количества клеток CD4+.

Вероятно, существует генетическая предрасположенность – описана взаимосвязь побочных эффектов невирапина с носительством определенных генных вариантов системы HLA (Martin 2005) и переносчиков лекарственных препаратов (Haas 2006, Ritchie 2006). Разумеется, до настоящего времени отсутствует метод анализа, который может позволить надежно прогнозировать переносимость препарата (Yuan 2011). Часто наблюдается повышение уровня  $\gamma$ -ГТП, по поводу которого может возникать ошибочное подозрение на избыточное употребление спиртных напитков.

После получения результатов исследований, проведенных как на наивных, так и на ранее получавших лечение пациентах (Gathe 2011, Arasteh 2012), в 2011 году была разрешена к применению лекарственная форма невирапина замедленного высвобождения («ретард»), которую допустимо принимать 1 раз в сутки. Однако в первые 14 дней все же требуется

постепенное увеличение дозы. Важно обратить внимание пациентов, получающих форму замедленного высвобождения, на неспособность матрицы препарата к перевариванию, в связи с чем она может быть замета в кале. Это не является поводом для беспокойства. Для таблеток старого типа, имеющих дозу 200 мг, с 2013 года существуют более дешевые генерические препараты.

**Делавирдин (Рескриптор<sup>®</sup>)**, появившийся в апреле 1997 года, стал вторым препаратом класса ННИОТ, официально разрешенным FDA. Однако в Европе он был зарегистрирован ЕМЕА только в 1999 году, что было обусловлено недостатком данных о его эффективности. Вследствие необходимости приема данного препарата 3 раза в сутки и большого количества принимаемых таблеток он практически не назначается.

**Эфавиренз (Сустива<sup>®</sup>)**, а также в составе комбинированного препарата **Атрипла<sup>®</sup>** стал третьим препаратом класса ННИОТ и первым препаратом, который по эффективности у ранее не получавших лечение пациентов был как минимум эквивалентен ИП (вероятно, его эффективность была даже выше). В исследовании 006 было установлено превосходство эфавиренза над индинавиром (Staszewski 1999). С тех пор эфавиренз подвергался сравнению практически со всеми остальными АРП, и первичные результаты были хорошими. В исследованиях AI424-034 и АСТГ 5202 он показал эффективность, как минимум аналогичную эффективности атазанавира или атазанавира/г (Squires 2004, Daar 2011). В исследовании АСТГ 5142 было установлено его превосходство над лопинавиром/г, несмотря на то, что в группе эфавиренза чаще наблюдались мутации резистентности (Riddler 2008). Результаты новых исследований по сравнительной оценке эфавиренза с рилпивиринем или ингибиторами интегразы (см. соответствующий раздел) свидетельствуют о том, что данный препарат уступает как минимум долутегравиру, в основном в отношении переносимости.

Несмотря на то, что во многих руководствах эфавиренз все еще считается препаратом первого выбора, он не лишен проблем. Для него типичны (наблюдаются в большинстве случаев) умеренные нарушения со стороны ЦНС. Чтобы их «переспать» пациенты должны быть проинструктированы о необходимости приема эфавиренза вечером, перед отходом ко сну. Нарушения со стороны ЦНС проявляются в форме дурноты и головокружения, а также слишком ярких или кошмарных сновидений. Может быть ограничена способность к управлению транспортным средством. Раньше считалось необходимым избегать приема эфавиренза у пациентов, выполняющих посменную работу. Выраженность жалоб при этом, вероятно, коррелирует с повышением плазменной концентрации препарата (Marzolini 2001). По-видимому, для этого существует генетическая предрасположенность, характерная прежде всего, для пациентов негроидной расы (Haas 2004, Wuen 2008). Механизм развития нарушений со стороны ЦНС является неясным, однако имеются данные о том, что проявления нейротоксичности могут быть обусловлены образованием токсичного метаболита (Tovar-y-Romo 2013). Эфавиренз нарушает структуру сна (Gallego 2004). В ходе клинического исследования в течение 4 недель 66 % пациентов после приема препарата сообщали о головокружении, 48 % - о патологических сновидениях, 37 % - о дурноте, 35 % - о нарушениях сна (Fumaz 2002). Хотя в большинстве случаев симптомы со временем разрешаются, приблизительно у каждого пятого пациента они могут персистировать. (Lochet 2003). В таких случаях эфавиренз следует заменить другим препаратом. Результаты нового крупного рандомизированного исследования свидетельствуют о том, что эфавиренз в дозе 400 мг, вероятно, так же эффективен, как ранее применяемая стандартная доза 600 мг, однако характеризуется более высокой переносимостью (ENCORE 2014). В рутинной практике данный подход еще не зарекомендовал себя.

Эфавиренз не оказывает благоприятного влияния на липидный профиль, в отличие от невирапина (Parianti 2007), этравирина (Fätkenheuer 2012) или рилпивирина (Behrens 2014). Кроме того, для эфавиренза типичны такие проявления, как гинекомастия, которая не только является причиной психического стресса, но и может характеризоваться выраженной болезненностью (Rahim 2004). Эфавиренз противопоказан при беременности, несмотря на

то, что его тератогенность, вероятно, является невысокой (Ford 2011). Назначения данного препарата женщинам детородного возраста следует избегать.

**Этравирин (Интеленс®**, раньше **ТМС-125**), синтезированный компанией Janssen-Cilag, представляет собой диарилпиримидиновый (DAPY) аналог и является первым ННИОТ второго поколения. Выданное в 2008 году регистрационное удостоверение распространялось только на применение препарата у пациентов, ранее получавших лечение, в рамках схемы терапии на основе усиленного ИП. Этравирин эффективен в отношении вируса дикого типа и вирусов, имеющих классические мутации резистентности к ННИОТ, такие как K103N (Andries 2004). Барьер к развитию резистентности, очевидно, выше, чем у других ННИОТ, поскольку этравирин способен к гибкому связыванию с обратной транскриптазой путем конформационных изменений (Vingerhoets 2005). Мутации участка связывания фермента могут приводить к нарушению процесса связывания и, таким образом, к некоторому ослаблению эффекта (Das 2004). При неудаче в лечении на фоне приема невирапина этравирин остается потенциальным препаратом для терапии дольше, чем эфавиренз (Cozzi-Lepri 2012).

В исследованиях ИП фазы этравирин снижал вирусную нагрузку у наивных пациентов на 1,99 Log после одной недели лечения (Gruzdev 2003), а при наличии мутаций резистентности к ННИОТ – на 0,89 Log (Gazzard 2003). В исследовании II фазы C233, в котором принимали участие 199 пациентов, ранее получавших лечение и имеющих мутации к ННИОТ и ИП, наблюдалось четкое снижение эффекта при повышении резистентности к ННИОТ (ТМС125 Writing Group 2007). В другом исследовании II фазы (C227) были получены противоречивые результаты: в данном исследовании проводилось сравнение этравирина с препаратом класса ИП, выбранным лечащим врачом, у 116 пациентов с неудачей в лечении на фоне терапии ННИОТ. Исследование было прекращено досрочно в связи с тем, что этравирин в значительной мере уступал другому препарату (Ruxrungtham 2008). Компания аргументировала полученные данные тем, что исходная резистентность в данном исследовании была выше, чем можно было бы ожидать на практике. Кроме того, применялась лекарственная форма этравирина, характеризующаяся низкой биодоступностью, которая к настоящему времени была в значительной мере улучшена (Kakuda 2008).

Для регистрации этравирина было проведено два исследования III фазы (DUET-1 и -2). В рамках данных исследований в общей сложности 1203 пациента с неудачей в лечении на фоне резистентности к ННИОТ и как минимум трем основным ИП получали этравирин или плацебо в комбинации с дарунавиром/r (Lazzarin 2007, Madruga 2007). Дополнительно назначались как минимум два НИОТ, выбранных лечащим врачом, а также вспомогательный препарат T-20. После 96 недель терапии этравирином у 57 % пациентов была достигнута вирусная нагрузка ниже 50 копий/мл, в то время как в группе плацебо частота составила 36 % (Katlama 2010). Разумеется, что эффект, наблюдаемый в исследованиях DUET, также снижался при увеличении количества мутаций к ННИОТ (Tambuyzer 2010, Trottier 2010).

Этравирин хорошо переносится (Cohen 2009). В исследованиях DUET переносимость данного препарата была сравнима с плацебо; однако при этом чаще наблюдалось появление сыпи, типичной для терапии ННИОТ (19 и 11 % соответственно), в большинстве случаев она носила легкий характер (Katlama 2009). В октябре 2009 года компания отправила письмо об отзыве препарата после получения данных о единичных случаях тяжелых аллергических реакций (токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром). Замена эфавиренза на этравирин может помочь уменьшить выраженность побочных эффектов эфавиренза со стороны ЦНС и улучшить липидный профиль (Gazzard 2011, Waters 2011, Fätkenheuer 2012). Тем не менее, у пациентов, хорошо переносящих эфавиренз, преимущества подобной замены отсутствовали (Nguyen 2011).

Актуальные взаимодействия с метадоном или антиретровирусными препаратами, по-видимому, учитывать не следует, за одним исключением: концентрация этравирина в крови значительно снижается при его приеме в комбинации с типранавиром (Kakuda 2006).



Суточная доза составляет 400 мг (2 раза в сутки по 1 таблетке по 200 мг), при этом препарат должен приниматься совместно с приемом пищи, чтобы повысить степень резорбции. Таблетки обладают хорошей растворимостью в воде. Вероятно, с функциональной точки зрения возможен прием препарата 1 раз в сутки, что было продемонстрировано в относительно небольшом исследовании SENSE (Fätkenheuer 2012), однако данный подход не является официально разрешенным. Поскольку компания Janssen-Cilag выпускает также конкурентный препарат рилпивирин, у нее отсутствует мотивация к усовершенствованию тактики приема препарата с уменьшением частоты приема до 1 раза в сутки.

В целом, этравирин является важным, хорошо переносимым вариантом для ранее получавших лечение пациентов с резистентностью к ННИОТ. Как и все остальные антиретровирусные препараты, этравирин нуждается в комбинации с другими активными веществами, которые предотвратят слишком быструю потерю полезного эффекта. При резистентности к НИОТ и ННИОТ применение этравирина в комбинации с новыми или ранее используемыми НИОТ является недостаточным – необходимо всегда комбинировать данный препарат с усиленным ИП.

**Рилпивирин (Эдурант<sup>®</sup>, а также Эвиплера<sup>®</sup>)** был зарегистрирован в ноябре 2011 года. Данное лекарственное вещество, как и этравирин, относится к DAPY-ННИОТ (Janssen 2005), однако имеет еще более длительный период полувыведения, который составляет 40 часов. В исследовании Па фазы у наивных пациентов после 7 дней монотерапии наблюдалось падение вирусной нагрузки в среднем на 1,2 Log, однако при применении препарата в дозе от 25 до 150 мг дозозависимости эффекта выявлено не было (Goebel 2005). В дальнейшем было установлено, что минимальная доза рилпивирин (25 мг) четко уступает другим ННИОТ.

В трех крупных исследованиях проводилось изучение терапии рилпивирин у пациентов, не получавших лечения, в сравнении с его главным конкурентом эфавирензом. В двух двойных слепых рандомизированных исследованиях III фазы (ECHO и THRIVE), в которых приняли участие 1368 пациентов, после 48-96 недель лечения данная терапия характеризовалась сравнимой эффективностью при более высокой переносимости (Cohen 2011, Molina 2011, Behrens 2014). Также рилпивирин оказывал менее неблагоприятное влияние на липидный профиль. В отношении изменения содержания жира в организме каких-либо различий выявлено не было (Tebas 2014). В третьем крупном исследовании (STaR) на примере 786 пациентов, ранее не получавших лечение, сравнивались друг с другом два комбинированных препарата Эвиплера<sup>®</sup> и Атрипла<sup>®</sup> (сравнение терапии рилпивирин и эфавирензом в комбинации с TDF+FTC). Было установлено, что одна схема терапии не уступает другой: после 48 недель лечения частота снижения вирусной нагрузки ниже порога количественного определения составила 89% на фоне приема препарата Эвиплера<sup>®</sup> и 82 % на фоне приема препарата Атрипла<sup>®</sup>, однако переносимость препарата Атрипла<sup>®</sup> была значительно хуже ввиду побочных эффектов со стороны ЦНС (Cohen 2014).

Тем не менее, во всех трех исследованиях случаи развития резистентности и вирусологической неудачи на фоне приема рилпивирин наблюдались чаще, чем на фоне приема эфавиренза: в исследовании ECHO/THRIVE показатели частоты составили 9,0 % и 5 % соответственно, в исследовании STaR – 4 % и 1 % соответственно (Cohen 2012+2014). Возникшие мутации касались, прежде всего, развития резистентности к ННИОТ (преимущественно E138K или K101E) и НИОТ (Rinsky 2012). В исследованиях III фазы было установлено, что риск развития резистентности особенно резко повышается, по сравнению с приемом эфавиренза, у пациентов с высокой виремией. На этом основании официальное применение рилпивирин ограничено наивными пациентами с вирусной нагрузкой ниже 100 000 копий/мл.

Рилпивирин в целом хорошо переносится, могут возникать легкие нарушения со стороны ЦНС, которые, однако, значительно менее выражены, чем при приеме эфавиренза. Наблюдаемое на начальных этапах удлинение интервала QT на фоне приема высоких доз рилпивирин не представляется актуальным (Vanveggel 2009), риск тератогенных эффектов также является низким (Desmidt 2009). Интересен также феномен экспериментальной

## 96 Антиретровирусная терапия (АРТ)

наносуспензии для парентерального (инъекционного) ежемесячного введения в дозах, соответствующих ежедневному приему данного препарата в дозе 25 мг (Verloes 2008). В настоящее время разрабатывается возможность применения рилпивирин в рамках так называемых стратегий долгосрочного действия.

В конце 2013 года возможность официального применения рилпивирин также была распространена на пациентов, ранее получавших лечение. Для участия в исследовании SPIRIT было рандомизировано в общей сложности 476 пациентов с выраженным подавлением репликации вируса, оставшихся на схеме лечения на основе усиленного ИП (для включения было допустимо применение в анамнезе не более двух схем терапии) или переключенных на рилпивирин. Замена препарата в данном случае была успешной и сопровождалась улучшением липидного профиля (Palella 2012).

В целом, рилпивирин стал важным лекарственным препаратом в терапии ВИЧ-инфекции. Определенным недостатком данного препарата в условиях повседневной клинической практики является то, что иногда возникают условия, при которых прием препарата должен обязательно выполняться во время приема пищи, чтобы обеспечить достаточную резорбцию как минимум самой низкой дозы, равной 25 мг. Калорийного напитка или закуска, богатой белком, для этого недостаточно, калорийность приема пищи должна по возможности составлять 500 ккал (Crauwels 2013). Это может представлять собой проблему для пациентов, ведущих нерегулярный образ жизни или соблюдающих определенную диету.

### Литература по ННИОТ

- Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4680-6.
- Anta L, Llibre J, Poveda E, et al. Rilpivirine Resistance Mutations in HIV-1+ Patients Failing NNRTI Therapy: Drug-resistance Database, the Spanish AIDS Research Network. Abstract 710, 19th CROI 2012, Seattle.
- Arasteh K, Ward D, Plettenberg A, et al. Twenty-four-week efficacy and safety of switching virologically suppressed HIV-1-infected patients from nevirapine immediate release 200 mg twice daily to nevirapine extended release 400 mg once daily (TRANxITION). *HIV Med* 2012, 13:236-44.
- Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA  $\leq 100,000$  copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. *AIDS Patient Care STDS* 2014, 28:168-75.
- Boltz V, Bao Y, Lockman S, et al. The Risk of Virologic Failure Associated with Low Frequency Nevirapine-resistant Variants in Women Initiating Nevirapine-containing ART Varies Depending on the History of Exposure to sd-Nevirapine: OCTANE/ACTG 5208. Abstract 105, 19th CROI 2012, Seattle.
- Boltz VF, Zheng Y, Lockman S, et al. Role of low-frequency HIV-1 variants in failure of nevirapine-containing antiviral therapy in women previously exposed to single-dose nevirapine. *PNAS* 2011, 108:9202-7.
- Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:303-12.
- Chu KM, Boulle AM, Ford N, et al. Nevirapine-associated early hepatotoxicity: incidence, risk factors, and associated mortality in a primary care ART programme in South Africa. *PLoS One* 2010, 5:e9183.
- Clumeck N, Mwamba C, Kabeya K, et al. First-line ART with Lopinavir/ritonavir vs Nevirapine with Tenofovir/Emtricitabine or Zidovudine/Lamivudine in a Developing Country: Week 96 of a Prospective Randomized Trial. Abstract 88LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Cohen C, Molina J, Cahn P et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *JAIDS*. 2012 Feb 16. [Epub ahead of print]
- Cohen C, Wohl D, Arribas JR, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2014, 28:989-97.
- Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011, 378:229-37.
- 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.
- Cozzi-Lepri A, Paredes, Phillips AN, et al. The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI. *HIV Med* 2012, 13:62-72.
- 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.
- Crauwels HM, van Heeswijk RP, Buelens A, Stevens M, Boven K, Hoetelmans RM. Impact of Food and Different Meal Types on the Pharmacokinetics of Rilpivirine. *J Clin Pharmacol* 2013 May 30.

## 6.2. Классы лекарственных средств, обзорная информация об отдельных препаратах 97

- Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz 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.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-56.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-456.
- 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, Leon 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.
- Dejesus E, Mills A, Bhatti L, Conner C, Storfer S. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve patients. *Int J Clin Pract* 2011, 65:1240-9.
- ENCORE1 Study Group, Puls R, Amin J, et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV- infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014, 383:1474-82.
- Fatkenheuer G, Duvivier C, Rieger A, et al. Lipid profiles for etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients in the randomized, double-blind SENSE trial. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:685-690.
- Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011, 25:2301-4.
- 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.
- Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2011, 16:759-69.
- Gazzard B, Duvivier C, Zagler C, et al. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48-week results. *AIDS* 2011, 25:2249-58
- 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 placebocontrolled trial for the GESIDA 26/01 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 37:1276-1281.
- Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. TMC278: Potent anti-HIV activity in ART-naïve patients. Abstract 160, 12th CROI 2005, Boston.
- Gruzdev B, Rakhmanova A, Doubovskaya E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naïve, HIV-1 infected subjects. *AIDS* 2003;17: 2487-94.
- 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.
- Haïm-Boukoba S, Morand-Joubert L, Flandre P, et al. Higher efficacy of nevirapine than efavirenz to achieve HIV- 1 plasma viral load below 1 copy/ml. *70. AIDS* 2011, 25:341-4.
- Hirschel B, Perneger T. No patient left behind—better treatments for resistant HIV infection. *Lancet* 2007; 370:3-5. Hukezalie KR, Thumati NR, Côté HC, Wong JM. In vitro and ex vivo inhibition of human telomerase by antiHIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) but not by non-NRTIs. *PLoS One* 2012, 7:e47505. 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-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2- pyrimidinyl]amino]benzotriazole (R278474, rilpivirine). *J Med Chem* 2005, 48:1901-9.
- Johnson JA, Li JF, Morris L, et al. Emergence of drug-resistant hiv-1 after intrapartum administration of singledose 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, Scholler-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.
- Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type- 1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther* 2010, 15:1045-52.
- Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-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, placebocontrolled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.

## 98 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *J Infect Dis* 2013, 207:1157-65.
- Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6.
- Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. *NEJM* 2010, 363:1499-509.
- 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. Madruga 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, placebocontrolled 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 I, 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, Podzamczar 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.
- Mbuagbaw LC, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 12:CD004246.
- McIntyre J, M Hughes M, J Mellors J, et al. Efficacy of ART with NVP+TDF/FTC vs LPV/r+TDF/FTC among antiretroviral-naïve women in Africa: OCTANE Trial 2/ACTG A5208. Abstract 153LB, 17th CROI 2010, San Francisco. 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 antiretroviralnaïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther* 2007;12:325-33. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatmentnaïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378:238-46.
- 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.
- Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS* 2011, 25:57-63.
- Palella F, Tebas P, Gazzard B, et al. SPIRIT study: switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir df (FTC/RPV/TDF) single-tablet regimen (STR) from a ritonavir-boosted protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) maintains HIV suppression. Abstract TUAB0104, XIX WAC 2012, Washington.
- Palella FJ Jr1, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014, 28:335-44.
- 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.
- 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. Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- 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.
- Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48- week analysis. *J AIDS* 2012, 59:39-46.
- 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.
- Ruxrungham 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-naïve, NNRTI-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008, 9:883-96.
- Launay O, Roudiere L, Boukli N, et al. Assessment of cetirizine, an antihistamine, to prevent cutaneous reactions to nevirapine therapy: results of the viramune-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, placebocontrolled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.

## 6.2. Классы лекарственных средств, обзорная информация об отдельных препаратах 99

- Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *J Infect Dis* 2013, 207:1157-65.
- Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6.
- Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. *NEJM* 2010, 363:1499-509.
- 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. Madruga 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, placebocontrolled 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 I, 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, Podzamczek 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.
- Mbuagbaw LC, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 12:CD004246.
- McIntyre J, M Hughes M, J Mellors J, et al. Efficacy of ART with NVP+TDF/FTC vs LPV/r+TDF/FTC among antiretroviral-naïve women in Africa: OCTANE Trial 2/ACTG A5208. Abstract 153LB, 17th CROI 2010, San Francisco. 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-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther* 2007;12:325-33. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378:238-46.
- 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.
- Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized crossover study to compare efavirenz and etravirine treatment. *AIDS* 2011, 25:57-63.
- Palella F, Tebas P, Gazzard B, et al. SPIRIT study: switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir df (FTC/RPV/TDF) single-tablet regimen (STR) from a ritonavir-boosted protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) maintains HIV suppression. Abstract TUAB0104, XIX WAC 2012, Washington.
- Palella FJ Jr1, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014, 28:335-44.
- Parietti 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.
- 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. Podzamczek D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- 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.
- Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48- week analysis. *J AIDS* 2012, 59:39-46.
- 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.
- 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-naïve, NNRTI-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med* 2008, 9:883-96.

## **Ингибиторы протеазы (ИП)**

### **Механизм действия**

Протеаза ВИЧ расщепляет вирусную макромолекулу (так называемый полипротеин gag-pol) на отдельные белки. При ингибировании протеазы нарушается процесс протеолитического расщепления, вследствие чего образуются неинфекционные вирусные частицы. На основании знаний о молекулярной структуре вирусных белков в начале 90-х годов были разработаны первые ингибиторы протеазы (ИП) – лекарственные вещества, модифицированные таким образом, чтобы точно встраиваться в активный центр протеазы ВИЧ (Review: Youle 2007). Ингибиторы протеазы в середине 90-х годов совершили революцию в лечении ВИЧ-инфекции. Как минимум в трех клинических исследованиях была подтверждена эффективность индинавира, ритонавира и саквинавира в отношении клинических конечных точек (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Несмотря на то, что ИП время от времени подвергались критике из-за изначально большого количества принимаемых таблеток и проблем побочных эффектов (см. ниже), они до настоящего времени остаются необходимым компонентом антиретровирусной терапии. Как и в отношении ННИОТ, в течение многих лет между фармацевтическими компаниями наблюдается конкуренция в вопросе о том, какой из ИП является наиболее эффективным. Различия, ранее наблюдаемые в рандомизированных исследованиях, не так велики, как свидетельствуют компрометирующие данные по отдельным ИП. К исключениям относится отозванный с рынка саквинавир в форме твердых желатиновых капсул, неусиленный нелфинавир, а также ритонавир при приеме в качестве единственного ИП в схеме лечения.

Наряду с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта и большим количеством принимаемых таблеток, все ИП характеризуются определенными проблемами при долгосрочной терапии: все они в большей или меньшей степени вызывают липодистрофию и дислипидемию (обзор: Nolan 2003). Также описано развитие нарушений сердечного ритма (Anson 2005) и сексуальной дисфункции на фоне терапии ИП (Schrooten 2001), однако данный аспект не лишен противоречий (Lallemant 2002). ИП характеризуются относительно высокой перекрестной резистентностью, что было установлено еще до появления препаратов данного типа на рынке (Condra 1995). Однако появились дарунавир и типранавир – это два ИП второго поколения, которые еще достаточно эффективны в отношении большинства случаев резистентности к ИП (см. ниже).

Все ИП должны быть усилены с целью достижения достаточной концентрации, для этого может использоваться ритонавир, а также (в последнее время) кобицистат (см. ниже). Поэтому одной из класс-специфических проблем также являются лекарственные взаимодействия. Все ИП являются ингибиторами системы CYP3A4 и взаимодействуют с большим количеством лекарственных препаратов (см. главу *Лекарственные взаимодействия*). Наиболее сильным ингибитором является ритонавир, наиболее слабым – саквинавир.

### **Почему и как должно осуществляться «усиление» эффекта ИП в комбинации с ритонавиром или кобицистатом?**

Ритонавир является крайне мощным ингибитором изофермента 3A4 системы цитохрома P450. Путем ингибирования ферментных системы желудочно-кишечного тракта и печени он может в значительной мере повышать важнейшие фармакокинетические показатели почти всех ИП («усиление»), такие как максимальная концентрация, минимальная (остаточная) концентрация и период полувыведения (Kempf 1997). Наличие взаимодействия между ритонавиром и другими ИП делает возможным снижение количества принимаемых таблеток и частоты приема, а также делает резорбцию препаратов в некоторой мере независимой от приема пищи. При этом упрощается схема ежедневной терапии. Для некоторых ИП стал возможным прием препарата 2 раза в сутки или даже 1 раз в сутки.

После синтезирования кобицистата в 2014 году в арсенале появился второй препарат для усиления ИП. Кобицистат был первоначально разработан как лекарственное вещество для усиления ингибитора интегразы элвитегравира в составе комбинированного препарата фиксированных доз (ФДК) Стрибилд® и уже в 2013 году появился на рынке для использования с этой целью. В исследованиях по ФК атазанавира и дарунавира в комбинации с кобицистатом были достигнуты концентрации ИП, сравнимые с наблюдаемыми на фоне приема ритонавира (Elion 2011, Kakuda 2014). В двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 692 наивных пациента, получавших терапию TDF+FTC+атазанавир, эффект и переносимость кобицистата и ритонавира были сравнимыми (Gallant 2013). На основании этих данных в распоряжении появился самостоятельный препарат-усилитель (фармакоэнхансер) Тибост®, официальное применение которого, тем не менее, ограничено комбинацией с атазанавиром и дарунавиром. Кобицистат характеризуется более высокой растворимостью и, по-видимому, подходит для дальнейшего применения в составе ФДК. Вероятно, он оказывает более селективное действие на систему цитохрома P450, чем ритонавир. Умеренное повышение уровня креатинина в крови представляет собой результат снижения канальцевой секреции креатинина, что характеризуется отсутствием признаков нарушения функции почек (German 2013). Обычно усиление ритонавиром обозначается как «/r» с предварительным указанием названия основного лекарственного вещества. При включении в комбинацию кобицистата за названием препарата ставится обозначение «/c». На фоне применения усиленных ИП у наивных пациентов развитие резистентности наблюдается крайне редко, генетический барьер к развитию резистентности является крайне высоким. Это верно не только для лопинавира/r, для которого представлено максимальное количество данных (Hammer 2006), но также и для фосампренавира/r (Eron 2006), атазанавира/r (Malan 2008), саквинавира/r (Ananworanich 2006) и дарунавира/r (Ortiz 2008). Поэтому многие врачи назначают усиленные ИП, в том числе пациентам с высокой вирусной нагрузкой. Применение усиленных ИП может обеспечить воздействие на резистентные вирусные штаммы путем повышения плазменной концентрации (Condra 2000). Однако как минимум одно рандомизированное исследование, проведенное почти на 200 пациентах, поставило данную концепцию под вопрос, особенно при выраженной резистентности. При повышении дозы усиленного ИП под контролем ТЛМ убедительного повышения вирусологической эффективности не наблюдалось (Albrecht 2011). Следует отметить, что усиление ритонавиром или кобицистатом таит в себе теоретический риск. При этом наблюдаются выраженные межиндивидуальные колебания плазменной концентрации препарата. На фоне снижения остаточной концентрации до минимальной возникают периодические пиковые подъемы концентрации – что может приводить к усилению побочных эффектов. Поэтому при назначении любого фармакоэнхансера, особенно у пациентов с заболеваниями печени, в спорных случаях (недостаточная эффективность, побочные эффекты) должна измеряться плазменная концентрация препарата, поскольку выраженность лекарственных взаимодействий в каждом конкретном случае не может прогнозироваться. Часто требуется коррекция дозы.

Таблица 2.4: Общепринятые дозировки ингибиторов протеазы при усилении

	Дозы (мг)	Количество таблеток*/сутки	Примечания
Атазанавир/r или /c	1 x 300/100**	1 x 2	Без ограничений
Дарунавир/r	2 x 600/100	2 x 2	Без ограничений
Дарунавир/r или /c	1 x 800/100**	1 x 3	Только при определенных мутациях
Фосампренавир/r	2 x 700/100	2 x 2	Применять вместо ампренавира

## 102 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Таблица 2.4: Общепринятые дозировки ингибиторов протеазы при усилении (продолжение)

	Дозы (мг)	Количество таблеток*/сутки	Примечания
Фосампренавир /г	1x1400/200	1 x 4	Разрешен только в США (ИП-наивные пациенты)
Индинавир/г	2 x 800/100	2 x 3	Практически не применяется (камни в почках)
Лопинавир/г	2 x 400/100	2 x 2	Единственная твердая комбинация с усилением
Лопинавир /г	1x 800/200	1 x 4	Только при некоторых мутациях резистентности к ИП
Саквинавир/г	2 x1000/100	2 x 3	Официально разрешенная комбинация с усилением
Типранавир/г	2 x 500/200	2 x 4	Разрешено к применению только у пациентов, ранее получавших лечение

\*В количество таблеток включена доза фармакоэнхансера.

\*\*100 мг ритонавира в комбинации с атазанавиром и дарунавиром можно заменить на 150 мг кобицистата (соответствует одной таблетке)

### Отдельные лекарственные средства

**Ампренавир (Агенераза®)** появился в июне 2000 года и стал пятым препаратом класса ИП в Европе. В 2004 году он был заменен фосампренавиром (Телзир®, см. ниже) и был отозван с рынка.

**Атазанавир (Реатаз®)** появился в 2004 году и стал первым препаратом класса ИП, который можно принимать 1 раз в сутки. Установлено, что у наивных пациентов эффективность атазанавира, как усиленного, так и не усиленного, аналогична наблюдаемой на фоне приема эфавиренза (Squires 2004, Daar 2011) или невирапина (Soriano 2011). В исследовании CASTLE, предусматривающем изучение атазанавира/г в сравнении с лопинавиром/г на примере 883 наивных пациентов, было установлено, что данные схемы терапии обладают как минимум эквивалентной вирусологической эффективностью, при этом на фоне приема атазанавира/г наблюдался более благоприятный липидный профиль и улучшение переносимости со стороны ЖКТ (Molina 2008+2010). В трехгрупповом исследовании ACTG 5257 дарунавир был абсолютно эквивалентен ралтегравиру, однако он был слабее в вирусологическом отношении и характеризовался худшей переносимостью (Landovitz 2014). Несмотря на то, что в большом количестве рандомизированных исследований у наивных пациентов или пациентов с выраженным подавлением репликации вируса недостатков применения неусиленного атазанавира выявлено не было (Malan 2008, Squires 2012), усиление ритонавиром или в последнее время кобицистатом (см. выше) является рекомендуемой тактикой (обзор: Foca 2013). У ранее получавших лечение пациентов с терапевтической неудачей неусиленный атазанавир по эффективности несколько слабее, чем лопинавир (Cohen 2005). Усиленный препарат, напротив, эквивалентен ему, как минимум при ограниченной резистентности к ИП (Johnson 2006).

В отличие от других ИП, атазанавир оказывает менее неблагоприятное влияние на липидный профиль, что открыто рекламировалось компанией в течение нескольких лет. Однако вопрос об актуальности данного заявления остается открытым. Кроме того, это расходится с более ранними сообщениями об отрицательном влиянии атазанавира, усиленного ритонавиром, на липидный профиль (обзор: Carey 2010). Видимых отличий от дарунавира/г в данном отношении выявлено не было (Aberg 2012), а в сравнении с невирапином установлено еще более неблагоприятное влияние атазанавира на липидный профиль (Podzamczek 2011, Landovitz 2014). В настоящее время остается сомнительным вопрос о том, может ли улучшение липидного профиля частично приводить к уменьшению риска инфаркта миокарда и, в конечном итоге, к уменьшению частоты развития липодистрофий. В одном из рандомизированных исследований, проведенных на пациентах, ранее получавших ИП/г, было выявлено, что замена на атазанавир/г не оказывает влияния на процесс накопления абдоминального жира (Moyle 2012), при дальнейшем сравнении с эфавирензом была даже выявлена тенденция к увеличению количества висцерального жира (McComsey 2011).



Проблемой атазанавира является частое повышение уровня билирубина, которое приблизительно в одной трети случаев достигает 3-4 степени, а при усилении возникает еще чаще (Squires 2004, Soriano 2008). У некоторых пациентов развивается желтуха, в исследовании ACTG 5257 данным побочным эффектом было обусловлено 8 % случаев отмены АРТ (Landovitz 2014). Механизм данного явления напоминает механизм развития болезни Мейленграхта, которая характеризуется наличием идентифицированного генетического дефекта (обычно заболевание безвредно) (Rotger 2005). Несмотря на безвредность гипербилирубинемии, при которой описаны лишь отдельные случаи тяжелой гепатотоксичности (Eholie 2004), наличие желтухи или выраженного повышения уровня билирубина (> 5-6 x ВГН) является показанием к отмене атазанавира. Кроме того, проблемой являются некоторые неблагоприятные лекарственные взаимодействия. Прежде всего, при применении атазанавира в комбинации с ННИОТ или тенофовиrom наблюдается четкое снижение плазменной концентрации атазанавира, в связи с чем обязательно назначение ритонавира (Le Ties 2005). Неблагоприятные лекарственные взаимодействия возникают также при одновременном приеме ингибиторов протонной помпы (см. главу *Лекарственные взаимодействия*).

Первичная резистентность к данному лекарственному веществу наблюдается при наличии мутации I50L, которая не должна сказываться на чувствительности к другим ИП (Colonna 2003). С другой стороны, существует ряд вариантов перекрестной резистентности (Schnell 2003).

**Дарунавир (Презиста® , ранее ТМС-114)** – это ИП, разработанный бельгийской фирмой Tibotec (в настоящее время выкуплена компаниями Janssen-Cilag и Johnson & Johnson). Ввиду его выдающегося действия против ИП-резистентных штаммов вируса (Koh 2003) дарунавир изначально был признан потенциально важным препаратом для ранее получавших лечение пациентов с ограниченными вариантами дальнейшего лечения. Тем не менее, в 2008 году его официально разрешенное применение было распространено на всех нуждающихся в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов (см. ниже). Результаты двух исследований Пб фазы, POWER 1 (США) и 2 (Европа), проведенных в июне 2006 года в США и феврале 2007 года в Европе, привели к ускорению процесса регистрации дарунавира в качестве препарата для лечения всех пациентов, ранее получавших лечение. В исследовании POWER было включено почти 600 пациентов (Clotet 2007) с резистентностью, возникшей на фоне интенсивной терапии (в среднем 11 лекарственных веществ, относящихся к трем классам). Оценке подверглось несколько доз дарунавира, усиленного ритонавиром, препаратом сравнения служил другой усиленный ИП. У 46% пациентов группы, получавшей исследуемый препарат в дозе 600 мг (600/100) 2 раза в сутки, вирусная нагрузка после 48 недель лечения была ниже 50 копий/мл, данный результат был значительно лучше, чем в группе сравнения, получавшей контрольный ИП (10 %). В исследованиях DUET, в которых дарунавир комбинировался с этравирином (см. соответствующий раздел), было установлено превосходство данного препарата в рамках резервной терапии.

Даже при предварительном лечении средней интенсивности дарунавир характеризовался превосходством над некоторыми препаратами, к примеру, над лопинавиром. В исследовании ТИТАН, проведенном на 595 пациентах, ранее получавших преимущественно терапию на основе ИП (однако не получавших лопинавир), частота снижения вирусной нагрузки ниже 50 копий/мл после 48 недель лечения составила 71 %, в то время как в группе лопинавира она составила 60 % (Madruga 2007). Подобное превосходство наблюдалось во всех исследуемых группах пациентов. Случаи вирусологической неудачи, а также резистентности к одновременно принимаемым лекарственным средствам на фоне приема дарунавира наблюдались значительно реже; интересен тот факт, что эффективность данного препарата не была скомпрометирована появлением мутаций резистентности к ИП (De Meyer 2008+2009).

В 2008 году показания к назначению данного препарата были распространены на наивных пациентов. В исследовании ARTEMIS дарунавир при приеме 1 раз в сутки был как минимум так же эффективен, как лопинавир (Ortiz 2008, Mills 2009). Однократный прием возможен также у пациентов, ранее получавших лечение, при отсутствии резистентности к дарунавиру (De Meyer 2008, Cahn 2011, Lathouwers 2013). У наивных пациентов применение дарунавира изучалось, прежде всего, в сравнении с ингибиторами интегразы. Несмотря на то, что при этом вновь были получены доказательства высокого барьера к развитию резистентности (столь низкой резистентности не наблюдалось ранее), по данным исследований FLAMINGO и ACTG 5257, данный препарат несколько уступает долутегравиру и ралтегравиру (Clotet 2014, Landovitz 2014).

Дарунавир хорошо переносится. Типичные для ИП побочные эффекты со стороны ЖКТ характеризуются средней степенью выраженности, диарея несколько менее характера, чем для других ИП (Clotet 2007, Madruga 2007). Дислипидемия и повышение печеночных проб, по-видимому, не играет особой роли. Сыпь возникает приблизительно у 5-15 % пациентов.

В последнее время в качестве усиления может применяться кобицистат, в конце 2014 года ожидается появление комбинированного препарата (Kakuda 2014) с подтвержденной биоэквивалентностью. Как и при применении всех остальных усиленных ИП, следует обращать внимание на многочисленные лекарственные взаимодействия. Эффективность дарунавира не является неограниченной. Наличие трех мутаций резистентности в кодонах 32, 47, 50 и 87 (De Meyer 2006) значительно снижает эффективность (Pozniak 2008). Поскольку дарунавир характеризуется структурным сходством с фосампренавиром, их профили резистентности частично перекрываются, однако это сглаживается крайне высоким клиническим порогом к развитию резистентности дарунавира, поэтому, вероятно, не имеет большого клинического значения (Parkin 2008). Кроме того, предшествующее лечение фосампренавиром, по-видимому, не оказывает отрицательного влияния на эффективность дарунавира. Ввиду высокого барьера к развитию резистентности, для данного лекарственного средства представляется возможным даже применение в рамках монотерапии (см. ниже).

**Фосампренавир (Телзир<sup>®</sup>, США: Лексива<sup>™</sup>)** обладает лучшей растворимостью, чем кальций-фосфатный эфир, а резорбционная способность соответствует ампренавиру. Это означает, прежде всего, уменьшение количества принимаемых таблеток. Фосампренавир был официально зарегистрирован в июле 2004 года. Его суточная доза составляет 2 x 700 мг фосампренавира плюс 2 x 100 мг ритонавира (2 x 2 таблетки). Применение данного препарата в неусиленной форме (2 x 1400 мг в сутки) или прием один раз в сутки (1 x 1400 мг + 200 мг ритонавира) не предусмотрен европейским регистрационным удостоверением. В рандомизированном исследовании MERIT были получены данные об эквивалентности двух схем терапии, однако прием препарата один раз в сутки не соответствовал требованиям превосходства европейской организации ЕМЕА, в связи с чем компания ViiV больше не преследует цель официального распространения в Европе схемы приема данного препарата 1 раз в сутки. Если, несмотря на это, врач считает нужным обязательно назначать фосампренавир 1 раз в сутки, для его усиления достаточно 100 мг ритонавира (Hicks 2009).

Было проведено несколько исследований по сравнению фосампренавира с другими ИП. В регистрационном исследовании SOLO, проведенном на *наивных* пациентах, прием усиленного фосампренавира/г один раз в сутки характеризовался эффективностью, практически аналогичной нелфинавиру (Gathe 2004), в относительно небольшом исследовании ALERT его эффективность была сравнима с эффективностью атазанавира/г (Smith 2006). Случаев развития резистентности после 48 недель терапии фосампренавиром/г выявлено не было (MacManus 2004). В исследовании KLEAN (Eron 2006), проведенном на наивных пациентах, отличий в отношении эффективности от лопинавира/г не наблюдалось, однако этого нельзя сказать о переносимости (наблюдалась тяжелая диарея, повышение уровня холестерина). В исследовании КОНТЕХТ у пациентов, ранее получавших лечение,

было выявлено некоторое (незначительное) снижение эффекта фосампренавира/г по сравнению с лопинавиром/г (Elston 2004).

Сегодня фосампренавир играет второстепенную роль. Реальных преимуществ по сравнению с другими ИП обнаружено не было. На преимущество претендует факт отсутствия ограничений в отношении приема препарата с пищей. Важно отметить, что в отсутствии усиления ритонавиром эфавиренз и невирапин могут в значительной мере снижать плазменный уровень данного препарата (вероятно, данное снижение имеет клиническое значение).

**Индинавир (Криксиван®)** – это один из старейших препаратов класса ИП, который изначально был высокоэффективен (Gulick 1997, Hammer 1997). Основной проблемой является его средняя переносимость: в 5-25 % случаев развивается нефролитиаз (Meraviglia 2002), поэтому на фоне терапии обязательно достаточное поступление жидкости в организм (как минимум 1,5 л/сутки). Кроме того, при отсутствии усиления индинавир должен принимать 3 раза в сутки натощак (Naas 2000), а при усилении его доза составляет 2 x 800/100 мг индинавира/г, что, однако, сопровождается увеличением количества побочных эффектов. Специфическими являются кожные проблемы, напоминающие те, которые возникают на фоне терапии ретиноидами: алопеция, сухость кожи, врастание ногтей. Также часто наблюдается гипербилирубинемия. Несмотря на то, что профиль концентрации препарата свидетельствует о возможности снижения дозы и, таким образом, снижения токсического действия (Wasmuth 2007), сегодня индинавир больше не играет значимой роли.

**Лопинавир/г (Калетра®)** – это до настоящего времени единственный препарат класса ИП, который с момента своей регистрации в апреле 2001 года сохраняет стабильную усиливающую дозировку ритонавира, которая повышает концентрацию лопинавира более чем в 100 раз (Sham 1998). При внедрении в 2006 году таблетированной формы, которая сменила ранее используемые капсулы в мягкой оболочке (Gathe 2008), стало возможным снижение количества ежедневно принимаемых таблеток. Лопинавир – один из наиболее подробно описанных ИП во всем мире, с октября 2009 года его также официально разрешено назначать один раз в сутки, после получения результатов нескольких исследований, свидетельствующих о сравнимой эффективности и переносимости (Molina 2007, Gathe 2009, Gonzalez-Garcia 2010). Однако существуют также данные, указывающие на некоторое снижение эффективности при приеме препарата один раз в сутки (Ortiz 2008, Flexner 2010), поэтому рекомендуется назначать лопинавир один раз в сутки только при наличии ограниченного количества мутаций резистентности к ИП.

По данным двойного слепого рандомизированного исследования у *наивных* пациентов лопинавир/г по своей эффективности значительно превосходит неусиленный нелфинавир (Walmsley 2002), в связи с чем в течение длительного времени он считался ИП первого выбора. Тем не менее, в крупных рандомизированных исследованиях, таких как KLEAN, GEMINI, ARTEMIS или CASTLE, было установлено отсутствие превосходства данного препарата над другими усиленными ИП, такими как фосампренавир (Eron 2006), саквинавир (Walmsley 2009) или атазанавир (Molina 2008). В исследовании ACTG 5142 лопинавир/г даже уступал эфавирензу (Riddler 2008), что, в основном, было обусловлено худшей переносимостью.

В открытом рандомизированном исследовании (MaxCmin2) на пациентах, ранее получавших лечение, лопинавир/г показал несколько лучшие результаты, чем усиленный саквинавир (в старой лекарственной форме – Фортоваза®) (Dragstedt 2005). Напротив, в двух рандомизированных исследованиях однозначного вирусологического превосходства над усиленным атазанавиром (Johnson 2006) или фосампренавиром (Elston 2004) выявлено не было, однако количество пациентов, принимавших участие в данном исследовании, было относительно небольшим. В сравнении с дарунавиром/г, действие лопинавира/г было слабее (Madruga 2007, De Meyer 2009).

Развитие резистентности на фоне первичной терапии лопинавиром/г является редким, но принципиально возможным феноменом (Kagan 2003, Conradie 2004, Friend 2004). Лопинавир/г характеризуется высоким генетическим барьером к развитию резистентности, поэтому для терапевтической неудачи, вероятно, требуется наличие в совокупности как минимум 6-8 мутаций резистентности к ИП (Kempf 2002). В связи с этим рассматривается даже вопрос о монотерапии лопинавиром/г (см. ниже). Основной проблемой при терапии лопинавиром являются побочные эффекты со стороны ЖКТ (диарея), которые могут возникать чаще одного раза в сутки (Johnson 2006). Сюда относится, наряду с липодистрофией, часто наблюдаемая дислипидемия, более выраженная, чем на фоне приема атазанавира (Molina 2008, Mallolas 2009), дарунавира (Mills 2009) и саквинавира (Walmsley 2009), однако не более выраженная, чем на фоне приема фосампренавира (Eron 2006). Также следует учитывать многочисленные лекарственные взаимодействия (см. главу *Лекарственные взаимодействия*). При приеме в комбинации с эфавирензом и невирапином доза должна быть повышена.

**Нелфинавир (Вирасепт®)** появился в 1998 году и стал 4-ым по счету препаратом класса ИП. Ввиду большого количества принимаемых таблеток, диареи и низкой противовирусной активности данный лекарственный препарат в конечном итоге практически перестал применяться – это привело к утрате компанией Roche разрешения на регистрацию препарата в январе 2013 года.

**Ритонавир (Норвир®)** стал первым препаратом класса ИП, эффективность которого была подтверждена на определенных клинических конечных точках (Cameron 1998). В качестве монотерапии ИП, тем не менее, ритонавир не применяется, что обусловлено его плохой переносимостью. Прежде всего, пациентов крайне беспокоят жалобы со стороны ЖКТ и парестезии периоральной области. Таким образом, сегодня ритонавир применяется исключительно в качестве усилителя других ИП. При этом его стандартная «детская доза» (2 x 100 мг) переносится лучше. Вследствие выраженной индукции печеночных ферментов возникают многочисленные лекарственные взаимодействия, поэтому при приеме ритонавира противопоказан одновременный прием ряда других лекарственных препаратов (см. главу *Лекарственные взаимодействия*). Метаболические нарушения также возникают чаще, чем на фоне приема других ИП. При нарушениях функции печени назначать препарат следует с осторожностью. В 2010 году вместо имеющейся ранее капсульной лекарственной формы появились таблетки, которые больше не требуют хранения в прохладном месте.

**Саквинавир (Инвираз 500®, ранее Инвираз®, Фортоваза®)** в декабре 1995 года стал первым зарегистрированным препаратом класса ИП, и до сегодняшнего дня является одним из лекарственных средств, эффективность которых подтверждена на определенных клинических конечных точках (Stellbrink 2000). Усиление ритонавиром и прием препарата одновременно с приемом пищи приводят к четкому повышению плазменной концентрации. Используемые ранее капсулы в твердой (Инвираз®) и мягкой (Фортоваза®) желатиновой оболочке в 2005 году были заменены таблетированной формой Инвираз 500®, внедрение которой при отсутствии изменений фармакокинетики препарата позволило уменьшить количество принимаемых таблеток до шести (2 x 2 таблетки по 500 мг + 2 x 100 мг таблетки ритонавира). В исследовании GEMINI на примере 330 наивных пациентов изучалось применение усиленной Инвиразы 500® в сравнении с лопинавиром/г. Резко выраженных различий после 48 недель лечения не наблюдалось (Walmsley 2009), однако каких-либо преимуществ также выявлено не было. В связи с большим количеством принимаемых таблеток саквинавир сегодня практически не играет роли. В мае 2014 года было опубликовано предупреждение о дозозависимом удлинении интервала QT. Подбор дозы в течение первых недель должен выполняться осторожно, под контролем ЭКГ, что в повседневной практике малореализуемо.

**Типранавир (Аптивус®)** – это первый непептидный ИП, который в июле 2005 года был зарегистрирован в Европе в качестве препарата для лечения пациентов, ранее получавших различные схемы лечения. Средняя биодоступность при пероральном приеме требует усиления, для чего должен назначаться ритонавир в дозе 2 x 200 мг (2 x 2!) (McCallister 2004). Типранавир следует принимать вместе с пищей. Он характеризуется хорошей эффективностью против вирусов, резистентных к ИП (Larder 2000), даже при наличии множественных мутаций резистентности. Однако эффективность данного препарата не является неограниченной (Baxter 2006).

Поводом для регистрации препарата послужили результаты двух исследований III фазы (RESIST), в которых приняли участие 1483 пациента, ранее получавших интенсивную терапию, имеющих вирусную нагрузку не менее 1000 копий/мл и как минимум одну первичную мутацию резистентности к ИП. Типранавир или ИП сравнения назначались в составе комбинированной терапии, оптимизированной в зависимости от статуса резистентности. После 48 недель лечения было подтверждено иммунологическое и вирусологическое превосходство типранавира (Hicks 2006). К значимым побочным эффектам относится дислипидемия, которая в исследовании RESIST была выражена сильнее, чем в группе ИП сравнения (повышение уровня триглицеридов 3-4 степени: 22 и 13 % соответственно), а также частичное повышение уровня трансаминаз (3-4 степени: 7 и 1 % соответственно). На фоне приема типранавира должен проводиться мониторинг уровня липидов и трансаминаз.

При сравнении типранавира и лопинавира у наивных пациентов было установлено превосходство последнего, прежде всего, на основании более неблагоприятного профиля побочных эффектов типранавира (Cooper 2006). В связи с этим показания к назначению типранавира по-прежнему ограничены случаями «предшествующего применения большого количества различных схем терапии у взрослых пациентов, являющихся носителями вируса, резистентного к нескольким ИП». При значительном повышении уровня трансаминаз препарат необходимо отменить или вообще не назначать. Типранавир также характеризуется неблагоприятными лекарственными взаимодействиями (см. главу *Лекарственные взаимодействия*): при этом снижается плазменная концентрация лопинавира, атазанавира, абакавира или этравирина, поэтому данные комбинации больше не следует рекомендовать.

Сегодня типранавир представляет собой индивидуальный вариант терапии для пациентов, ранее получавших большое количество различных схем терапии и являющихся носителями вируса, резистентного к ИП. Исследование по прямому сравнению с дарунавиром было преждевременно завершено, поскольку отбор пациентов для участия в исследовании осуществлялся слишком медленно. Полученные к настоящему моменту результаты перекрестного сравнения гетерогенных популяций в исследованиях RESIST (типранавир) и POWER (дарунавир) являются малоубедительными.

#### **Литература по ингибиторам протеазы**

- Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, 28:1184-95.
- Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, et al. A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study. *HIV Clin Trials* 2011, 12:201-14.
- Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, et al. Absence of resistance mutations in antiretroviral-naive patients treated with ritonavir-boosted saquinavir. *Antivir Ther.* 2006;11:631-635.
- Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005, 365:682-6.
- 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.
- Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011, 25:929-939.
- 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.

## 108 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Carey D, Amin J, Boyd M, Petoumenos K, Emery S. Lipid profiles in HIV-infected adults receiving atazanavir and atazanavir/ritonavir: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010, 69:1878-88.
- 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.
- Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014, 383:2222-31.
- Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/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, Ziermann 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 lopinavir/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 Paepe E, de Béthune MP. Influence of baseline protease inhibitor resistance on the efficacy of darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir in the TITAN trial. *J AIDS* 2008, 49:563-4. De Meyer S, Lathouwers E, Dierynck I, et al. Characterization of virologic failure patients on darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS* 2009, 23:1829-40.
- De Meyer SM, Spinosa-Guzman S, Vangeneugden TJ, de Béthune MP, Miralles GD. Efficacy of once-daily darunavir/ritonavir 800/100 mg in HIV-infected, treatment-experienced patients with no baseline resistance-associated mutations to darunavir. *J AIDS* 2008, 49:179-82.
- Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther* 2005, 10:735-43.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-56.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-456.
- Eholie SP, Lacombe K, Serfaty L, et al. Acute hepatic cytolysis in an HIV-infected patient taking atazanavir. *AIDS* 2004, 18:1610-1.
- Elion R, Cohen C, Gathe J, et al. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:1881-6.
- 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.
- Flexner C, Tierney C, Gross R, et al. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naïve patients: results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1041-52.
- Focà E, Ripamonti D, Motta D, Torti C. Unboosted atazanavir for treatment of HIV infection: rationale and recommendations for use. *Drugs* 2012, 72:1161-73.
- 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.
- Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013, 208:32-9.
- Gathe J, Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily lopinavir/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, Ive 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.
- German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J AIDS* 2012, 61:32-40.
- Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther* 2010;15:993-1002.
- Gonzalez-Garcia J, Cohen D, Johnson M, et al. Short communication: Comparable safety and efficacy with once- daily versus twice-daily dosing of lopinavir/ritonavir tablets with emtricitabine + tenofovir DF in antiretroviral- naïve, HIV type 1-infected subjects: 96 week final results of the randomized trial M05-730. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, 26:841-5.

- 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.
- 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, 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, 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.
- 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.
- 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:S54.
- Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, et al. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014, 54:949-57.
- 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 lopinavir/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-tetrahydrofuranylethane-containing nonpeptidic protease inhibitor UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant HIV in vitro. *Antimic 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.
- Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, et al. Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/TDF: ACTG A5257. Abstract 85. 21st CROI 2014, Boston.
- Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. *AIDS* 2000, 14:1943-8.
- Lathouwers E, De La Rosa G, Van de Casteele T, et al. Virological analysis of once-daily and twice-daily darunavir/ritonavir in the ODIN trial of treatment-experienced patients. *Antivir Ther*. 2013 Apr 4.
- Le Tiec C, Barrail A, Goujard C, Taburet AM. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet* 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.
- Madruga 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.
- McComsey GA, Kitch D, Sax PE, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clin Infect Dis* 2011, 53:185-96.
- 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.
- Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. 30. *AIDS* 2009, 23:1679-88.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/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, Andrade-Villanueva J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J AIDS* 2010, 53:323-32.
- Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/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.
- Moyle GJ, Andrade-Villanueva J, Girard PM, et al. A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity. *Antivir Ther* 2012;17:689-700.

## 110 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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 lopinavir/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 darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008, 22:1389-1397.
- Parkin N, Stawiski E, Chappey C, Coakley E. Darunavir/amprenavir cross-resistance in clinical samples submitted for phenotype/genotype combination resistance testing. Abstract 607, 15th CROI 2008, Boston.
- Podzamczak D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Béthune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/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.
- 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, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011, 16:339-48. Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012, 13:233-44.
- Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. Safety and efficacy of a 36-week induction regimen of abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2010, 11:69-79.
- 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.
- Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J AIDS* 2009 Feb 12.
- Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 50:367-74.
- 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.
- Wasmuth JC, Lambert 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.
- Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1195-205.



## Ингибиторы интегразы

### Механизм действия

Интеграза, наряду с обратной транскриптазой и протеазой, является одним из трех ключевых ферментов цикла репликации ВИЧ-1. Интеграза состоит из 288 аминокислот и кодируется геном ВИЧ-*pol*, который участвует в процессе интеграции вирусной ДНК в ДНК клетки-хозяина и необходим для распространения ВИЧ (Nair 2002). С учетом этого обстоятельства он представляет интерес в качестве мишени действия противовирусных препаратов. Есть и еще одно, как минимум теоретическое преимущество: по-видимому, в человеческих клетках отсутствует фермент, аналогичный вирусной интегразе. Это дает надежду на селективное ингибирование вирусной интегразы.

Интеграция вирусной ДНК проходит как минимум в 4 этапа, все из которых теоретически могут нарушаться под действием различных ингибиторов интегразы, ниже представлено упрощенное описание данных этапов (обзор: Lataillade 2006).

Этапы интеграции являются следующими:

- Связывание фермента интегразы в цитоплазме с вирусной ДНК: образуется так называемый преинтеграционный комплекс, характеризующийся относительной стабильностью, → этот этап могут блокировать пиранодипиримидины, являющиеся ингибиторами связывания интегразы ДНК.
- 3'-процессинг: На первом каталитическом этапе интегразы вырезает динуклеотид на обоих концах вирусной ДНК, образуя новые 3'-гидроксильные концы внутри преинтеграционного комплекса → этот этап могут блокировать так называемые ингибиторы процессинга, такие как стирилхинолон или дикетоновые кислоты.
- Перенос цепи: После того как измененный подобным образом преинтеграционный комплекс проникает в ядро клетки через ядерные поры, интеграза связывается с ДНК клетки-хозяина. При этом обеспечивается стыковка гидроксильных концов вирусной ДНК и фосфодиэстеразных мостиков ДНК клетки-хозяина с их необратимым связыванием → этот этап блокируется такими ингибиторами интегразы, как ралтегравир и элвитегравир, относящимися к так называемым ингибиторам переноса цепи интегразой (INSTI).
- Репарация разрывов: Комбинация вирусной ДНК и ДНК клетки-хозяина представляет собой промежуточный продукт, поскольку имеет разрывы, которые восстанавливаются под действием собственных репарационных ферментов клетки-хозяина. В этом процессе интегразы уже не играет роли → репарацию могут блокировать, к примеру, метилксантины.

Разработка ингибиторов интегразы осуществлялась достаточно медленно. Отсутствовали соответствующие методы исследования, которые позволили бы оценить эффект потенциальных лекарственных средств в отношении ингибирования интегразы, кроме того, некоторые лекарственные средства были слишком токсичными. Реальный процесс разработки был запущен лишь приблизительно в 2000 году, когда был раскрыт принцип ингибирования переноса цепи (Hazuda 2000). С 2005 года изучение подобных препаратов проводилось также в рамках клинических исследований, в декабре 2007 года в качестве лекарственного препарата был зарегистрирован первый ингибитор интегразы для лечения ВИЧ-инфекции – ралтегравир. К настоящему моменту на рынок вышли еще два ингибитора интегразы – элвитегравир и долутегравир. Таким образом, препараты данного класса стали основным компонентом многих схем антиретровирусной терапии, в последние годы доля этих препаратов на рынке значительно возросла, а с учетом ранее продемонстрированной высокой эффективности и переносимости, можно прогнозировать дальнейшее развитие этого процесса.

В настоящее время по ингибиторам интегразы остается открытым ряд вопросов, как и по всем остальным новым классам препаратов. Несмотря на замечательную эффективность и переносимость, которая демонстрировалась в течение нескольких лет, данные о долгосрочной (более 5-10 лет) токсичности отсутствуют. Еще одной проблемой может быть

## 112 Антиретровирусная терапия (АРТ)

генетический барьер к развитию резистентности, который, по-видимому, не является особенно высоким, по крайней мере у препарата-пионера ралтегравира. Так у пациентов, ранее получавших усиленные ИП и имеющих неопределяемую вирусную нагрузку, при переключении на ралтегравир наблюдалось повышение частоты вирусологических рецидивов, особенно при уже существующей резистентности (Eron 2009). Также возможна перекрестная межклассовая резистентность. Кроме того, существуют проблемы с измерением плазменной концентрации препаратов, высокая межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность которой вплоть до настоящего времени практически не позволяет провести надежную оценку (Cattaneo 2012). При однократном выявлении резистентности к ингибиторам интегразы препараты данного класса, как и ННИОТ, должны быть отменены, поскольку их прием не снижает репликационную способность вируса. Кроме того, отмена приводит к предотвращению возникновения других мутаций (Wirden 2009) и, разумеется, снижает стоимость лечения.

### Отдельные лекарственные средства

Далее обсуждаются три ранее зарегистрированных ингибитора интегразы: ралтегравир, элвитегравир и долутегравир. Информацию о незарегистрированных и экспериментальных ингибиторах интегразы см. в следующей главе.

**Ралтегравир (Исентресс®)** – это так называемый ингибитор переноса цепи интегразой, который стал первым ингибитором интегразы, представленным на рынке (Hazuda 2000). Ралтегравир оказывает обширное супрессивное действие на R5- и X4-тропные штаммы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. После 10-дневной монотерапии вирусная нагрузка снижается приблизительно на 2 Log (Markowitz 2006).

Хорошие результаты на пациентах, *ранее получавших лечение*, полученные в ранних исследованиях II фазы (Grinsztejn 2007), были подтверждены в двух регистрационных исследованиях с идентичным дизайном BENCHMRK-1 и -2. В них приняли участие 699 пациентов, ранее получавших интенсивную терапию и имевших резистентность к препаратам трех классов. С целью оптимизации терапии участники исследований получали ралтегравир в дозе 2 x 400 мг/сутки или плацебо (Cooper 2008, Steigbigel 2008). После 16 недель лечения частота достижения вирусной нагрузки менее 400 копий/мл составила 79 % и 43 % соответственно. Доля пациентов, у которых, согласно результатам теста на генотипическую резистентность, активный препарат утратил свою эффективность, составила 57 % и 10 % соответственно. Эффект был заметен даже после 5 лет лечения (Eron 2013)

У *наивных* пациентов ралтегравир также был эффективен. Многообещающие данные исследования II фазы (Markowitz 2009) были подтверждены в исследовании III фазы, в котором проводилась сравнительная оценка ралтегравира и эфавиренза на примере 563 пациентов (Lennox 2009): после 48 недель лечения частота снижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл составила 86 % и 82 % соответственно. Поскольку в группе ралтегравира наблюдалось более быстрое снижение вирусной нагрузки, параллельно наблюдалось более выраженное нарастание количества клеток CD4 (189 и 163 клетки/мкл соответственно). При этом ралтегравир характеризовался лучшей переносимостью, а эффект сохранялся в течение 5 лет (Rockstroh 2013). В связи с этим с сентября 2009 года ралтегравир официально разрешен к применению в рамках первичной терапии. В исследовании ACTG-5257 установлено его превосходство над такими ИП, как атазанавир/г и дарунавир/г (Landovitz 2014).

До настоящего времени наблюдается отличная переносимость ралтегравира. В исследовании BENCHMRK она была сравнима с наблюдаемой при приеме плацебо. Данные о часто встречающихся побочных эффектах, специфичных для ралтегравира, до настоящего времени получены не были. Зарегистрированы казуистические случаи таких нежелательных явлений, как рабдомиолиз, гепатит, сыпь и бессонница (Gray 2009, Santos 2009, Dori 2010, Tsukada 2010). Также получены данные о безопасности применения ралтегравира при коинфекции

вирусами гепатита (Rockstroh 2012). При нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. Риск аутоиммунных заболеваний, зарегистрированных в исследованиях на животных, до настоящего времени не подтвержден (Beck-Engeser 2010). Данные о применении препарата у детей и беременных женщин также являются ограниченными (Taylor 2011). Повод для спекуляций дал тот факт, что в течение первых недель терапии ралтегравиром вирусная нагрузка снижается значительно быстрее, чем на фоне приема эфавиренза (MurRAY 2007). В настоящее время проводится большое количество экспериментальных исследований по изучению эффекта ралтегравира в качестве компонента эрадикационной терапии (см. раздел «Эрадикация»). Тем не менее, некоторые эксперты считают, что эффект ралтегравира лишь в небольшой степени связан с противовирусной активностью, и он скорее обусловлен механизмом действия данного препарата (Siliciano 2009).

Что известно о резистентности в настоящее время? По-видимому, существует как минимум два актуальных пути развития генетической резистентности, они обусловлены мутациями N155H или Q148K/R/H, обе из которых локализуются в каталитическом ядре интегразы (Grinsztejn 2007, Malet 2008). Третий путь, по-видимому, опосредован мутацией Y143 (Delelis 2010). По существующим представлениям резистентность развивается особенно быстро на фоне применения неэффективных базовых комбинаций (Grinsztejn 2007, Taiwo 2011). Полученные данные свидетельствуют о том, что барьер к развитию резистентности не является крайне высоким. Однако он выше, чем у ННИОТ: с другой стороны, в отличие от, к примеру, невирапина, нескольких дней монотерапии будет недостаточно для селекции мутаций резистентности (Miller 2010). При этом вероятно развитие широкой перекрестной резистентности к элвитегравиру (DeJesus 2007, Garrido 2012). Уже описаны первые случаи передачи вирусов, имеющих подобную резистентность (Boyd 2011, Young 2011).

О потенциальной «тонкости льда» свидетельствуют также результаты исследований SWITCHMRK (Eron 2010), в которых приняли участие около 700 пациентов, имевших вирусную нагрузку менее 50 копий/мл на протяжении как минимум трех месяцев получения АРТ на основе лопинавира/г. Пациенты либо продолжали принимать лопинавир/г, либо меняли данный препарат на ралтегравир. Несмотря на улучшение липидного профиля при приеме ралтегравира, у 6 % пациентов данной группы после 24 недель терапии вирусная нагрузка вновь стала определяемой. На основании наличия подобных рецидивов, особенно у пациентов, ранее получавших длительное лечение, ралтегравир не был признан «не уступающим лопинавиру». Даже если результаты небольшого исследования SPIRAL не смогут этого подтвердить (Martinez 2010), уже имеющиеся результаты свидетельствуют против слишком наивной замены усиленного ИП на ралтегравир. Однако подобная замена может быть относительно безопасной для пациентов, испытывающих неудобства при инъекционном введении Т-20 (De Castro 2009, Grant 2009, Gallien 2011).

Рекомендуемая доза препарата составляет 1 таб. (400 мг) 2 р/сутки, независимо от приема пищи. К сожалению, при приеме 1 р/сутки препарат действует несколько слабее, как уже было установлено в исследовании QDMRK (Eron 2011). В настоящее время в рамках крупного исследования ONCEMRK изучается лекарственная форма с новой дозировкой препарата (1200 мг, 1 x 2 таблетки по 600 мг).

Благоприятным является то, что ралтегравир, очевидно, не является ни индуктором, ни ингибитором системы ферментов цитохрома 450, поэтому клинически значимые взаимодействия с другими антиретровирусными препаратами маловероятны (Rizk 2014). Уже поэтому ралтегравир представляет собой важную терапевтическую возможность при сопутствующем приеме лекарственных препаратов, предусматривающих лекарственные взаимодействия, к ним относятся, к примеру, туберкулостатики (Grinsztejn 2014) и химиотерапевтические препараты. По-видимому, возможна даже комбинация с рифампицином (Wenning 2009). Однако при одновременном приеме ИПП, таких как омепразол, плазменная концентрация ралтегравира повышается в 3-4 раза – клиническая значимость данного феномена остается неясной (Iwamoto 2009). В целом, ралтегравир

является важным лекарственным препаратом для пациентов, являющихся носителями резистентного вируса, а также пациентов, ранее не получавших лечения. Недостатком ралтегравира является необходимость приема 2 р/сутки, поэтому вопрос о его приеме в составе комбинированного препарата 1 р/сутки даже не рассматривается. В настоящее время усиленно разрабатывается новая лекарственная форма (см. также 3 раздел главы «АРТ»). Также было бы желательно получение большего количества данных путем терапевтического лекарственного мониторинга.

**Элвитегравир** (в составе препарата **Стрибилд**<sup>®</sup>, ранее «таблетки QUAD») – это ингибитор интегразы, выпускаемый компанией Gilead, биохимически подобный антибиотикам класса хинолонов (Sato 2006). Элвитегравир, как и ралтегравир или долутегравир, ингибирует процесс переноса цепи интегразой. В одном из первых исследований у 40 пациентов после 10 дней монотерапии наблюдалось снижение вирусной нагрузки приблизительно на 2 Log (DeJesus 2006). Данный препарат показал хороший эффект у ранее получавших лечение пациентов в сравнении с усиленным ИП (Zolopa 2010). В отличие от ралтегравира, элвитегравир должен быть усилен (кобицистатом или ритонавиром), поэтому может приниматься 1р/сутки.

Чтобы не зависеть от ранее монопольного усиливающего препарата ритонавира, одновременно с элвитегравиром разрабатывался новый фармакоэхансер кобицистат. Так называемые таблетки QUAD (в настоящее время носят название Стрибилд<sup>®</sup>) представляют собой комбинированный препарат, содержащий 4 препарата, выпускаемые компанией Gilead (элвитегравир, кобицистат, тенофовир и FTC), в одной таблетке. Данные таблетки продемонстрировали хорошую переносимость в исследовании II фазы, проведенном на наивных пациентах (Cohen 2011). Для регистрации ЕМА в июне 2013 года было проведено два крупных исследования III фазы на наивных пациентах: в исследовании 236-0102 приняли участие 700 пациентов, получавших QUAD или TDF+FTC+эфаавиренз (Sax 2012), в исследовании 236-0103 приняли участие 708 пациентов, получавших QUAD или TDF+FTC+атазанавир/г (DeJesus 2012). После 48 недель лечения снижение вирусной нагрузки менее 50 копий/мл в группе QUAD было достигнуто у 88% и 90% пациентов соответственно, в то время как во второй группе – у 84 % и 87 % пациентов соответственно. В обоих исследованиях различий между подгруппами (разделенными по полу, возрасту, количеству клеток CD4, выраженности вирусной нагрузки) выявлено не было.

Переносимость препарата была хорошей, на фоне приема элвитегравира несколько чаще наблюдалась тошнота (21 % и 14 % соответственно), однако при этом реже возникали головокружения (7 % и 24 % соответственно) и дислипидемия. Результаты обоих исследований к настоящему времени подтверждены на протяжении периода длительностью более 144 недель (Clumeck 2014, Wohl 2014). Определенной проблемой является комбинация тенофовира и кобицистата, являющихся потенциально нефротоксичными препаратами. Это приводит к ингибированию канальцевой секреции креатинина, что сопровождается повышением плазменного уровня креатинина (чаще легкой степени), при этом какие-либо признаки нарушения функции почек отсутствуют (German 2012). Потенциальные клинические проблемы могли бы заключаться в контроле плазменного уровня креатинина на фоне приема QUAD. В обоих исследованиях III фазы наблюдалось снижение рассчитанной СКФ на 13-14 мл/мин. В любом случае рекомендуется частое выполнение контрольных анализов (на начальном этапе ежемесячно). Некоторые эксперты рекомендуют принимать за исходные показатели СКФ и креатинина значения, полученные через 1 месяц после начала приема препарата Стрибилд<sup>®</sup>. В дальнейшем наблюдается нарастание проявлений нефротоксичности тенофовира, что обусловлено эффектом кобицистата.

В крупном, двойном слепом, рандомизированном исследовании III фазы, проведенном с участием 700 пациентов, ранее получавших лечение и имевших лекарственную резистентность, на фоне приема элвитегравира и ралтегравира, были зафиксированы сравнимые эффекты (Elion 2013); прием препарата Стрибилд<sup>®</sup> был допустим для пациентов, ранее получавших лечение и не имевших резистентности к ИИ. У пациентов, получающих

терапию на основе ИП и ННИОТ замена препарата также возможна, как показали результаты двух крупных исследований (Arribas 2014, Pozniak 2014). Однако в обоих исследованиях у пациентов, получавших терапию первой или второй линии, резистентность не наблюдалась или была крайне ограниченной – таким образом, на фоне приема элвитегравира у пациентов, ранее получавших интенсивную терапию на основе ИП (к примеру, в рамках исследования STARTMRK по ралтегравиру, см. выше), нельзя полностью исключить вирусологический рецидив.

Что касается мутаций резистентности, существует как минимум два пути развития резистентности, обусловленных мутациями T66I или E92Q (Shimura 2008). Особенно высокую резистентность обуславливает наличие мутации E92Q. При наличии мутации Y143, вызывающей резистентность к ралтегравиру, определенный эффект препарата, по-видимому, все же сохраняется (Metifiot 2011). Тем не менее, резистентность элвитегравира и ралтегравира по большей части перекрываются, вероятно, существует межклассовая перекрестная резистентность (Garrido 2012). В одном из небольших исследований, предусматривающем замену элвитегравира на ралтеграбир, вирусологический ответ отсутствовал (DeJesus 2007). Клинически значимые взаимодействия у элвитегравира практически отсутствуют, как минимум они не характерны для НИОТ, дарунавира, типранавира, фосампренавира или этравирина. Однако при одновременном приеме лопинавира/г и атазанавира/г обязательна коррекция дозы, а доза маравирока должна быть уменьшена вдвое (Ramanathan 2011). Прием антацидов должен быть отделен от приема элвитегравира определенным временным интервалом, однако прием ИПП при этом не составляет проблемы (Ramanathan 2013).

Через несколько месяцев будет официально зарегистрирован элвитеграбир в форме монопрепарата (Витекта®) (однако в связи со спорами по поводу лицензии данный препарат все еще недоступен). Его следует комбинировать с усиленным ИП.

**Долутеграбир (GSK-1349572)** – это новый ингибитор интегразы, синтезированный при сотрудничестве компаний Shinogi и GSK, в настоящее время разработка данного препарата осуществляется компанией ViiV Healthcare. Являясь ингибитором интегразы второго поколения, данный препарат в некоторой мере усовершенствован: прежде всего, в плане фармакокинетики (прием 1р/сутки, возможен прием без усиления, независимо от приема пищи) и благоприятного профиля резистентности. В исследовании Па фазы, предусматривающем 10-дневную монотерапию у 35 пациентов, было зафиксировано снижение вирусной нагрузки до 2,5 Log при приеме препарата в дозе 50 мг, у 7/10 пациентов на фоне приема дозы 50 мг было достигнуто снижение вирусной нагрузки менее 50 копий/мл (Min 2011).

*Наивные пациенты:* После получения обнадеживающих данных исследования SPRING-1 (Stellbrink 2013), было проведено исследование Ib фазы, в котором проводилось двойное слепое сравнение долутегравира с конкурентным препаратом ралтеграбиром. В исследовании SPRING-2 принимали участие 822 пациента, получавших два НИОТ в сочетании с приемом 50 мг долутегравира 1 р/сутки или ралтегравира 2 р/сутки. После 96 недель лечения снижение вирусной нагрузки ниже порога количественного определения наблюдалось у 81 % и 76 % пациентов соответственно, переносимость препаратов при этом была сравнимой. Таким образом, было установлено соответствие критерию отсутствия превосходства. На фоне неудач в лечении наблюдалось меньше случаев развития резистентности (Raffi 2013). В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы SINGLE, проведенном на 833 наивных пациентах, эффективность комбинированного препарата, содержащего долутеграбир+ABC+ЗТС (в скором времени будет доступен под названием Триумек®), была несколько выше, чем схемы терапии TDF+FTC+эфаавиренз, однако относительно большое количество пациентов прекратили прием эфаавиренза из-за побочных эффектов (Walmsley 2013). В исследовании FLAMINGO, в котором проводилось сравнение долутегравира с дарунавиром/г, долутеграбир показал очень хороший результат и

даже характеризовался вирусологическим превосходством (Clotet 2014). Случаев развития резистентности также не наблюдалось.

*Пациенты, ранее получавшие лечение:* В двойном слепом рандомизированном исследовании SAILING, в котором приняли участие 715 пациентов с уровнем плазменной вирусной нагрузки не менее 400 копий/мл на текущей схеме АРТ (половина пациентов имели резистентность к препаратам трех классов), предусматривался прием долутегравира или ралтегравира в сочетании с другими препаратами в составе оптимизированной терапии. После 24 недель лечения в группе долутегравира было значительно больше пациентов, достигших снижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл (79 % и 70 % соответственно). Превосходство долутегравира регистрировалось значительно реже у пациентов с вирусологической неудачей в анамнезе (Cahn 2013). Этот препарат проявляет активность даже при наличии резистентности к ИИ: данные исследований VIKING свидетельствуют о том, что при резистентности к ралтегравиру и элвитегравиру могут быть эффективны высокие дозы долутегравира, которые позволяют преодолеть резистентность к ИИ (Eron 2013, Castagna 2014). При приеме 100 мг долутегравира у значительной доли пациентов было достигнуто снижение вирусной нагрузки ниже порога количественного определения.

Долутеграви́р, как и оба других ингибитора интегразы, характеризуется крайне хорошей переносимостью. Обращает на себя внимание повышение уровня креатинина, которое, тем не менее, не является значительным и обусловлено ингибированием транспортной системы почек. При повышении дозы до 100 мг наблюдается хорошая переносимость (Castagna 2014). Барьер к развитию резистентности, вероятно, выше, чем у других ингибиторов интегразы, что обусловлено длительным связыванием с интегразным комплексом (Hightower 2011). Данные о перекрестной резистентности, по-видимому, не являются полными (Kobayashi 2011). Специфическая резистентность обусловлена, в основном, наличием мутации T124A, а также типичными для ралтегравира мутациями 148 кодона. По-видимому, появление как минимум двух дополнительных мутаций оказывает отрицательное влияние на эффект препарата (Canducci 2011, Garrido 2011, Castagna 2014).

В комбинации с эфавирензом, невирапином, фосампренавиром, типранавиром или рифампицином долутеграви́р должен назначаться в дозе 2 x 50 мг. Антациды должны приниматься с определенным интервалом (Patel 2011, Song 2011, Dooley 2013). К счастью, прием препарата одновременно с приемом пищи не влияет на резорбцию (Song 2012).

После получения регистрационного удостоверения в 2014 году долутеграви́р быстро заслужил важное место в терапии ВИЧ-инфекции. Его основными преимуществами являются хорошая переносимость, высокий барьер к развитию резистентности, возможность приема 1р/сутки и отсутствие необходимости усиления. После получения результатов исследования SINGLE идет разработка комбинированного препарата Триумек®, содержащего НИОТ абакавир и 3ТС. Решается вопрос о его регистрации в 2014 году – таким образом, данный препарат станет основой первого «режима приема одной таблетки один раз в сутки» (STR), не содержащего тенофовира.

#### **Литература по ингибиторам 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.
- Arribas J, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification of PI + RTV + FTC/TDF to E/C/F/TDF maintains HIV suppression and is well-tolerated. Abstract 551LB. 21st CROI 2014, Boston.
- Beck-Engeser GB, Eilat D, Harrer T, Jack HM, Wabl M. Early onset of autoimmune disease by the retroviral integrase inhibitor raltegravir. *PNAS* 2009 Nov 18. [Epub ahead of print]
- Boyd SD, Maldarelli F, Sereti I, et al. Transmitted raltegravir resistance in an HIV-1 CRF\_AG-infected patient. *Antivir Ther* 2011, 16:257-61.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013, 382:700-8.
- Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis* 2011, 204:1811-5. Castagna A,

- Maggiolo F, Penco G, et al. VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014, 210:354-62.
- Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P. Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:460-4.
- Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014, 383:2222-31.
- Clumeck N, Molina JM, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J AIDS* 2014;65:e121-4.
- Cohen C, Elion R, Ruane P, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:F7-12.
- 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 virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1259-67.
- 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. 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, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 379:2429-38.
- Delelis O, Thierry S, Subra F, et al. Impact of Y143 HIV-1 integrase mutations on resistance to raltegravir in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:491-501.
- Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J AIDS* 2013, 62:21-7.
- Dori L, Buonomini AR, Viscione M, Sarmati L, Andreoni M. A case of rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2010, 24:473-5.
- Elion R, Molina JM, et al; Study 145 Team. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63:494-7.
- Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:907-15.
- Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013, 207:740-8.
- Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:587-96. Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1+2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010, 375:396-407.
- Gallien S, Braun J, Delaugerre C, et al. Efficacy and safety of raltegravir in treatment-experienced HIV-1-infected patients switching from enfuvirtide-based regimens: 48 week results of the randomized EASIER ANRS 138 trial. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:2099-106.
- Garrido C, Soriano V, Geretti AM, et al. Resistance associated mutations to dolutegravir (S/GSK1349572) in HIV-1-infected patients - Impact of HIV subtypes and prior raltegravir experience. *Antiviral Res* 2011, 90:164-167. Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-1-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar 26. [Epub ahead of print] German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J AIDS* 2012, 61:32-40.
- Grant PM, Palmer S, Bendavid E, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed HIV-1 infected patients: effects on level of residual viremia and quality of life. *J Clin Virol* 2009, 46:305-8.
- Gray J, Young B. Acute onset insomnia associated with the initiation of raltegravir: a report of two cases and literature review. *AIDS Patient Care STDS* 2009, 23:689-90.
- Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014, 14:459-67.
- 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.
- Hightower KE, Wang R, Deanda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:4552-9.

## 118 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Iwamoto M, Wenning LA, Nguyen BY, et al. Effects of omeprazole on plasma levels of raltegravir. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 489-492.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:813-21.
- Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, et al. Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/TDF: ACTG A5257. Abstract 85. 21st CROI 2014, Boston.
- Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2006, 20:489-501. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J AIDS* 2010, 55:39-48.
- Luna MM, Libre 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.
- 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, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection. *J AIDS* 2009, 52:350-6.
- Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010, 24:1697-707.
- Métifiot M, Vandegraaff N, Maddali K, et al. Elvitegravir overcomes resistance to raltegravir induced by integrase mutation Y143. *AIDS* 2011 Apr 18. [Epub ahead of print]
- Miller M, Barnard R, Witmer M, et al. Short-term raltegravir monotherapy does not predispose patients to develop RAL resistance during subsequent combination therapy: analysis of samples from protocol 004. Abstract 557, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011, 25:1737-45.
- 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.
- Patel P, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2011 Apr 28. [Epub ahead of print]
- Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switch from NNRTI plus FRC/TDF to E/C/F/TDF maintains HIV suppression and is well-tolerated. Abstract 553LB. 21st CROI 2014, Boston.
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:927-35.
- Ramanathan S, Mathias AA, German P, Kearney BP. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the HIV integrase inhibitor elvitegravir. *Clin Pharmacokinet* 2011, 50:229-44.
- Ramanathan S1, Mathias A, Wei X, et al. Pharmacokinetics of once-daily boosted elvitegravir when administered in combination with acid-reducing agents. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013, 64:45-50.
- Rizk ML, Houle R, Chan GH, Hafey M, Rhee EG, Chu X. Raltegravir has a low propensity to cause clinical drug interactions through inhibition of major drug transporters: an in vitro evaluation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014, 58:1294-301.
- Rockstroh J, Teppeler H, Zhao J, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med* 2012, 13:127-31.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J AIDS* 2013, 63:77-85.
- Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *CID* 2011, 53:807-16.
- Sato M, Motomura T, Aramaki H, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J Med Chem* 2006, 49:1506-8.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012, 379:2439-48.
- 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.
- Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montreal.
- Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of Atazanavir and Atazanavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of the Next-Generation HIV Integrase Inhibitor, S/GSK1349572. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 2011, 72:103-8Feb 22. [Epub ahead of print]
- Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56:1627-9.
- Song I, Borland J, Min S, et al. The effect of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:3517-21.May 9. [Epub ahead of print]
- 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.
- Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013, 27:1771-8.



## 6.2. Классы лекарственных средств, обзорная информация об отдельных препаратах 119

- Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naive HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011, 25:2113-22.
- Taylor N, Touzeau V, Geit M, et al. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. *Int J STD AIDS* 2011, 22:358-60.
- Tsukada K, Teruya K, Tasato D, et al. Raltegravir-associated perihepatitis and peritonitis: a single case report. *AIDS* 2010, 24:160-1.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013, 369:1807-18.
- Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:2852-6.
- Wirden M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir has no residual antiviral activity in vivo against HIV-1 with resistance-associated mutations to this drug. *J Antimicrob Chemother*. 2009, 64:1087-90.
- Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:e118- e120.
- Young B, Fransen S, Greenberg KS, et al. Transmission of integrase strand-transfer inhibitor multidrug-resistant HIV-1: case report and response to raltegravir-containing antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2011, 16:253-6.
- Zolopa AR, Berger DS, Lampiris H, et al. Activity of elvitegravir, a once-daily integrase inhibitor, against resistant HIV Type 1: results of a phase 2, randomized, controlled, dose-ranging clinical trial. *J Infect Dis* 2010, 201:814-22.

## Ингибиторы проникновения

### Механизм действия

При проникновении ВИЧ в клетку CD4 существует три ключевых этапа:

1. Связывание ВИЧ с оболочечным белком gp120 рецептора CD4 («Прикрепление»)
2. Связывание с корецептором и окончательное
3. Слияние вируса и клетки

Данные этапы изображены на рисунке, представленном ниже.

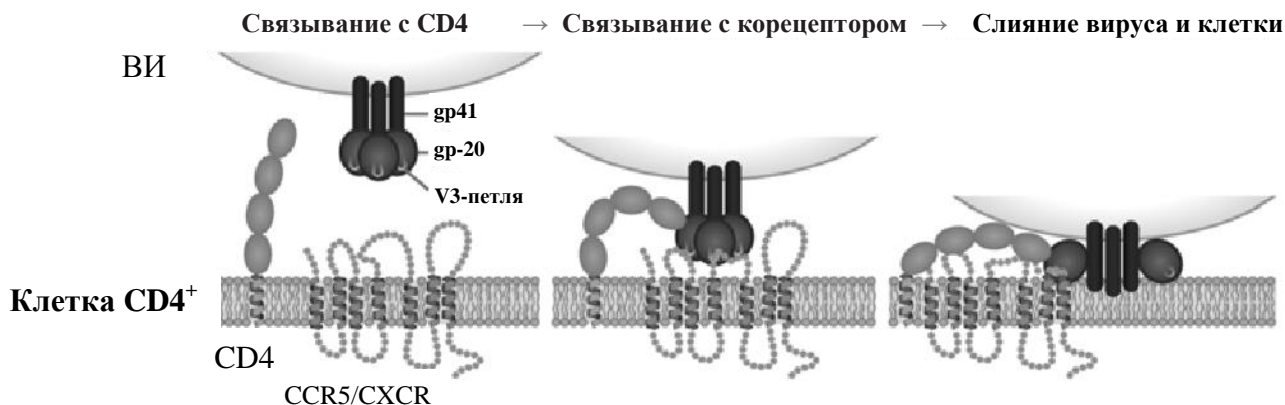


Рисунок 1: Проникновение ВИЧ в клетку CD4+, три основных этапа.

Все три этапа проникновения вируса могут блокироваться под действием лекарственных препаратов. Этап 1 – под действием ингибиторов прикрепления, этап 2 – под действием антагонистов корецепторов, этап 3 – под действием ингибиторов слияния. Все три класса действующих веществ: ингибиторы прикрепления, антагонисты корецепторов (в зависимости от типа корецептора следует различать антагонисты CCR5 и CXCR4) и ингибиторы слияния – на сегодняшний момент упрощенно объединяют в один класс – ингибиторы проникновения. Они стали 4-ым классом лекарственных средств для антиретровирусной терапии после НИОТ, ННИОТ и ИП. В отличие от препаратов других классов, ингибиторы проникновения действуют не на внутриклеточном уровне, а уже на ранних этапах цикла репликации ВИЧ – данное обстоятельство, в целом, способствует улучшению переносимости.

В то время как ингибиторы прикрепления еще находятся на этапе клинических испытаний, уже существуют зарегистрированные препараты, содержащие маравирик (группа антагонистов корецепторов) и Т-20 (первый ингибитор слияния). Маравирик и Т-20 обсуждаются в данной главе, информацию о других ингибиторах проникновения можно найти в следующей главе, посвященной АРТ 2015/2016.

### Антагонисты корецепторов

#### Общая информация

Наряду с рецептором CD4, для входа ВИЧ в клетку-мишень нужны так называемые корецепторы. Наиболее важными из них являются CCR5 и CXCR4, которые были открыты в середине 90-х годов (Alkhatib 1996, Deng 1996, Doranz 1996). Эти рецепторы получили свои названия по естественным хемокинам, которые связываются с ними в нормальных условиях. Их номенклатура является производным от названий аминокислотных последовательностей. Для CCR5-рецепторов характерно связывание с «СС-хемокинами» MIP и RANTES, для CXCR4-рецепторов – с «СХС-хемокином» SDF-1.

Различные варианты ВИЧ используют для входа в клетку-мишень рецепторы CCR5 или CXCR4. В зависимости от рецепторного тропизма, выделяют варианты ВИЧ R5, которые используют для этого корецепторы CCR5; вирусы, имеющие преимущественную тропность

к рецепторам CXCR4, носят название X4-вирусов. Вирусы R5 – это вирусы, инфицирующие, в основном, макрофаги (ранее их называли «М-тропные» вирусы), X4-вирусы инфицируют преимущественно Т-лимфоциты (ранее их называли «Т-тропные» вирусы). Вирусы с «двойным тропизмом» могут использовать рецепторы обоих типов, кроме того, существуют также смешанные популяции R5- и X4-вирусов. У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов R5-вирусы обнаруживаются на ранней стадии инфекции; X4-вирусы, которые, вероятно, могут инфицировать более широкий спектр клеток, обнаруживаются только на поздних стадиях. Кроме того, они обнаруживаются практически только в смешанных популяциях X4/R5, чистые X4-популяции наблюдаются крайне редко. При прогрессировании заболевания часто происходит смена тропизма R5 на X4 (Connor 1997, Scarlatti 1997).

У некоторых людей наблюдается врожденное снижение экспрессии CCR5-рецепторов. Это чаще всего обусловлено делецией 32 пары азотистых оснований в гене CCR5 ( $\Delta$ 32-мутация). Для людей, имеющих такой генный дефект, риск инфицирования ВИЧ ниже, а прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием СПИДа происходит медленнее (Dean 1996, Liu 1996, Samson 1996). Недостаточное количество CCR5-рецепторов вследствие подобного генного дефекта, очевидно, является стойким и сохраняется, независимо от течения заболевания. Таким образом, медикаментозная блокада CCR5-рецепторов посредством назначения так называемых антагонистов CCR5-коррецепторов является привлекательной терапевтической целью. В 2008 году было опубликовано описание клинического случая ВИЧ-инфицированного пациента с острым миелолейкозом, перенесшего аллогенную трансплантацию стволовых клеток от здорового донора, гомозиготного по  $\Delta$ 32-мутации – после трансплантации вирусная нагрузка была ниже порога количественного определения даже без АРТ и до сих пор (более 5 лет) сохраняется на том же уровне (Hütter 2009, Allers 2011). У наивных пациентов доля R5-тропных вирусов составляет 80-90 %, у ранее получавших лечение пациентов она составляет около 50 % (Hoffmann 2007). Тропизм к рецепторам зависит от стадии инфекции. Чем выше количество клеток CD4 и чем ниже вирусная нагрузка, тем скорее будут обнаружены R5-вирусы (Moyle 2005, Brumme 2005). Чистые X4-популяции обнаруживаются практически только на стадиях прогрессирования заболевания. При уровне CD4 выше 500/мкл они обнаруживаются только в 6 % случаев, однако при его снижении менее 25/мкл – более чем в 50 % случаев (Brumme 2005).

Это означает, что антагонисты CCR5 должны применяться скорее на ранних этапах течения заболевания. Их назначение в рамках стратегии резервной терапии у многих пациентов с прогрессирующей инфекцией (носителей X4-вирусов) часто не имеет реальных оснований. Они могли бы сыграть роль в «замене» более привычных антиретровирусных препаратов, направленной, к примеру, на снижение митохондриальной токсичности.

### **Тест на определение типа тропизма**

Несмотря на то, что антагонисты CCR5, по-видимому, не оказывают отрицательного воздействия при наличии смешанной вирусной популяции X4/R5 (см. ниже), выполнение анализа до начала терапии является обязательным хотя бы на основании стоимости лечения, поскольку результаты данного анализа позволяют получить индивидуальное разъяснение вопроса о том, имеет ли смысл назначение антагониста CCR5. Кроме того, существует возможность того, что неэффективность антагониста CCR5 приведет к неустойчивости всей схемы АРТ и развитию новых мутаций резистентности. Таким образом, к настоящему времени появилась целая новая отрасль лабораторных исследований, имеющая своей целью исключительно достоверное прогнозирование типа коррецептора, используемой данной вирусной популяцией. Дополнительную информацию по данному вопросу можно найти в главе, посвященной лекарственной резистентности.

Для *фенотипического* определения тропизма служат представленные на рынке тест-системы, такие как Трофайл® (Monogram Biosciences). Тем не менее, эти тесты сложны в выполнении и возможны только при вирусной нагрузке не менее 500-1000 копий/мл, получение

результата занимает несколько недель. Новая версия анализа Трофайл ES<sup>®</sup> (усиленная чувствительность) охватывает также небольшое количество вирусов с двойным тропизмом или X4-вирусов. Вследствие улучшения прогнозируемости тропизма вирусов возможно потенциальное повышение эффективности антагонистов CCR5 (Saag 2008, Su 2008). В настоящее время официально утвержден технически простой и экономически выгодный метод *генотипического* определения тропизма, который в значительной мере облегчил процесс фенотипического анализа в стандартной клинической практике (Sierra 2007, Poveda 2009, Swenson 2011). С января 2013 года он покрывается медицинской страховкой. Данный анализ направлен на изучение V3-петли оболочечного белка gp120, поскольку именно этот участок ВИЧ связывается с корцептором (Jensen 2003, Briz 2006). Однако, по-видимому, тропизм вируса определяется не только последовательностью аминокислот в V3-петле – вирусы с идентифицированной структурой V3-петли могут различаться по своему тропизму (Huang 2006, Low 2007).

Существенное преимущество генотипического анализа заключается в том, что он выполняется на основании исследования провирусной ДНК, что делает возможным выполнение анализа у многих пациентов с выраженным подавлением репликации вируса. Анализ провирусной ДНК представляет собой изучение наследственного материала ВИЧ, который интегрируется в геном инфицированных клеток. Клинические исследования показали, что применение данного анализа возможно и имеет смысл (Soulié 2010, Bellecave 2012). Таким образом, антагонисты CCR5 принимаются в расчет для пациентов с подтвержденным R5-тропизмом вирусов, которые, несмотря на отсутствие определяемой вирусной нагрузки, страдают от побочных эффектов, обусловленных приемом других лекарственных препаратов.

### Сдвиг тропизма и другие последствия

У пациентов, получающих антагонисты CCR5, при вирусологической неэффективности часто наблюдается обусловленный селекцией сдвиг в сторону X4-вирусов. Тем не менее, эти X4-тропные вирусы крайне редко образуются *de novo*, вероятно, их селекция происходит из ранее существующих резервуаров (Westby 2006). В пилотном исследовании среди пациентов со смешанной популяцией X4/R5, получавших маравириков, количество клеток CD4 было выше, чем в группе плацебо (Saag 2009). Прогрессирование ВИЧ-инфекции на фоне X4-сдвига при приеме антагонистов CCR5 скорее кажется невероятным.

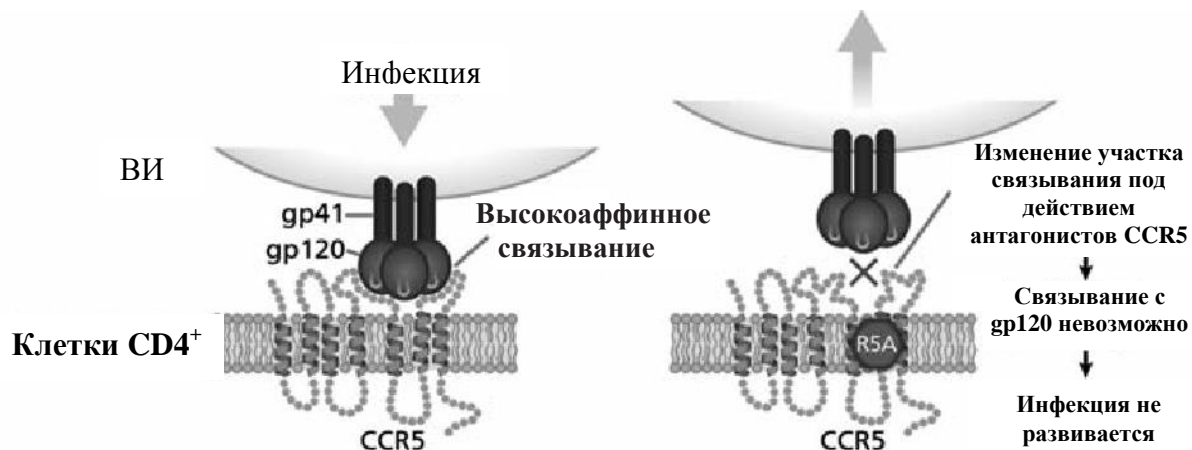


Рисунок 2: Действие аллостерических антагонистов CCR5 маравирико и викривирока. При связывании в трансмембранном кармане рецепторная молекула подвергается пространственным изменениям, что в конечном итоге делает невозможным связывание вирусного белка gp120 с рецептором. В таком случае вирусу непросто занять рецептор.

R5A = антагонист CCR5

Какие еще последствия могла бы иметь блокада рецепторов CCR5? Несмотря на то, что пациенты с врожденным дефектом гена  $\Delta 32$  являются вполне здоровыми, существуют подозрения, что медикаментозная блокада этих рецепторов будет иметь отрицательные последствия, поскольку хемокиновый рецептор все же должен выполнять какую-то необходимую функцию. В связи с этим люди, имеющие делецию  $\Delta 32$ , изучаются в многочисленных исследованиях с целью получения ответа на вопрос о том, наблюдается ли у них повышение (или снижение) частоты определенных заболеваний, по сравнению с людьми, не имеющими данного генетического дефекта. Интенсивнее всего обсуждается вопрос об увеличении у них частоты таких вирусных заболеваний, как лихорадка Западного Нила (Glass 2006) и клещевой энцефалит (Kindberg 2008). По-видимому, наличие делеции  $\Delta 32$  обеспечивает протективный эффект в отношении ревматических заболеваний (Pralhad 2006), в связи с чем уже изучалось применение маравирока при ревматоидном артрите, однако исследования были безрезультатными (Fleishaker 2012). В целом, результаты исследований являются гетерогенными, что не позволяет говорить о наличии четкой взаимосвязи между наличием генного дефекта и определенными заболеваниями. Однако ввиду того, что исследования по антагонистам CCR5 являются ограниченными по времени, следует соблюдать осторожность. Кроме того, стыковка с рецептором и его блокада могли бы вызывать аутоиммунные реакции. На модели обезьян до настоящего времени этого не наблюдалось (Peters 2005). Также обсуждается отрицательный эффект при вакцинации (Roukens 2009). В ходе анализа, обобщающего результаты исследований I-II фазы, в которых применялся маравирик, отрицательного воздействия на иммунную функцию выявлено не было (Ayoub 2007). Первоначальные сообщения об опухолевых заболеваниях, полученные в одном из исследований по викривируку (Gulick 2007), не были подтверждены в дальнейших исследованиях.

### **Иммуномодуляция под действием антагонистов CCR5?**

Ранние наблюдения, свидетельствующие о том, что маравирик обеспечивает более выраженный подъем уровня клеток CD4, чем другие препараты, привели нас к тезису о том, что антагонисты CCR5 могут обладать потенциальным иммуномодулирующим эффектом. Тем не менее, результаты изучения эффекта дополнительного введения препарата при плохом восстановлении иммунитета лишили каких-либо иллюзий (Lanzafame 2009, Stepanyuk 2009, Hunt 2013). В ходе метаанализа не было зарегистрировано признаков повышения уровня клеток CD4 (Pichenot 2012). Наблюдался положительный эффект в отношении иммунной активации (Funderburg 2010, Wilkin 2010+2011) и формирования латентных вирусных резервуаров (Gutierrez 2010). Однако отсутствие экспериментальных исследований не позволяет сделать четкие выводы.

### **Отдельные лекарственные средства (не зарегистрированные препараты см. в 3 разделе главы, посвященной АРТ)**

**Маравирик (Целзентри<sup>®</sup>, США: Зельцентри<sup>®</sup>)** – это первый и до настоящего времени единственный антагонист CCR5, который в сентябре 2007 года был зарегистрирован в качестве препарата для лечения ВИЧ-инфекции. Маравирик аллостерически связывается с рецептором, не просто занимая его активный центр, но и вызывая пространственные изменения молекулы рецептора путем связывания с трансмембранным карманом, что приводит к затруднению процесса связывания вирусных белков с рецептором (см. Рисунок 2). После 10-15 дней монотерапии маравириком вирусная нагрузка снижается приблизительно на 1,6 Log (Fätkenheuer 2005).

Для регистрации препарата было проведено два практически идентичных исследования III фазы, MOTIVATE-1 (США, Канада) и -2 (Европа, Австралия, США). В них приняли участие 1049 пациентов, ранее получавших различные схемы лечения, являющихся носителями вирусов R5-типа и имеющих вирусную нагрузку не менее 5000 копий/мл.

Критерием включения в исследования было предшествующее лечение препаратами трех классов и/или наличие резистентности к препаратам трех классов (Gulick 2008, Fätkenheuer 2008). В рамках «оптимизированной», в зависимости от резистентности, терапии пациенты получали 300 мг маравирока 1 раз в сутки, 150 мг маравирока 2 раза в сутки или плацебо. Тем не менее, в данных исследованиях было недопустимым назначение таких лекарственных препаратов, как дарунавир или ралтегравир. После 48 недель лечения доля пациентов с вирусной нагрузкой ниже 50 копий/мл в группах маравирока была значительно выше, чем в группе плацебо (46 %, 43 % и 17 % соответственно). Данный эффект наблюдался также при повышении вирусной нагрузки и множественной резистентности (Fätkenheuer 2008) и сохранялся после 96 недель лечения (Hardy 2010). Переносимость не отличалась от наблюдаемой в группе плацебо. Кроме того, у половины пациентов без вирусологического успеха не наблюдалось отрицательных последствий, обусловленных сдвигом в сторону Х4-вирусов вследствие селекции.

Применение маравирока также изучалось у наивных пациентов (Cooper 2010, Sierra-Madero 2010). В исследовании MERIT, в котором принял участие 721 пациент, изучался прием AZT+3ТС в комбинации с эфавирензом или маравироком в дозе 300 мг 2 р/сутки (группа, получавшая маравирик 1 р/сутки, преждевременно прекратила лечение из-за низкой эффективности). При этом чаще наблюдались вирусологические неудачи (11,9 % и 4,2 % соответственно). Несмотря на четко выраженное увеличение количества клеток CD4, первичная цель исследования, предусматривающая подтверждение отсутствия превосходства эфавиренза, не была полностью достигнута. Удивителен тот факт, что различия в эффективности были зарегистрированы только в странах Южного полушария. Кроме того, ретроспективный анализ показал, что почти у 4 % пациентов группы маравирока в течение нескольких недель между выполнением скрининга и исходной точкой исследования наблюдался сдвиг вирусных форм от R5-тропизма в сторону двойного тропизма. Это сопровождалось особенно выраженным снижением ответа на лечение. Результаты ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что различия между маравироком и эфавирензом при усовершенствовании тактики анализа на тропизм не носят клинически значимого характера (Cooper 2010, Swenson 2011, McGovern 2013). В связи с этим в ноябре 2009 года FDA дало разрешение на регистрацию маравирока в качестве препарата для лечения наивных пациентов. Однако европейская регуляторная организация ЕМЕА сочла имеющиеся данные недостаточными, поэтому в странах Европы регистрация препарата была ограниченной. К сожалению, в 2014 году была завершена попытка реализации стратегии экономии нуклеозидных препаратов путем применения терапии маравирик+дарунавир/г из-за более низкой эффективности в сравнении со стандартной терапией (Stellbrink 2014).

Маравирик крайне хорошо переносится. К настоящему моменту получены 5-летние данные наблюдения (Gulick 2014). В исследовании MERIT частота отмены вследствие побочных эффектов составила только 4,2 %, в то время как на фоне приема эфавиренза – 13,6 %. Также наблюдались более благоприятные изменения липидного профиля (MacInnes 2011). Гепатотоксичность, которая была зарегистрирована у не используемого в настоящее время антагониста ССR5 аплавирока, по-видимому, отсутствует у маравирока, она не наблюдается даже у пациентов с уже имеющимися поражениями печени (Abel 2009).

Каково действие препарата при отсутствии вирусов R5-типа? В двойном слепом рандомизированном исследовании II фазы, проведенном с участием 113 пациентов, ранее получавших лечение, после 24 недель терапии активность препарата была ограниченной, как и следовало ожидать. Значимого противовирусного действия, в сравнении с плацебо, выявлено не было, однако было зарегистрировано неожиданно резкое увеличение количества клеток CD4 (Saag 2009).

Информация о резистентности до настоящего времени остается ограниченной. Очевидно, полную резистентность обеспечивают мутации в V3-петле соответствующих генов, ответственных за синтез оболочечного белка gp120, при этом вирусы могут оставаться

R5-тропными – сдвиг в сторону X4 не является обязательным. Мутации локализируются, прежде всего, на вершине петли, что может помочь вирусу либо связаться с рецептором CCR5, пространственно измененным под действием маравирока, либо повысить аффинность вирусов к не связанным рецепторам CCR5 (Westby 2007, Lewis 2008). Однако барьер к развитию резистентности является в целом высоким (Jubb 2009).

Большое практическое значение имеет то, что рекомендуемая доза маравирока определяется сопутствующей терапией (Abel 2005). При одновременном приеме усиленного ИП (кроме типранавира) стандартная доза 2 x 300 мг уменьшается вдвое, при одновременном приеме эфавиренза (а также других индукторов печеночных ферментов, таких как рифампицин или карбамазепин) она, наоборот, должна быть удвоена. При приеме ингибиторов интегразы, таких как ралтегравир или элвитегравир, коррекция дозы не требуется (Andrews 2010, Ramanathan 2010).

Ввиду необходимости выполнения анализа на тропизм, ограниченной (в Европе) регистрации и отсутствия простой схемы дозировки процесс внедрения маравирока в терапию ВИЧ-инфекции относительно затруднен, несмотря на отличную общую переносимость, наблюдаемую на протяжении нескольких лет. Результаты преждевременно прекращенного исследования MODERN, в котором изучалась новая концепция экономии нуклеозидных препаратов, не смогли повлиять на имеющиеся данные.

#### **Литература по антагонистам корецепторов и маравироку**

- Abel S, Davis JD, Ridgway CE, Hamlin JC, Vourvahis M. Pharmacokinetics, safety and tolerability of a single oral dose of maraviroc in HIV-negative subjects with mild and moderate hepatic impairment. *Antivir Ther* 2009, 14:831-7.
- 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.
- Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-9.
- Andrews E, Glue P, Fang J, Crownover P, Tressler R, Damle B. Assessment of the pharmacokinetics of co-administered maraviroc and raltegravir. *Br J Clin Pharmacol*. 2010, 69:51-7.
- 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.
- Bellecave P, Paredes R, Soriano V, et al. Determination of HIV-1 Tropism from Proviral HIV-1 DNA in Patients with Suppressed Plasma HIV-1 RNA and Its Impact on Virologic Responses to Maraviroc. Abstract 716, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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.
- Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus Efavirenz, Both in Combination with Zidovudine- Lamivudine, for the Treatment of Antiretroviral-Naive Subjects with CCR5-Tropic HIV-1 Infection. *J Infect Dis* 2010, 201:803-13.
- 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.
- Fatkenheuer 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.
- Fleishaker DL, Garcia Meijide JA, et al. Maraviroc, a chemokine receptor-5 antagonist, fails to demonstrate efficacy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2012, 14:R11.
- Funderburg N, Kalinowska M, Eason J, et al. Effects of maraviroc and efavirenz on markers of immune activation and inflammation and associations with CD4+ cell rises in HIV-infected patients. *PLoS One* 2010, 5:e13188.
- 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, Fatkenheuer G, Burnside R, et al. Five-year safety evaluation of maraviroc in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *J AIDS* 2014, 65:78-81.

## 126 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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.
- Gutiérrez C, Diaz L, Hernández-Novoa B, et al. Effect of the intensification with a CCR5 antagonist on the decay of the HIV-1 Latent reservoir and residual viremia. Abstract 284, 17th CROI 2010, San Francisco.
- 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.
- Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J AIDS* 2010 Aug 11. [Epub ahead of print]
- Huang W, Toma J, Fransen 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.
- Hunt PW, Shulman NS, Hayes TL, et al. The immunologic effects of maraviroc intensification in treated HIV-1 infected individuals with incomplete CD4+ T-cell recovery: a randomized trial. *Blood* 2013, 121:4635-46.
- 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.
- Lanzafame M, Lattuada E, Vento S. Maraviroc and CD4+ cell count recovery in patients with virologic suppression and blunted CD4+ cell response. *AIDS* 2009, 23:869.
- 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.
- MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials* 2011, 12:24-36.
- 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.
- Pichenot M, Deuffic-Burban S, Cuzin L, Yazdanpanah Y. Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-1-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *HIV Med* 2012, 13:148-55.
- Poveda E, Seclén E, Gonzalez Mdel M, et al. Design and validation of new genotypic tools for easy and reliable estimation of HIV tropism before using CCR5 antagonists. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63:1006-10.
- 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.
- Ramanathan S, Abel S, Tweedy S, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetic interaction of ritonavir-boosted elvitegravir and maraviroc. *J AIDS* 2010, 53:209-14.
- 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.
- Saag M, Goodrich J, Fatkenheuer G, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009, 199:1638-47.
- 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.
- Scarlatti 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. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. 4. *HIV Clin Trials* 2010, 11:125-32.
- Soulié C, Fourati S, Lambert-Niclot S, et al. Factors associated with proviral DNA HIV-1 tropism in antiretroviral therapy-treated patients with fully suppressed plasma HIV viral load: implications for the clinical use of CCR5 antagonists. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:749-51.
- Stellbrink HJ, Pulik P, Szlavik J, et al. Maraviroc (MVC) once daily with darunavir/ritonavir (DRV/r) in a 2-drug regimen compared to emtricitabine/tenofovir (TDF/FTC) with DRV/r: 48-week results from MODERN (Study A4001095). Abstract TUAB0101, 20th IAC 2014, Melbourne.
- Stepanyuk O, Chiang TS, Dever LL, et al. Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery. *AIDS* 2009, 23:1911-3.



## 6.2. Классы лекарственных средств, обзорная информация об отдельных препаратах 127

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

Swenson LC, Mo T, Dong WW, et al. Deep V3 sequencing for HIV type 1 tropism in treatment-naive patients: a reanalysis of the MERIT trial of maraviroc. *Clin Infect Dis* 2011, 53:732-42.

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.

Wilkin T, Lalama C, Tenorio A, et al. Maraviroc intensification for suboptimal CD4+ cell response despite sustained virologic suppression: ACTG 5256. Abstract 285, 17th CROI 2010, San Francisco.

### **Ингибиторы слияния**

Ингибиторы слияния блокируют последний этап, необходимый для проникновения ВИЧ в клетку-мишень. Это сложный этап слияния вируса и клетки. Упрощенно это выглядит следующим образом: после связывания CD4 с корецептором происходит конформационное изменение вирусного трансмембранного белка gp41. Этот белок gp41 образует шпилькообразную связь в клеточной мембране, обе «группы» которого (С-терминальная область, закрепленная в вирусе, и N-терминальная область, закрепленная в клеточной мембране) схлопываются и стягивают вирусную оболочку и клеточную мембрану друг к другу. Непосредственно перед «схлопыванием» gp41 находится в промежуточном положении: обе группы в этот момент раскрыты и образуют мишень для действия ингибиторов слияния (Root 2001).

### **Отдельные лекарственные препараты (не зарегистрированные препараты см. в 3 разделе главы, посвященной АРТ)**

**Т-20 (энфувиртид, Фузеон<sup>®</sup>)** – это препарат, являющийся прототипом ингибиторов слияния, в мае 2003 года он был зарегистрирован в Европе в качестве препарата для антиретровирусной терапии у взрослых пациентов, ранее получавших лечение. Будучи относительно крупным пептидом (36 аминокислот), он должен вводиться в форме подкожных инъекций. Т-20 связывается с промежуточной структурой белка ВИЧ gp41, которая образуется при слиянии ВИЧ с клеткой-мишенью. В ранних исследованиях на фоне внутривенной монотерапии вирусная нагрузка снижалась дозозависимым образом, степень снижения составила 1,6-2 Log (Kilby 1998+2002). В первых исследованиях по подкожному введению препарата эффект наблюдался до 48 недели лечения.

Два исследования III фазы проводились исключительно для регистрации Т-20. В исследовании TORO 1 («Т-20 vs. Optimized Regimen Only» («Сравнительная оценка Т-20 и оптимизированного режима терапии»)) принял участие 491 пациент из стран Северной и Южной Америки, ранее получавший интенсивную терапию, чаще всего у участников наблюдалась множественная лекарственная резистентность; в исследовании TORO 2 приняли участие 504 пациента из стран Европы и Австралии. В ходе исследования пациенты получали оптимизированную АРТ, включая ежедневное подкожное введение Т-20 или без него (Lalezari 2003, Lazzarin 2003). После 48 недель применения Т-20 в исследовании TORO-1 вирусная нагрузка снижалась в среднем на 0,94 Log, в исследовании TORO-2 – на 0,78 Log (Nelson 2005). Терапия Т-20 характеризовалась четко выраженным превосходством в комбинации с типранавиром и дарунавиром, а также маравироком и ралтегравиром. В объединенных крупных исследованиях по данным лекарственным средствам (RESIST, POWER, MOTIVATE, BENCHMRK) частота ответа на Т-20 была несколько выше. При отсутствии как минимум двух препаратов, активных для конкретного пациента, следует как минимум обсудить возможность применения Т-20. Результаты небольших исследований, таких как INTENSE или INDEED, свидетельствуют о том, что Т-20 может применяться с целью «индукции», т.е. вводиться в течение нескольких недель в рамках резервной терапии, что могло бы быть более целесообразным, поскольку обеспечивает более выраженное снижение вирусной нагрузки (Reynes 2007, Clotet 2008).

Эффект терапии Т-20 должен непрерывно контролироваться. Если через 8-12 недель будет наблюдаться снижение вирусной нагрузки как минимум на 1 Log, на ежедневном двукратном инъекционном введении препарата можно сэкономить (Raffi 2006). Инъекционное введение двойной дозы 1 р/сутки не рекомендуется: в одном из исследований были выявлены отрицательные тенденции в группе, получавшей препарат в дозе 180 мг, применение данной схемы терапии было четко ассоциировано со снижением остаточной плазменной концентрации препарата (Thompson 2006).

Неожиданным было то, что в исследованиях TORO наблюдалось повышение частоты лимфаденопатии и бактериальной пневмонии (6,7/100 и 0,6/100 пациенто-лет соответственно) на фоне приема Т-20 (Trottier 2005). Также было зарегистрировано больше

случаев септицемии, однако данные различия не носили статистически значимого характера. Причина данного феномена до сих пор неясна, предполагается, что в его основе лежит связывание T-20 с гранулоцитами. Существенные нежелательные явления возникают практически во всех случаях (98 % в исследовании TORO-1/2), в том числе наблюдается достаточно частое развитие кожных реакций в местах выполнения инъекций. Они могут быть крайне болезненными и иногда приводят к прекращению терапии, в исследованиях TORO частота подобных случаев составила 4,4 %. По нашему опыту, в условиях повседневной клинической практики терапия чаще прекращается из-за кожных проблем, которые возникают рано или поздно. По прошествии определенного времени многие пациенты отказываются продолжать терапию T-20 или снова начинать прерванное лечение. Информацию о методах, которые потенциально могут использоваться для купирования местных реакций, см. в главе, посвященной побочным эффектам. В настоящее время возобновились разработки биоинъекционных систем, основанных на погружении резервуара T-20 в кожу. Однако очевидно, что многие нововведения, призванные облегчить введение препарата, больше не обсуждаются компанией Roche.

На фоне приема T-20 относительно быстро развивается резистентность, однако, по-видимому, при этом снижается репликационная способность вируса (Lu 2002, Menzo 2004). Рецепторный тропизм при этом роли не играет; вероятно, подобное снижение чувствительности обусловлено изменениями короткой последовательности гена gp41. Очевидно, причиной этого являются точечные мутации (Mink 2005, Melby 2006). К НИОТ, ННИОТ и ИП резистентные вирусы, напротив, сохраняют чувствительность (Greenberg 2003). Поскольку T-20 является относительно крупным пептидом, к нему образуются антитела. Однако это не оказывает отрицательного влияния на его действие (Walmsley 2003). Несколько тревожит тот факт, что в крупном исследовании по ТЛМ у отдельных пациентов были зарегистрированы значительные колебания плазменной концентрации, что чаще всего сопровождалось получением сниженных значений (Stocker 2006).

Вывод: Пациенты с выраженным подавлением репликации вируса на фоне терапии или еще имеющие потенциальные препараты для назначения в рамках «классической» АРТ, не нуждаются в назначении T-20. В отдельных случаях резервной терапии он все же может быть полезен, несмотря на то, что антагонисты CCR5 и ингибиторы интегразы продолжают подавлять и без того небольшой рынок препарата T-20. Многие пациенты давно заменили T-20 на препараты новых классов действующих веществ, такие как, ингибиторы интегразы. Результаты ряда исследований, чаще всего небольших, показывают, что это возможно (De Castro 2009, Grant 2009, Santos 2009, Talbot 2009, Gallien 2011).

Может ли действие T-20 усиливать общую эффективность АРТ или способствовать опустошению вирусных резервуаров? Несмотря на первичные сообщения положительных данных (Lehrman 2005, Molto 2006), новые исследования развеяли эти надежды (Gandhi 2010, Morand-Joubert 2012). Важную роль продолжает играть стоимость лечения. В связи с высокой стоимостью процесса производства (компания отметила, что T-20 – это «один из самых сложных препаратов», который они когда-либо производили) применение энфувиртида удваивает общую стоимость АРТ.

#### **Литература по ингибиторам слияния и T-20**

- 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.
- De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1259-67.
- Gandhi RT, Bosch RJ, Aga E, et al. No evidence for decay of the latent reservoir in HIV-1-infected patients receiving intensive enfuvirtide-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010, 201:293-6.
- Grant PM, Palmer S, Bendavid E, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in Virologically suppressed HIV-1 infected patients: effects on level of residual viremia and quality of life. *J Clin Virol* 2009, 46:305-8.
- 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>

## 130 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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.
- Morand-Joubert L, Ghosn J, Delaugerre C, et al. Lack of benefit of 3-month intensification with enfuvirtide plus optimized background regimen (OBR) versus OBR alone in patients with multiple therapeutic failures: the INNOVE study. *J Med Virol* 2012, 84:1710-8.
- 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.
- 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.
- Santos JR, Llibre JM, Ferrer E, et al. Efficacy and safety of switching from enfuvirtide to raltegravir in patients with virological suppression. *HIV Clin Trials* 2009, 10:432-8.
- 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, Machouf N, Thomas R, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in patients with undetectable viral load: efficacy and safety at 24 weeks in a Montreal cohort. *J AIDS* 2009, 51:362-4.
- 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.
- 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.

## 6.3. АРТ 2015/2016: Там, за горизонтом

CHRISTIAN HOFFMANN

Сегодня практически все ВИЧ-инфицированные пациенты могут получать достаточное с вирусологической точки зрения лечение. Понятие «не подлежит лечению» больше не применяется. Однако, несмотря на значительный прогресс в этой сфере, продолжает сохраняться потребность в новых лекарственных препаратах. Это относится не только к небольшому количеству пациентов, у которых неэффективны препараты новых классов, но и в принципе ко всем пациентам. На современном этапе считается, что терапия ВИЧ-инфекции должна быть пожизненной, что позволяет ожидать значительных проблем с комплаентностью и долгосрочной токсичностью. Согласно предположениям, сделанным на основании предварительных данных, существующих лекарственных препаратов недостаточно для пожизненной терапии у многих пациентов (Jansson 2013). Должны разрабатываться новые лекарственные препараты, характеризующиеся менее выраженной токсичностью и более простым методом производства. Чтобы приблизиться к эрадикации инфекции, являющейся отдаленной целью, новые препараты должны быть по возможности более мощными, чем существующие сегодня.

К сожалению, развитие данной сферы медицины в последние годы было другим: ввиду чрезмерных расходов на разработку препаратов, а также ввиду как всегда тесного рынка препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, конвейер производства новых антиретровирусных препаратов опустел еще больше, чем раньше. Реальные инновации практически не возможны: согласно новому закону AMNOG (Закон о преобразовании рынка лекарственных препаратов), с 2011 года каждое новое лекарственное вещество оценивается на предмет его пользы, после чего оценивается сумма затрат на его производство, которая, конечно, имеет решающее значение. Улучшить современную АРТ достаточно сложно, о чем свидетельствуют отрицательные примеры недавнего прошлого (Викривирок). В то время как на рынке средств для лечения гепатита С существует практически необозримое количество новых препаратов, время «золотоискателей» в сфере лечения ВИЧ-инфекции прошло. Далее представлен обзор лекарственных средств (полнота данных не гарантирована), которые по состоянию на сегодняшний момент (июль 2014 года) имеют максимальные перспективы.

### Фармакоэнхансеры

Многие антиретровирусные препараты, в том числе практически все ИП, а также некоторые новые лекарственные вещества, такие как Викривирок или Элвитегравир, должны быть усилены с целью улучшения фармакокинетики препарата. В течение многих лет ИП ритонавир или капсулы Норвир® представляли собой единственную и испытанную возможность для такого «усиления». В настоящее время класс фармакоэнхансеров (ФКЭ) дополнился кобицистатом, который разрешен к применению в комбинации с элвитегравиром, атазанавиром и дарунавиром.

**SPI-452** – это ФКЭ компании Sequoia, который сам по себе не оказывает действия на ВИЧ (Gulnik 2009). В одном из первых клинических исследований приняли участие 58 здоровых пробандов, получавших различные дозы исследуемого препарата в сочетании с различными ИП. Переносимость была хорошей, концентрация дарунавира и атазанавира в значительной мере повысилась (в 37 и 13 раз соответственно). Эффект усиления сохранялся в течение длительного времени. Первоначальный план компании Sequoias, который предусматривал дальнейшее изучение возможности применения SPI-452 как в качестве отдельного препарата, так и в составе комбинированного препарата, по-видимому, потерпел поражение. Веб-сайт, посвященный данному препарату не обновляется, с 2009 года по нему больше нет новостей. Разработка препарата под большим вопросом.

**PF-03716539** – это ФКЭ компании Pfizer. Исследования по изучению влияния данного ФКЭ на терапию мидазоломом, маравироком и дарунавиром были завершены в октябре 2009 года, результаты еще не были опубликованы.

**ТМС-558445** компании Tibotec Pharmaceuticals в настоящее время находится на стадии исследований I фазы, результаты еще не представлены, несмотря на то, что данные исследования завершились как минимум два года назад.

### **Препараты длительного действия, новые лекарственные формы, генерики**

В настоящее время некоторые из уже имеющихся лекарственных средств подвергаются дальнейшей разработке. Основными целями данного процесса являются снижение количества принимаемых таблеток и упрощение схемы приема. Продолжается дальнейшее усовершенствование лекарственных препаратов, в том числе длительно действующих. Кроме того, на рынке появляются все новые и новые генерические препараты. К длительно действующим (LA) относятся лекарственные препараты с замедленным высвобождением, что обеспечивает крайне длительный эффект. Они могли бы применяться в ВИЧ-медицине в качестве ПрЭП, а также у пациентов, имеющих проблемы приверженности лечению. Они потенциально подходят для тех пациентов, которые предпочитают выполнение «укола» 1 раз в месяц или 1 раз в 3 месяца ежедневному приему таблеток. Первые опросы пациентов показали, что большинство из них не отказались бы от подобных инъекций, чтобы избежать ежедневного приема препаратов (Williams 2013). При этом применяются различные методики (Guo 2014).

**Каботегравир (GSK744)** – это ингибитор интегразы, являющийся производным долутегавира, который разработан с целью введения в форме «ежемесячных инъекций». Результаты фармакокинетических исследований по в/м введению препарата у здоровых субъектов свидетельствуют о том, что период полувыведения составляет 21-50 дней (Spreen 2013), в опытах на животных ежемесячное введение препарата в рамках ПрЭП сопровождалось высокопротективным эффектом (Andrews 2014, Radzio 2014). На фоне инъекционной монотерапии у ВИЧ-инфицированных пациентов удалось добиться снижения вирусной нагрузки на 2,2-2,3 Log (Spreen 2013). По-видимому, данное лекарственное вещество обладает высоким барьером к развитию резистентности, как и долутегравир. Также установлена эффективность каботегавира при пероральном приеме. В исследовании LATTE, проведенном на 243 наивных пациентах, проводилась сравнительная оценка различных доз каботегавира в сочетании с эфавирензом (Margolis 2014). После индукционной фазы, в которой оба лекарственных препарата комбинировались с 2 НИОТ, проводилось переключение на каботегравир в дозе 10-60 мг в сочетании с пероральным приемом рилпивирин или продолжался прием эфавиренза. После 48 недель частота снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня в экспериментальной группе каботегравир+RPV составила 82 %, в то время как в группе стандартной терапии, получавшей эфавиренз+2НИОТ, данный показатель составил 71 %. Резистентность регистрировалась только в единичных случаях. В настоящее время продолжается дальнейшая разработка возможности применения комбинации каботегавира и рилпивирин в виде инъекций, выполняемых 1 раз в месяц или 1 раз в 2 месяца. В уже начатом исследовании LATTE-2 изучается применение данной комбинации у наивных пациентов в сравнении с пероральной схемой терапии. Сохраняется напряженность в вопросах переносимости данных инъекций – описаны реакции в местах введения препарата.

**Рилпивирин-LA** – очевидно, НИОТ рилпивирин больше других антиретровирусных лекарственных веществ подходит для создания лекарственных форм LA-типа, которые характеризуются длительным накоплением в плазме крови, а также других отделах и биологических жидкостях организма человека (Jackson 2013). В одном из исследований создание необходимой концентрации препарата наблюдалось даже через 84 дня после единичной инъекции (Else 2012). Через 84 дня рилпивирин также определялся в вагинальном

секрете, что делает его привлекательным в отношении ПрЭП (Jackson 2013). По-видимому, ежемесячное введение рилпивирин в форме в/м инъекций позволяет достичь плазменной концентрации, аналогичной наблюдаемой при пероральном приеме препарата в дозе 25 мг. Как было указано выше, в настоящее время проводится изучение совершенно новой концепции терапии по применению рилпивирин совместно с ингибитором интегразы каботегравиром. Клинически значимые лекарственные взаимодействия отсутствуют (Ford 2014).

**Эфавиренз-ЛА** разрабатывается в форме нанодисперсии. Результаты исследований *In vivo* свидетельствуют о более выраженном накоплении препарата в клетке, что способствует потенциальному снижению токсичности (Martin 2013).

**Атазанавир-ЛА** в форме нанодисперсии в опытах на животных (в/м введение) характеризовался сохранением более высоких тканевых концентраций, чем при стандартной АРТ, даже после 2 недель лечения (Dash 2012, Puligijja 2013).

**Комбинации генерических препаратов** вовсе не так сложны в производстве, о чем свидетельствует опыт стран Африки, Индии и Таиланда. В развивающихся странах подобные фиксированные комбинации (ФДК) применяются часто, среди них следует назвать, прежде всего, D4Т+3ТС+невирапин, к примеру, Триомун (Cipla), GPO-вир (GPO), Тривиро LNS (Ranbaxy) или Невиласт (Genixpharma). В большинстве случаев может быть подтверждена их биоэквивалентность (Laurent 2004, Marier 2007). Однако в настоящее время имеется несколько ФДК, содержащих AZT+3ТС+невирапин, среди некоторых примеров можно назвать Дуовир-Н (Cipla) и Зидовекс-LN (Ranbaxy). Разумеется, деятельность фармацевтических компаний основывается, в первую очередь, на законах патентного права. В развитых странах эти препараты больше не играют роли. Однако в настоящее время, в ситуации истечения срока годности патентов, генерические препараты также применяются. Выход на рынок комбинации **AZT+3ТС** в 2013 году (в качестве примеров можно назвать зидовудин/ламивудин ГЕКСАЛ® или зидовудин/ламивудин Тева®) был только началом. В настоящее время имеются генерические препараты даже для старых таблеток невирапина, и генерических препаратов даже несколько меньше, чем оригинальных. Уже в скором времени нужно быть готовыми к появлению новых генериков.

**Ралтегравир 600 мг** – после неудачи в исследовании QDMRK, в котором было установлено, что эффект от приема препарата в дозе 1 x 800 мг несколько слабее, чем при приеме в дозе 2 x 400 мг, однократный прием ралтегравира перестал быть целью исследований. Поскольку в последние годы отмечено, что фармацевтические компании все в большей степени продолжают заниматься одним и тем же актуальным препаратом для лечения ВИЧ-инфекции, требующим приема 2 р/сутки, развитие в данном вопросе идет действительно быстро. На стадии разработки находится новая лекарственная форма, содержащая 600 мг препарата (Krishna 2013). В июне 2014 года было проведено крупное, дорогостоящее исследование ONCEMRK, в котором приняли участие 750 наивных пациентов, разделенных двойным слепым методом на группы приема ралтегравира в дозе 1200 мг 1 р/сутки (также две таблетки) или в дозе 2 x 400 мг. Все пациенты дополнительно получали TDF+FTC, результаты предположительно будут представлены в первом полугодии 2016 года.

**Нелфинавир (Вирасепт®) 625 мг** был зарегистрирован в США в апреле 2003 года. Применение формы аптечного производства (галеновой формы) снижает количество принимаемых таблеток нелфинавира до 2 x 2р/сутки и снижает выраженность нежелательных явлений со стороны ЖКТ, несмотря на то, что это сопровождается повышением плазменной концентрации действующего вещества приблизительно на 30 % по сравнению со стандартной галеновой формой нелфинавира (Johnson 2003). В Европе таблетки по 625 мг временно не будут доступны.

## 134 Антиретровирусная терапия (АРТ)

**Зерит® PRC** (PRC = «капсулы пролонгированного высвобождения» или XR = «замедленное высвобождение») – это инкапсулированная форма D4Т (Varil 2002), которая была зарегистрирована в Европе в 2002 году, однако не вышла на рынок, поскольку D4Т «вышел из моды». Вместо него было начато изучение улучшенной формы D4Т с измененной молекулярной структурой. Интерес, по-видимому, представляет лекарственное вещество **ОВР-601** японской компании Oncolys, которое характеризуется меньшей токсичностью *in vitro*, чем исходное вещество D4Т и, кроме того, должно иметь особый профиль резистентности (Weber 2008). По некоторым данным компания BMS купила формулу данного препарата и продолжила его дальнейшую разработку под названием **Фестинавир** (BMS986001) (Haraguchi 2013).

### Литература

- Andrews C, Gettie A, Russell—Lodrigue K, et al. Long-acting parenteral formulation of GSK1265744 protects macaques against repeated intrarectal challenges with SHIV. Abstract 24LB, 20th CROI 2013, Atlanta DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 379:2429-38.
- Elion R, Cohen C, Gathe J, et al. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:1881-6.
- Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV Type 1-Infected Patients: Week 48 Results. *J Infect Dis* 2013, 208:32-9.
- German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J AIDS* 2012, 61:32-40.
- German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single-tablet fixed-dose combination regimen for the treatment of HIV. *J AIDS* 2010, 55:323-9.
- Jackson A, Else L, Tjia J, et al. Rilpivirine-LA formulation: pharmacokinetics in plasma, genital tract in HIV- females and rectum in males. Abstract 35, 19th CROI 2012, Seattle.
- Ramanathan S, Warren D, Wei L, Kearney B. Pharmacokinetic boosting of atazanavir with the pharmacoenhancer GS-9350 versus ritonavir. Abstract A1-1301/34, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, doubleblind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012, 379:2439-48.
- Andrews CD, Spreen WR, Mohri H, et al. Long-acting integrase inhibitor protects macaques from intrarectal simian/human immunodeficiency virus. *Science* 2014, 343:1151-4.
- 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.
- Dash PK, Gendelman HE, Roy U, et al. Long-acting nanoformulated antiretroviral therapy elicits potent antiretroviral and neuroprotective responses in HIV-1-infected humanized mice. *AIDS* 2012, 26:2135-44.
- Else L, Jackson A, Tjia J, et al. Pharmacokinetics of long-acting rilpivirine in plasma, genital tract and rectum of HIV-negative females and males administered a single 600 mg dose. Abstract O\_12, 13th Int Workshop on Clin Pharm of HIV Ther 2012.
- Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen W, Crauwels H, Piscitelli S. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57:5472-7.
- 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.
- Guo D, Zhang G, Wysocki TA, et al. Endosomal Trafficking of Nanoformulated Antiretroviral Therapy Facilitates Drug Particle Carriage and HIV Clearance. *J Virol*. 2014 Jun 11. pii: JVI.01557-14. [Epub ahead of print] Haraguchi K, Takeda S, Kubota Y, et al. From the chemistry of epoxy-sugar nucleosides to the discovery of antiHIV agent 4'-ethynylstavudine-Festinavir. *Curr Pharm Des* 2013, 19:1880-97.
- Jackson AG, Else LJ, Mesquita PM, et al. A Compartmental Pharmacokinetic Evaluation of Long-Acting Rilpivirine in HIV-Negative Volunteers for Pre-Exposure Prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 May 26.
- Jansson J, Wilson DP, Carr A, Petoumenos K, Boyd MA. Currently available medications in resource-rich settings may not be sufficient for lifelong treatment of HIV. *AIDS* 2013, 27:1245-51.
- 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.
- Krishna R, Rizk M, Schulz V, et al. A Single Dose Food Effect Study of Raltegravir (RAL) Formulations. Abstract PE10/17, EACS 2013, Brüssel.
- 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.



- Margolis DA, Brinson CC, Eron JJ, et al. GSK1265744 and rilpivirine as two drug oral maintenance therapy: LAI116482 (LATTE) week 48 results. Abstract 91LB. 21st CROI 2014, Boston.
- 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.
- Martin P, Liptrott NJ, McDonald T, et al. Enhanced Pharmacological Properties of Efavirenz Formulated as Solid Drug Nanoparticles. Abstract 512, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Puligujja P, McMillan J, Kendrick L, et al. Macrophage folate receptor-targeted antiretroviral therapy facilitates drug entry, retention, antiretroviral activities and biodistribution for reduction of human immunodeficiency virus infections. *Nanomedicine*. 2013 May 13. (Epub ahead of print)
- Radzio J, Spreen W, Yueh YL, et al. Monthly GSK744 long-acting injections protect macaques against repeated vaginal SHIV exposures. Abstract 40LB. 21st CROI 2014, Boston.
- Spreen W, Ford SL, Chen S, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the HIV integrase inhibitor S/GSK1265744 long acting parenteral nanosuspension following single dose administration to healthy adults. Abstract TUPE040, XIX IAC 2012, Washington.
- Spreen W, Min S, Ford SL, et al. Pharmacokinetics, safety, and monotherapy antiviral activity of GSK1265744, an HIV integrase strand transfer inhibitor. *HIV Clin Trials* 2013, 14:192-203.
- 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.
- Williams J, Sayles HR, Meza JL, et al. Long-acting parenteral nanoformulated antiretroviral therapy: interest and attitudes of HIV-infected patients. *Nanomedicine (Lond)*. 2013 Apr 23.

## Новые нуклеозидные аналоги (НИОТ)

После неудачи дексельвуцитабина в 2006 году практически отсутствуют препараты класса НИОТ, имеющие реальные шансы – кажется сложным найти НИОТ, который будет обладать хорошей эффективностью против резистентных вирусов при отсутствии митохондриальной токсичности. Кажется невероятным, чтобы какое-нибудь из перечисленных здесь лекарственных веществ появилось на рынке, за исключением препарата тенофовир-алафенамид («ТАФ»). Многие из них уже исчезли.

**Амдоксовир (DAPD)** – это аналог гуанозина, который *in vivo* превращается в высокоактивный DXG, он высокоэффективен против AZT/3ТС-резистентных вирусов и HBV (Corbett 2001). После выявления изменений в хрусталиках глаз у пациентов, получающих DAPD (Thompson 2003), компания Gilead в начале 2004 года отозвала договор на лицензирование с двумя университетами США. DAPD будет потенциально продолжать изучаться (но не с целью продвижения на рынок) на университетском уровне при поддержке компании RFS Pharma (США, Джорджия): при этом DAPD будет комбинироваться с AZT с целью использования схем терапии с различным профилем резистентности. В одном из первых двойных слепых рандомизированных исследований, проведенном на 24 пациентах, после 10 дней приема 500 мг DAPD + 200 мг AZT 2р/сутки наблюдалось выраженное снижение вирусной нагрузки на 1,97 Log. Очевидно, существует синергический эффект (Murphy 2010), который не может быть объяснен простым лекарственным взаимодействием (Hurwitz 2010). Решающее значение имеет вопрос о том, будет ли прием DAPD приводить к возникновению проблем токсичности.

**Априцитабин (АТС, AVX-754, ранее SPD-754)** – это гетероциклический аналог цитидина, формула которого в году 2005 компания Shire Biochem продала австралийской компании Avexa. Содержащийся в нем АТС *In vitro* характеризуется химическим сходством с 3ТС и эффективен против широкого спектра штаммов, имеющих мутации резистентности к аналогам тимидина. Наличие до пяти мутаций резистентности к НИОТ может не оказывать существенного влияния на эффективность препарата (Gu 2006), однако чувствительность вирусов снижается при наличии мутации K65R (Frankel 2007). В плацебо-контролируемом исследовании после 10 дней монотерапии наблюдалось снижение вирусной нагрузки на 1,2-1,4 Log – подобный эффект для НИОТ считается хорошим (Cahn 2006). У 50 пациентов с мутацией M184V прием препарата АТС в дозе 600-800 мг в течение 3 недель привел к дополнительному снижению вирусной нагрузки на 0,7-0,9 Log (Cahn 2010). После 48 недель лечения резистентность отсутствовала, признаков селекции мутаций *in vitro* также выявлено не было (Oliveira 2009). АТС характеризовался хорошей переносимостью, из побочных эффектов чаще всего наблюдались головные боли и ринит (Gaffney 2009). А как насчет долгосрочной токсичности? У обезьян после 52 недель лечения были зарегистрированы слабовыраженные нарушения со стороны кожи, которые чаще всего проявлялись в виде гиперпигментации. Таким образом, АТС характеризуется существенно меньшей токсичностью, чем рацемат ВСН-10652, который вызывал у обезьян тяжелую дегенеративную дерматопатию (Locas 2004). На фоне одновременного приема 3ТС и FTC наблюдается снижение внутриклеточной концентрации АТС, поэтому комбинация с другими цитидиновыми аналогами является проблематичной. В мае 2010 года переговоры с крупными компаниями потерпели неудачу, поэтому дальнейшая разработка препарата была прекращена и будущее проекта под вопросом.

**СМХ 157** – это «НДР-тенофовир» (гексадецилоксипролиловый эфир). Как и ТАФ, он является пролекарством для тенофовира и, вероятно, обладает менее выраженной нефротоксичностью. *In vitro* он эффективен при наличии мутаций резистентности к TDF, включая K65R, он может вводиться даже 1 раз в неделю. В 2012 году формула препарата была куплена компанией MSD, потенциально возможна его дальнейшая разработка.

**Диоксолантимин (DOT)** – это новый тимидиновый аналог – один из немногих новых препаратов в данной подгруппе. На доклиническом этапе DOT, который по химической структуре подобен DAPD, показал себя относительно хорошо (Chung 2005, Liang 2006). В настоящее время идет процесс изучения пролекарств, ожидается проведение клинических исследований (Liang 2009).

**EFdA**, или 4'-этинил-2-фтор-дезоксиаденозин, в исследованиях на обезьянах показал себя как один из наиболее эффективных НИОТ всех времен. После 7 дней терапии нагрузка ВИО снизилась на 2-3 Log (Parniak 2009, Michailidis E). Очевидно, что EFdA является потенциальным бактерицидным средством. В конце концов компания MSD получила лекарственное вещество, которое можно подвергать дальнейшей разработке.

**Элвацитабин (или АСН-126,443)** – это цитидиновый аналог компании Achillion Pharmaceuticals. Он представляет собой энантиомер дексельвацитабина (Реверсет) и эффективен против ВИЧ и HBV, причем сохраняет свою эффективность *In vitro* при наличии многочисленных мутаций резистентности к НИОТ (Fabryski 2003). Интересен тот факт, что данный препарат имеет длительный период полувыведения (150 часов) (Colucci 2005). У ВИЧ-инфицированных пациентов с мутацией M184V в одном небольшом двойном слепом исследовании наблюдалось снижение вирусной нагрузки на 0,7-0,8 Log после 28 дней терапии. Тем не менее, исследование было преждевременно прекращено в связи с тем, что на фоне приема 100 мг элвацитабина у 6/56 пациентов была зарегистрирована лейкопения, а также кожная сыпь (Dunkle 2003). Случаев панкреатита, в отличие от дексельвацитабина, зарегистрировано не было. Митохондриальная токсичность *In vitro* ниже, чем у дексельвацитабина, при этом выше аффинность в отношении обратной транскриптазы резистентных вирусов (Murakami 2004). Наблюдается ли улучшение переносимости за счет эффективности? В небольшом исследовании II фазы, проведенном на 77 наивных пациентах, терапия элвацитабином в течение 96 недель (в комбинации с эфавирензом и тенофовиром) была практически сравнима с терапией ЗТС (DeJesus 2010). По-видимому, существуют проблемы, касающиеся взаимодействий с ритонавиром, в данной ситуации кажется вероятным ингибирование системы транспортеров лекарственных препаратов (Colucci 2009).

**Фосалвудин** – это НИОТ компании Heidelberg Pharma, который включает в себя промежуточный метаболит фтортимидинового вещества аловудина, соединенный с молекулой-переносчиком (= «принцип усиления пролекарства»). Непосредственно после ферментативного расщепления активное вещество высвобождается в ткани организма. Можно надеяться, что это приводит к снижению токсичности, характерной для фтортимидинов. В исследовании II фазы фосалвудин характеризовался хорошей переносимостью у 43 наивных ВИЧ-инфицированных пациентов. После 2 недель монотерапии в дозе 5-40 мг вирусная нагрузка снизилась на 1,0 Log (Cahn 2007). Исследования по применению препарата у ранее получавших лечение пациентов проходят в России и Аргентине. Однако результаты исследований на крысах указывают на наличие выраженной митохондриальной токсичности (Venhoff 2009) – дальнейшая разработка препарата под вопросом.

**Фозивудин** – это также препарат на основе AZT, разработанный компанией Heidelberg Pharma с учетом «принципа усиления пролекарства». В исследованиях I/II фазы (Bogner 1997, Girard 2000) фозивудин характеризовался хорошей переносимостью, однако лишь средней эффективностью: после 4 недель терапии в максимальных дозах снижение вирусной нагрузки достигло почти 0,7 Log (Girard 2000). Согласно информации, представленной на сайте компании, с 2005 года она ищет нового потенциального партнера для проведения новых исследований. С тех пор в СМИ царит молчание: по-видимому, никто в реальности не может быть заинтересован новым AZT-содержащим препаратом.

**Тенофовир-алафенамид-фумарат («ТАФ», GS-7340)** – это препарат, представляющий собой продукт дальнейшей разработки тенофовира, применение которого позволяет достичь

## 138 Антиретровирусная терапия (АРТ)

более высоких концентраций тенофовира в клетках периферической крови. В отличие от имеющихся TDF, TAF превращается в тенофовир (TFV) на внутриклеточном уровне и не находится в плазме в форме TFV, что позволяет прогнозировать более высокую эффективность и менее выраженные побочные эффекты со стороны почек и костной ткани, чем на фоне терапии TDF. В первом исследовании, проведенном на 30 ВИЧ-инфицированных пациентах, изучались различные дозы препарата в сравнении с TDF. После 2 недель лечения вирусная нагрузка снизилась на 1,71 Log и 0,94 Log соответственно. В одном из новых исследований применялись более низкие дозы препарата (Ruane 2012). После 10 дней приема TAF в дозе 25 и 40 мг вирусная нагрузка снизилась на 1,46 и 1,73 Log соответственно, а в группе, получавшей TAF в дозе 8 мг, степень снижения вирусной нагрузки была сравнима с наблюдаемой на фоне приема тенофовира (1,08 и 0,97 Log соответственно). Переносимость терапии была хорошей. Таким образом, создается многообещающий TDF-резерв, характеризующийся улучшением эффективности при более низкой системной экспозиции (Markowitz 2014). Зная об истечении срока патента на тенофовир, компания Gilead на последних этапах ускорила разработку TAF. К неудовольствию активистов организаций пациентов эти усилия были сконцентрированы в основном на создании комбинированных препаратов, таких как таблетки QUAD. В крупном исследовании II фазы препараты QUAD<sub>TAF25мг</sub> и QUAD<sub>TDF300мг</sub> были признаны сравнимыми в вирусологическом отношении, их прием сопровождался слабовыраженным уменьшением СКФ (7 мл/мин) и плотности костной ткани (Sax 2014). На фоне приема TAF наблюдалось снижение плазменной концентрации TFV на 91 % при одновременном повышении внутриклеточной концентрации в 5,2 раза. TAF, в отличие от TFV, не является субстратом для канальцевой транспортной системы почек, в связи с чем ожидается отсутствие кумулятивного эффекта, а при тяжелой почечной недостаточности корректировка дозы не требуется (Van 2014). Результаты предшествующих исследований были настолько многообещающими, что в настоящее время проводится целый ряд клинических исследований.

**Фосфазид (Никавир)** – это препарат класса НИОТ, разработанный в России (там он был зарегистрирован в 1999 году), в значительной степени подобный AZT (Skoblov 2003). После 12 недель монотерапии в дозе 400 мг вирусная нагрузка снижалась на 0,7 Log. Поскольку фосфазид является пролекарством для AZT, необходим дополнительный этап активации. По-видимому, наличие мутации D67N снижает эффективность препарата (Machado 1999). В ходе дополнительных исследований была установлена его эффективность в комбинации с DDI и невирапином (Kravtchenko 2000) или саквинавиром (Sitdykova 2003). Однако выявить преимущества данного препарата по сравнению с AZT было тяжело: данные о наличии лучшей переносимости до настоящего времени не подтверждены.

**Рацивир** – это цитидиновый аналог, представляющий собой смесь FTC и его энантиомера. Для обоих энантиомеров существуют различные пути развития резистентности, что теоретически может обуславливать затруднения в ее формировании (Hurwitz 2005). После 2 недель терапии в комбинации с D4Т и эфавирензом был зарегистрирован хороший эффект (Herzmann 2005). В двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 42 пациента с мутацией M184V, после 28 дней терапии наблюдалось снижение вирусной нагрузки на 0,4 Log (Cahn 2007). В последние годы какие-либо новости о данном препарате отсутствуют.

**Стампидин** – это нуклеозидный аналог, разработанный в институте американской компании Parker Hughes. Он имеет сходство с D4Т и должен обладать эффективностью, которая приблизительно в 100 раз превышает эффективность AZT in vitro (Uckun 2002). Кроме того, он эффективен против штаммов ВИЧ, имеющих до 5 мутаций резистентности к ТАМ (Uckun 2006). Также в расчет могло бы быть принято потенциальное бактерицидное действие (D'Cruz 2004). О завершении исследований на ВИЧ-инфицированных пациентах объявлено уже давно, публикация результатов ожидается.

С глаз долой – из сердца вон. Процесс разработки следующих НИОТ прекращен:

- Адефовира дипивоксил, компания Gilead, слабая эффективность против ВИЧ, нефротоксичность
- Дексельвуцитабин (Реверсет), компания Incyte, 2006, панкреатит
- dОТС, компания Biochem Pharma, токсичность у обезьян
- FddA (Лоденозин<sup>®</sup>), компания Bioscience, 1999, поражение печени/почек
- КР-1461, компания Koronis Pharmaceuticals, июнь 2008, неэффективность
- Лобукавир, компания BMS, канцерогенность
- MIV-210, компания Medivir/Tibotec, выпущен в октябре 2007 года, в настоящее время проходит испытания в качестве препарата для лечения HBV-инфекции
- MIV-310 (Аловудин, FLT), компания Boehringer, март 2005, неутешительные результаты исследований II фазы
- SPD-756 (BCH-13520) и SPD-761

#### Литература по новым НИОТ

- Vam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir Ther*. 2014 Apr 4.
- Bogner JR, Roeken 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. Antiviral activity of apricitabine in treatment-experienced HIV-1-infected patients with M184V who are failing combination therapy. *HIV Med* 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]
- 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-naïve 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 phospho- noamidate 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 non-spermicidal broad-spectrum anti-HIV microbicide. *Fertil Steril* 2004, 1:831-41.
- DeJesus E, Saple D, Morales-Ramirez J, et al. Elvucitabine phase II 48 week interim results show safety and efficacy profiles similar to lamivudine in treatment naïve HIV-1 infected patients with a unique pharmacokinetic profile. Abstract H-892, 48th ICAAC 2008, 2008.
- DeJesus E, Saple D, Morales-Ramirez J, et al. Elvucitabine vs lamivudine with tenofovir and efavirenz in antiretroviral-treatment-naïve HIV-1 infected patients: 96 week final results. Abstract 511, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Dunkle LM, Gathe JC, Pedevillano DE, et al. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multidrug-resistant HIV infection. *Antiviral Therapy* 2003, 8:S5.
- Fabrycki J, Zhao 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:S8.
- Frankel F, Xu H, Coates J, Wainberg M. In vitro investigation of the resistance profile of apricitabine. Abstract 581, 14th CROI 2007, LA.
- Gaffney MM, Belliveau PP, Spooner LM. Apricitabine: a nucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV infection. *Ann Pharmacother* 2009, 43:1676-83
- 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.

## 140 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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.
- Hurwitz SJ, Asif G, Fromentin E, Tharnish PM, Schinazi RF. Lack of pharmacokinetic interaction between amdox-ovir and reduced- and standard-dose zidovudine in HIV-1-infected individuals. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:1248-55.
- 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.
- Liang Y, Sharon A, Grier JP et al. 5'-O-Aliphatic and amino acid ester prodrugs of (-)-beta-D-(2R,4R)-dioxolane-thymine (DOT): synthesis, anti-HIV activity, cytotoxicity and stability studies. *Bioorg Med Chem* 2009, 17:1404-9.
- Locas C, Ching S, Damment 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>
- Markowitz M, Zolopa A, Squires K, et al. Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide, a new prodrug of the HIV reverse transcriptase inhibitor tenofovir, in HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:1362-9.
- Michailidis E, Marchand B, Kodama EN, et al. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by 4'-Ethylnyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine triphosphate, a translocation-defective reverse transcriptase inhibitor. *J Biol Chem* 2009, 284:35681-91
- 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 RL, Kivel NM, Zala C, et al. Antiviral activity and tolerability of amdoxovir with zidovudine in a randomized double-blind placebo-controlled study in HIV-1-infected individuals. *Antivir Ther* 2010, 15:185-92.
- 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.
- Parniak MA, Murphey-Corb M, Nyaundi J, et al. Highly potent in vivo activity of QD administration of 4'-ethynyl-2-fluoro-deoxyadenosine in SIV-infected rhesus macaques. Abstract H-926/409. 49th ICAAC 2009.
- Ray AS, Vela JE, Booramra CG, et al. Intracellular metabolism of the nucleotide prodrug GS-9131, a potent antihuman immunodeficiency virus agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52:648-54.
- Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/ pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63:449-55.
- Sax PE, Zolopa A, Brar I, et al. Tenofovir Alafenamide vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 May 27. [Epub ahead of print]
- 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, Venkatachalam 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, Venkatachalam TK, Qazi S. Potency of stampidine against multi-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistant human immunodeficiency viruses. *Arzneimittelforschung* 2006, 56:193-203.
- Venhoff AC, Lebrecht D, Reuss FU, et al. Mitochondrial DNA depletion in rat liver induced by fosalvudine tidoxil, a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor prodrug. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:2748-51.

## Новые ННИОТ

Почти через 10 лет после создания этравирин в 2008 году, наконец, на рынке появился новый препарат класса ННИОТ под названием рилпивирин, который был синтезирован в 2011 году. В окрыленной этими успехами фармацевтической индустрии начало наблюдаться повышение интереса к ННИОТ. Тем не менее, компании также несли и убытки. Сначала, в феврале 2013 года, было прекращено производство относительно широко распространенного препарата лерсивирин, поскольку компания ViiV не выявила какого-либо превосходства данного препарата над уже имеющимися ННИОТ. В конце концов «под горячую руку» попал фосдевин, после того, как у пациентов начали регистрироваться судорожные припадки (Margolis 2014).

**АИС 292** – это новый ННИОТ, разработанный в Германии и впервые представленный в конце 2013 года на ICAAC, где он привлек к себе большое внимание (Wildum 2013). АИС 292 разрабатывается компанией AiCuris (Wuppertal) и отличается по химической структуре от других ННИОТ, являясь диарилпиразола карбоксамидом. Он эффективен против штаммов, имеющих такие мутации резистентности к ННИОТ, как K103N, Y181C, G190A и даже L100I. В исследованиях I фазы данное лекарственное вещество характеризовалось хорошей переносимостью в дозе, достигающей 1400 мг (n=16). По-видимому, потенциал лекарственных взаимодействий является низким, период полувыведения составляет 20 часов. По некоторым данным планируется исследование II фазы (Wildum 2013). Вероятно, его результаты будут иметь решающее значение для дальнейшей разработки препарата и повлияют на тот факт, появится ли еще один крупный игрок на рынке средств для лечения ВИЧ-инфекции.

**Доравирин (МК-1439)** – это ННИОТ, произведенный компанией MSD. Он эффективен против вирусов дикого типа, а также вирусов, имеющих некоторые мутации резистентности к ННИОТ (Côté 2014), данный препарат характеризуется длительным периодом полувыведения. Профиль резистентности в значительной мере сходен с рилпивирин и этравирин. Доравирин активно действует против штаммов, имеющих мутацию Y181C, но, как и все остальные ННИОТ, слабо действует на штаммы, имеющие мутацию Y188L (Lai 2014). Безопасность препарата и его фармакокинетика изначально изучались на здоровых субъектах (Anderson 2013). В одном из первых исследований, проведенном на 18 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения, монотерапия доравирином в течение 7 дней сопровождалась снижением вирусной нагрузки на 1,3-1,4 Log (Anderson 2013). В одном из крупных исследований II фазы, в которых проводилась сравнительная оценка доравирина (в дозах от 25 мг до 200 мг) и эфавиренза, частота достижения вирусной нагрузки менее 40 копий/мл составила 76 % и 64 % соответственно. Соотношение доза-эффект для данного препарата не было установлено однозначно, тем не менее, его переносимость была выше, чем у эфавиренза (Morales-Ramirez 2014). Для дальнейшей разработки препарата была выбрана доза доравирина, равная 100 мг. Именно эта дозировка изучается в дальнейших исследованиях.

**RDEA806** – это ННИОТ, произведенный компанией Ardea Bioscience. Он должен характеризоваться высоким барьером к развитию резистентности и низким потенциалом лекарственных взаимодействий (Hamatake 2007). В ходе исследований по монотерапии на ВИЧ-инфицированных пациентах наблюдалось снижение вирусной нагрузки на 1,8 Log после 7-дневного приема препарата, что сопровождалось хорошей переносимостью (Moyle 2010). Полученные данные кажутся достаточно многообещающими и должны быть подтверждены в исследованиях IIb фазы. Однако на сайте компании подозрительно мало информации по данной теме...

## 142 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Гибель ННИОТ, клиническая разработка которых уже была начата:

- Атевирдин – внимание компании Upjohn сконцентрировалось на делавирдине (было ли это умным решением?)
- BIRL355 BS, компания Boehringer, работа прекращена в 2007 году из-за нарушений метаболизма
- Каланолид А, компания Sarawak, слишком низкая эффективность
- Каправирин (AG1549), компания Pfizer, слишком низкая эффективность
- DPC 083 (BMS-561390), май 2003, плохие ФК-свойства/данные о безопасности
- DPC 961 – возникновение суицидальных мыслей у испытуемых, DPC 963
- Эмивирин (МКС-442, Коактинон), компания Triangle, слишком низкая эффективность (Me-too)
- Фосдевирин (GSK 761, früher IDX-899), компания ViiV – судорожные припадки
- GW420867X, классический аналоговый препарат
- GW8248 и GW5624, компании GSK и др., слишком низкая биодоступность
- НВУ-097, компания Hoechst-Bayer, нежелательные явления
- Лерсивирин, компания ViiV, тошнота, отсутствие преимуществ по сравнению с уже имеющимися препаратами (аналоговый препарат)
- Ловирид, компания Janssen Pharmaceuticals, слишком низкая эффективность в исследовании CAESAR
- MIV-150, компания Medivir/Chiron, низкая биодоступность, начало разработки клинического применения в качестве бактерицидного препарата
- PNU 142721, компания Pharmacia & Upjohn, слишком много сходства с эфавирензом (аналоговый препарат)
- ТМС 120 (дапивириин), компания Tibotec, низкая биодоступность при пероральном приеме

### Литература по новым ННИОТ

- Anderson M, Gilmarti J, Robberechts M, et al. Safety and Antiviral Activity of MK-1439, a Novel NNRTI, in Treatment-naïve HIV+ Patients. Abstract 100, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Anderson M, Gilmarti J, Robberechts M, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of MK-1439, a Novel HIV NNRTI, in Healthy Subjects. Abstract 527, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Côté B, Burch JD, Asante-Appiah E, et al. Discovery of MK-1439, an orally bioavailable non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor potent against a wide range of resistant mutant HIV viruses. *Bioorg Med Chem Lett* 2014, 24:917-22.
- Hamatake R, Zhang Z, Xu W, et al. RDEA806, a potent NNRTI with a high genetic barrier to resistance. Abstract 1662, 47th ICAAC 2007, Chicago.
- Lai MT, Feng M, Falgout JP, et al. In vitro characterization of MK-1439, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58:1652-63.
- Margolis DA, Eron JJ, DeJesus E, White S, Wannamaker P, Stancil B, Johnson M. Unexpected finding of delayed-onset seizures in HIV-positive, treatment-experienced subjects in the Phase IIb evaluation of fosdevirine (GSK2248761). *Antivir Ther.* 2014;19(1):69-78.
- Morales-Ramirez JO, Gatell JM, Hagins DP, et al. Safety and Antiviral Effect of MK-1439, A Novel NNRTI (+FTC/TDF) in ART-Naïve HIV-Infected Patients. Abstract 92LB, 21th CROI 2014, Boston.
- Moyle G, Boffito M, Stoeckl A, et al. Phase 2a randomized controlled trial of short-term activity, safety, and pharmacokinetics of a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, RDEA806, in HIV-1-positive, antiretroviral-naïve subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:3170-8.
- Wildum S et al. (Zimmerman H presenting). Antiviral activity of AIC292, a novel next-generation HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract H-1462, 53rd ICAAC 2013, Denver.



## Новые ингибиторы протеазы

Также на подходе многие ИП. Тем не менее, после регистрации дарунавира в среднесрочной перспективе не следует ожидать слишком многого: ввиду высокой конкуренции требования к препаратам стали огромными (обзор: Pokorna 2009).

**DG17** – это пролекарство для **DG35**, которое уже в течение длительного времени проходит клинические испытания. После того как о нем долго ничего не было слышно, появились результаты нового исследования, которые свидетельствовали о четком усиливающем эффекте в комбинации с ритонавиром, обеспечивающем значительное улучшение ФК препарата, эти результаты привели к оживлению процесса дальнейшей разработки данного препарата (Cherry 2008).

Препарат **SM-309515** компании Sumitomo Pharmaceuticals должен находиться на этапе исследований I фазы. Судьбу его предшественников решил короткий период полувыведения (Mimoto 2008). Сохраняется эффективность в отношении вирусных штаммов, имеющих некоторые мутации резистентности к ИП. Есть данные о проведении исследований по усилению данного вещества ритонавиром у человека.

Препарат **SPI-256** компании Sequioa Pharmaceuticals сохраняет эффективность *in vitro* в отношении резистентных к ИП вирусных изолятов (Gulnik 2006). Здоровые субъекты переносили препарат достаточно хорошо.

**TMC-310911** – это ИП, произведенный компанией Tibotec. Данные, полученные в исследованиях *In vitro*, выглядят хорошо (Dierynck 2012). Здоровые субъекты хорошо переносили данное лекарственное вещество, установлено благоприятное соотношение дозы и фармакокинетических особенностей вещества (Hoetelmans 2014). У ВИЧ-инфицированных пациентов после 14 дней монотерапии (при усилении ритонавиром) наблюдается снижение вирусной нагрузки приблизительно на 1,5 Log (Stellbrink 2014). Остается ждать, будет ли этого достаточно для дальнейшей разработки препарата.

С глаз долой – из сердца вон – ИП, клиническая разработка которых была начата и прекращена:

- AG-001859, компания Pfizer
- Бреканавир, компания GSK, в конце 2006 года разработка была прекращена ввиду получения неблагоприятных ФК-данных
- DPC 684/DPC 681 – недостаточная ширина терапевтического диапазона
- GS 9005 (ранее GS 4338), компания Gilead
- JE-2147 (AG1776, KNI-764), компания Pfizer, с 1999 года новостей нет
- KNI-272 (киностати́н) – неблагоприятные ФК-данные
- Мозенавир (DMP-450), компания Gilead – аналоговый препарат (отсутствие установленных преимуществ по сравнению с уже имеющимися препаратами)
- PL-110 (MK8122) – компания MSD сконцентрировалась на разработке других лекарственных веществ
- RO033-4649, компания Roche – слишком большое сходство с саквинавиром
- SC-52151 и SC-55389A – низкая биодоступность
- TMC-126 – компания Tibotec сконцентрировалась на разработке дарунавира

### Литература по новым 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.

Dierynck I, Van Marck H, Van Ginderen M, et al. TMC310911, a novel hiv type 1 protease inhibitor, shows *in vitro* an improved resistance profile and higher genetic barrier to resistance compared with current protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:5723-31.

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

## 144 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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
- Hoetelmans RM, Dierynck I, Smyej I, et al. Safety and pharmacokinetics of the HIV-1 protease inhibitor TMC310911 coadministered with ritonavir in healthy participants: results from 2 phase 1 studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014, 65:299-305.
- 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.
- Pokorná J, Machala L, ezá ová P Konvalinka J. Current and Novel Inhibitors of HIV Protease. *Viruses* 2009, 1:12091239. <http://www.mdpi.com/1999-4915/173/1209/htm>
- Stellbrink HJ, Arasteh K, Schürmann D, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and safety of the HIV-1 protease inhibitor TMC310911, coadministered with ritonavir, in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014, 65:283-9.
- Wu JJ, Stranix B, Milot G, et al. PL-100, a next generation protease inhibitor against drug-resistant HIV. Abstract H-253, 46th ICAAC 2006, San Franc.

## Новые ингибиторы интегразы

Интеграция вирусной ДНК в ДНК клетки-хозяина, опосредованная ферментом интегразой, является решающим этапом репликационного цикла ВИЧ. Ралтегравир, который появился в 2007 году, стал первым ингибитором интегразы, официально зарегистрированным в качестве препарата для лечения ВИЧ-инфекции (см. предыдущую главу). За ним последовали элвитегравир и долутегравир. Все три препарата относятся к ингибиторам переноса цепи интегразой.

**LEDGIN (или ALLINI)** – это ингибиторы интегразы, которые аллостерически связываются не напрямую с каталитически активным участком интегразы, а с карманом связывания (LEDGF/p75). При этом ингибируется каталитическая активность интегразы и инфицирующая способность вирусов. В настоящее время LEDGIN еще находится на этапе доклинических исследований, однако данные препараты представляют собой многообещающую новую группу ингибиторов интегразы (Desimie 2013). Вероятно, они вмешиваются в репликационный цикл позднее, чем ожидалось, и выступают скорее в качестве ингибиторов созревания (van Bel 2014).

**Каботегравир (GSK-744)** – это нечто большее, чем просто резервный препарат для долутегравира. В одном из первых двойных слепых рандомизированных исследований, проведенном на 48 субъектах, данное лекарственное вещество хорошо переносилось в течение 14 дней, у 13 ВИЧ-инфицированных пациентов вирусная нагрузка снизилась в среднем на 2,6 Log (Min 2009). В настоящее время в изучении данного препарата, в первую очередь, в качестве препарата длительного действия, получены удивительные результаты (см. выше в данной главе).

**МК-2048** – это ингибитор интегразы 2-ого поколения, произведенный компанией MSD, профиль резистентности к которому лишь частично перекликается с ралтегравиром (Goethals 2010, Bar-Magen 2011, Van Weesenbeeck 2011). Также должно быть изучено применение данного препарата в рамках ПрЭП.

С глаз долой – из сердца вон: процесс разработки следующих ингибиторов интегразы прекращен

- BMS-707035, отсутствие установленных преимуществ по сравнению с ралтегравиром
- GSK-364735 (GSK), гепатотоксичность у обезьян, разработка прекращена в 2007 году на этапе исследований III фазы
- L-870810 (Merck), гепатотоксичность у собак
- S-1360 (Shionogi/GSK), слишком высокая токсичность, разработка прекращена в 2005 году

### Литература по новым ингибиторам интегразы

- Bar-Magen T, Sloan RD, Donahue DA, et al. Identification of novel mutations responsible for resistance to MK-2048, a second-generation HIV-1 integrase inhibitor. *J Virol* 2010, 84:9210-6.
- Desimie B, Christ F, Thys W et al. Viral Particles Produced in Presence of LEDGIN Are Impaired for Infectivity. Abstract 104, 20th CROI 2013, Atlanta.
- 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.
- Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011, 25:1737-45.
- Patel P, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2011 Apr 28. [Epub ahead of print]
- van Bel N, van der Velden Y, Bonnard D, et al. The Allosteric HIV-1 Integrase Inhibitor BI-D Affects Virion Maturation but Does Not Influence Packaging of a Functional RNA Genome. *PLoS One* 2014, 9:e103552
- Van Weesenbeeck L, Rondelez E, Feyaerts M, et al. Cross-resistance profile determination of two second-generation HIV-1 integrase inhibitors using a panel of recombinant viruses derived from raltegravir-treated clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:321-5.

## Новые ингибиторы проникновения

Проникновение ВИЧ в клетку CD4 имеет три ключевых этапа:

1. Связывание оболочечного белка gp120 ВИЧ с рецептором CD4 («Прикрепление» - мишень для ингибиторов прикрепления)
2. Связывание с корецепторами (мишень для антагонистов корецепторов) путем конформационных изменений и окончательное
3. Слияние вируса и клетки (мишень для ингибиторов слияния)

В настоящее время ингибиторы прикрепления, антагонисты корецепторов и ингибиторы слияния объединены в класс ингибиторов проникновения, несмотря на их выраженную гетерогенность. Официально зарегистрированы два ингибитора проникновения: маравирик и Т-20 (см. предыдущую главу). При изучении данной группы лекарственных средств могли бы открыться новые захватывающие варианты лечения. С другой стороны, в настоящее время исследования по ним едва ли продвинулись дальше стадии теоретического изучения – многие из обсуждаемых ниже лекарственных веществ близки к своему концу, некоторые из них уже исчезли.

## Новые ингибиторы прикрепления

Прикрепление гликопротеина gp120 ВИЧ к рецептору CD4 – это первый этап проникновения ВИЧ в клетку. Теоретически прикрепление или взаимодействие gp120 с CD4 может тормозиться различными механизмами, которые могут блокировать как рецептор CD4, так и участок связывания gp120. В настоящее время изучаются обе группы, следовательно, ингибиторы прикрепления характеризуются крайней гетерогенностью и, вероятно, о них нельзя говорить как о едином классе лекарственных средств.

Уже в начале 90-х годов проводились эксперименты с растворимыми молекулами CD4, которые препятствуют прикреплению ВИЧ к клеткам CD4 (Daar 1990, Schooley 1990). К сожалению, то, что хорошо выглядело в лаборатории, не функционировало в организме человека, вероятно, это было обусловлено крайне коротким периодом полувыведения растворимых CD4 (несколько минут). С возрастанием количества знаний о механизмах проникновения ВИЧ в клетку, а также успешным применением Т-20 в качестве первого ингибитора проникновения, разработка ингибиторов прикрепления в последние годы возобновилась. Тем не менее, разработка большинства из них продвинулась недостаточно далеко, и они часто характеризуются проблемной фармакокинетикой – в большинстве случаев сегодня речь идет о «доказательстве принципа». Потенциальной целью исследований также является полиморфизм гена gp120 и его влияние на естественную резистентность некоторых вирусов (Charpentier 2012).

**BMS-663068** – это ингибитор прикрепления, произведенный компанией BMS. Будучи так называемой «малой молекулой», он специфически и обратимо связывается с gp120 ВИЧ и препятствует конформационным изменениям gp120, обуславливающим прикрепление к клетке CD4. В отличие от ибализумаба (см. ниже), он не связывается с рецептором CD4. Данное лекарственное средство претендовало на звание сенсации на CROI 2011 (Nettles 2011). Он обеспечивал снижение вирусной нагрузки на 1,2-1,8 Log, максимальное снижение было достигнуто через несколько дней после окончания лечения. К сожалению, отсутствовала дозозависимость эффекта, и были выявлены значительные межиндивидуальные колебания. Относительно часто наблюдались головные боли (44 %) и сыпь (16 %, чаще легкой степени). Тем не менее, появились значительные надежды на повторное оживление интереса к новой группе лекарственных средств. BMS-663068 – это пролекарство для **BMS-626529**, которое обладает эффективностью в отношении широкого спектра изолятов ВИЧ (Nowicka-Sans 2011). Это преемник препарата **BMS-488043**, разработка которого была прекращена в 2004 году после получения первых клинических данных (Hanna 2004). Проблемой для данного вида лекарственных средств могло бы стать быстрое развитие лекарственной резистентности – в конце концов, участок связывания

gp120 является одним из наиболее вариабельных участков. К счастью, на фоне монотерапии BMS-663068 не было зарегистрировано селекции мутаций резистентности к **BMS-626529** (Ray 2013). Однако в другом исследовании у некоторых пациентов, ранее не получавших ингибиторы прикрепления, была выявлена резистентность, обусловленная естественным полиморфизмом гена gp120 (Charpentier 2012). В настоящее время виды резистентности четко охарактеризованы (Zhou 2013). Перекрестной резистентности в отношении других ингибиторов проникновения выявлено не было.

В одном из исследований II фазы, в котором приняли участие почти 200 пациентов с вирусемией не менее 1000 копий/мл, испытуемые получали TDF, ралтегравир, а также различные дозы BMS-663068 (600-1200 мг, 1-2 раза в сутки) или атазанавир/г. В экспериментальной группе частота выраженного подавления репликации вируса достигла приблизительно 70 %, что было сравнимо с контрольной группой. Переносимость препарата была крайне высокой (Lalezari 2014).

**Ибализумаб** (ранее **TNX-355** или Nu5A8) – это препарат моноклональных антител, который напрямую связывается с рецептором CD4 и препятствует проникновению ВИЧ. Тем не менее, данный механизм действия еще не изучен полностью. В отличие от других ингибиторов прикрепления, по-видимому, ибализумаб препятствует не связыванию gp120 с CD4, а скорее конформационным изменениям, препятствуя, таким образом, связыванию gp120 с CCR5 и CXCR4. Ибализумаб может вводиться только внутривенно. После первых исследований (Jacobsen 2004+2009, Kuritzkes 2004) были получены только 48-недельные данные плацебо-контролируемого исследования II фазы (Norris 2006). В рамках данного исследования пациенты, ранее получавшие интенсивную терапию, в дополнение к оптимизированной АРТ в течение двух недель получали инфузии ибализумаба в двух различных дозах (10 и 15 мг/кг) или плацебо. После 48 недель лечения в обеих опытных группах наблюдалось длительное и стойкое снижение вирусной нагрузки приблизительно на 1 Log.

По-видимому, существует обратная корреляция между чувствительностью к ибализумабу и растворимым рецепторам CD4 – вероятно, ибализумаб-резистентные вирусы гиперчувствительны к растворимым рецепторам CD4, которые не действуют изолированно (см. выше, Duensing 2006). Резистентность способствует развитию гиперчувствительности к растворимым рецепторам CD4 и антителам VC01 к gp120, из-за чего недавно возникла идея назначать ибализумаб в комбинации с CD4 и VC01 (Pace 2013). Первые данные по резистентности уже опубликованы (Toma 2011).

Возникает вопрос о том, происходит ли при этом нарушение функции клеток CD4. До сих пор какого-либо отрицательного воздействия на клетки CD4 выявлено не было, и участок связывания ибализумаба с CD4 локализован в месте, отличном от участков связывания естественных лигандов CD4, которыми являются молекулы HLA II класса. Клетки CD4 должны сохранять способность к нормальному функционированию даже при связывании ибализумаба с участком прикрепления ВИЧ: мы надеемся, что это так и есть. После передачи биосистемы, первоначально разработанной компанией Тапox (Хьюстон, Техас), американской биотехнологической компании Genentech было изначально неясно, какой будет дальнейшая судьба ибализумаба. В середине 2007 года компания Genentech продала патент на препарат тайваньской компании TaiMed Biologics, которая в настоящее время планирует проведение исследований II фазы в Европе и США. Однако, согласно информации, представленной на сайте ClinicalTrials Gov.com, сегодня проходит лишь одно исследование по подкожному введению препарата, очевидно, в рамках профилактического применения/ПрЭП.

#### Литература по ингибиторам прикрепления

Charpentier C, Larrouy L, Visseaux B, et al. Prevalence of subtype-related polymorphisms associated with in vitro resistance to attachment inhibitor BMS-626529 in HIV-1 'non-B'-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Mar 1. [Epub ahead of print]

## 148 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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. 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.
- Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of multiple doses of ibalizumab (formerly TNX-355), an anti-CD4 monoclonal antibody, in human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:450-7.
- 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.
- Lalezari J, Latiff GH, Brinson C, et al. Attachment Inhibitor Prodrug BMS-663068 in ARV-Experienced Subjects: Week 24 Analysis. Abstract 86, 21st CROI 2014, Boston.
- Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis* 2012, 206:1002-11.
- 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
- Nowicka-Sans B, Gong YF, Ho HT, et al. Antiviral Activity of a New Small Molecule HIV-1 Attachment Inhibitor, BMS-626529, the Parent of BMS-663068. Abstract 518, 18th CROI 2011, Boston.
- Pace CS, Fordyce MW, Franco D, Kao CY, Seaman MS, Ho DD. Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope. *J AIDS* 2013, 62:1-9.
- Ray N, Hwang C, Healy MD, et al. Prediction of virological response and assessment of resistance emergence to the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529 during 8-day monotherapy with its prodrug BMS-663068. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 64:7-15.
- 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.
- Toma J, Weinheimer SP, Stawiski E, et al. Loss of asparagine-linked glycosylation sites in variable region 5 of human immunodeficiency virus type 1 envelope is associated with resistance to CD4 antibody ibalizumab. *J Virol* 2011, 85:3872-80.
- Zhou N, Nowicka-Sans B, McAuliffe B, et al. Genotypic correlates of susceptibility to HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active agent of the prodrug BMS-663068. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:573-81.

## Новые антагонисты корецепторов

Наряду с рецепторами CD4, для проникновения в клетку-мишень ВИЧ нуждается в так называемых корецепторах, таких как CCR5 и CXCR4, см. также информацию в предыдущей главе. Оба типа корецепторов можно «антагонистически» блокировать. В связи с этим были выделены группы антагонистов корецепторов CCR5 и CRCR4, отличающиеся типом блокируемых корецепторов. Маравирик в 2007 году стал первым официально зарегистрированным антагонистом CCR5. Среди антагонистов CCR5 в настоящее время выделяют «малые молекулы», пригодные для перорального приема, и другие лекарственные средства, такие как, к примеру, моноклональные антитела. Далее будут обсуждаться отдельные лекарственные средства, относящиеся к этим классам действующих веществ, по которым опубликованы результаты клинических испытаний.

## Новые антагонисты CCR5 («малые молекулы»)

**Ценикривирок (TBR-652 или ранее TAK-652)** – это новый антагонист CCR5/CCR2 для перорального приема, формула которого компания Takeda продала компании Tobira. Лабораторные данные свидетельствуют о том, что для полной резистентности в V3-регионе (и гене *env*) должно быть несколько мутаций. По-видимому, тропизм не оказывает влияния на резистентность (Vaba 2007). Препарат характеризуется хорошей биодоступностью при пероральном приеме и крайне длительным периодом полувыведения (35-40 часов), что делает возможным его прием один раз в сутки (Martin 2012). Пероральная биодоступность повышается при его приеме одновременно с пищей. Ценикривирок, по-видимому, также проявляет активность в отношении CCR2 – рецептора, находящегося на поверхности моноцитов, дендритных клеток и Т-клеток памяти. Тем не менее, до настоящего времени отсутствуют какие-либо сомнения в его безопасности: у здоровых субъектов наблюдалась хорошая переносимость препарата (Palleja 2009). После 10 дней монотерапии в различных дозах у 54 пациентов максимальное снижение вирусной нагрузки составило 1,5-1,8 Log (Lalezari 2011, Marier 2011). В одном из исследований II фазы, проведенном на 150 пациентах, проводилось изучение приема ценикривирока в дозах 100 мг и 200 мг в сравнении с эфавирензом (все пациенты одновременно получали TDF+FTC). После 24 недель лечения частота снижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл составила 76 % и 73 % пациентов соответственно, в то время как при приеме эфавиренза она составила 71 %. Однако на фоне приема ценикривирока чаще регистрировались вирусологические неудачи в лечении (12 %, 14 % и 4 % соответственно). Переносимость препарата была хорошей (Gathe 2013).

**PF-232798** – это антагонист CCR5 компании ViiV Healthcare, предназначенный для перорального приема и представляющий собой аналог маравирока. Он имеет длительный период полувыведения и, вероятно, может приниматься один раз в сутки. In vitro он обладает активностью в отношении штаммов, резистентных к маравироку (Stupple 2011). Здоровые субъекты хорошо переносили данный препарат (Dorr 2008).

**SCH532706** – это новый антагонист CCR5, разработанный компанией Schering. На первый взгляд у него нет преимуществ в сравнении с викривироком. У 12 пациентов на фоне приема 60 мг SCH532706 (в комбинации со 100 мг ритонавира) наблюдалось снижение вирусной нагрузки до 1,6 Log после 15 дней терапии (Pett 2009). По-видимому, возможен прием 1р/сутки. Потенциально возможен положительный эффект в отношении иммунной активации (Pett 2010) – однако тот факт, что разработка SCH532706 будет продолжаться после прекращения разработки викривирока, остается спорным.

**Викривирок (SCH-D)** – это антагонист CCR5, разработанный компанией Schering-Plough и характеризующийся достаточной биодоступностью при пероральном приеме. Его разработка была прекращена в июле 2010 года после проведения обобщенного анализа результатов двух исследований III фазы (Gathe 2010). В рамках данных исследований 721 пациент, ранее получавший лечение, принимал викривирок или плацебо в дополнение к оптимизированной

## 150 Антиретровирусная терапия (АРТ)

терапии (относительно часто она включала в себя дарунавир и/или ралтегравир) в течение 48 недель, после чего снижение вирусной нагрузки менее 50 копий/мл было достигнуто у 64 % и 62 % пациентов соответственно. Несмотря на четкие отличия от пациентов, получавших не более двух активных препаратов (70 % и 55 % соответственно), компания прекратила разработку препарата. Зачем тогда он упоминается? Пример викривирока проясняет проблемы, которые будут возникать у новых лекарственных средств в будущем – на фоне постоянно совершенствующейся терапии все тяжелее создать препарат, который будет обладать реальным эффектом на фоне других препаратов, которые стали слишком качественными.

### Другие новые, инновационные блокаторы CCR5

**HGS004** (или **CCR5mAb004**) – препарат моноклональных антител, разработанный компанией Human Genome Sciences, данные *in vitro* свидетельствуют о крайне высоком барьере к развитию резистентности (Giguel 2006). Период полувыведения составляет 5-8 дней, таким образом, при приеме препарата 1р/сутки в течение 4 недель будет занято более 80 % рецепторов. В одном из первых исследований 54 АРТ-наивных пациента получали инфузии CCR5mAb004 в дозе от 0,4 до 40 мг/кг или плацебо 1 р/сутки (Lalezari 2008). Более чем у половины пациентов в группах, получавших высокие дозы препарата, после 14 дней терапии наблюдалось снижение вирусной нагрузки как минимум на 1 Log. Вероятно, эффект данного препарата синергичен эффекту маравирока (Latinovic 2011a). Потенциально компания должна обратиться к разработке другого препарата антител **HGS101**, который характеризуется значительно более высокой эффективностью *in vitro* и особенно активен в отношении маравирик-резистентных штаммов (Latinovic 2011b).

**Pro-140** – это разработанный компанией Progenics препарат моноклональных антител, направленных против человеческих рецепторов CCR5 (Trkola 2001). Он не является производным хемокинов, как маравирик или викривирик, в комбинации с которыми, по-видимому, оказывает синергичный эффект (Murga 2006). Барьер к развитию резистентности, вероятно, является высоким (Jacobson 2010). Pro-140 предназначен для парентерального введения. Применение данного препарата не должно нарушать нормальную функцию рецепторов CCR5, как минимум в тех дозах, которые необходимы для ингибирования репликации ВИЧ (Gardner 2003). Здоровые субъекты хорошо переносили однократные внутривенные инъекции препарата, а создаваемые концентрации носили дозозависимый характер (Olson 2005). Удивительным было длительное действие препарата: рецепторы CCR5 были частично заняты на протяжении более чем 60 дней (Olson 2006). У 39 ВИЧ-инфицированных пациентов внутривенное введение препарата в дозе от 0,5 до 5,0 мг/кг 1 р/сутки приводило к снижению вирусной нагрузки: при применении максимальных доз максимальная степень снижения на 10 день составила 1,83 Log (Jacobson 2008). Повышение дозы, по-видимому, не ведет к улучшению результатов (Jacobsen 2010). Интересен тот факт, что при еженедельном подкожном введении препарата был достигнут сравнимый эффект (Jacobsen 2010). С учетом того, что к настоящему моменту была подтверждена хорошая переносимость Pro-140, могла бы быть намечена первая схема терапии, предполагающая введение препарата один раз в неделю (Tenorio 2011).

**ESN-196** – это экспериментальное лекарственное средство компании Euroscreen, которое не блокирует корецепторы, а является их агонистом (наподобие хемокина RANTES) и вызывает интернализацию рецепторов (Ferain 2011). Этот «агонист CCR5» снижает плотность рецепторов на поверхности клеток. В исследованиях *In vitro* он был так же эффективен, как и маравирик. Если в клинических испытаниях будет установлена его безопасность, то данное длительно действующее лекарственное средство могло бы стать альтернативой в отношении действия на CCR5A-резистентные вирусы.

**Апрепитант** (Эменд®) – это антагонист рецепторов к нейрокинину-1, он зарегистрирован в качестве противорвотного препарата, применяемого на фоне химиотерапии. Лабораторные



данные свидетельствуют о дозозависимом влиянии на репликацию ВИЧ, что потенциально обусловлено снижением уровня CCR5-рецепторов (Wang 2007, Manak 2010). Тем не менее, в первом исследовании на ВИЧ-инфицированных пациентах не было выявлено влияния на вирусную нагрузку (Tebas 2011).

### **Антагонисты CXCR4**

У большинства пациентов вирусы R5-типа обнаруживаются на ранних стадиях инфекции; вирусы X4-типа обнаруживаются на поздних стадиях инфекции. У пациентов, ранее получавших интенсивную АРТ, вирусы X4-типа обнаруживаются приблизительно в 50 % случаев (Hoffmann 2007). Теоретически блокада CXCR4-рецепторов привлекательна потому, что из нее могли бы извлекать пользу пациенты с ограниченными возможностями лечения. По-видимому, интересным методом лечения может стать комбинация с антагонистами CCR5. Тем не менее, в разработке антагонистов CXCR4 был достигнут меньший прогресс, чем в разработке антагонистов CCR5 (обзор: Peled 2011). Это обусловлено прежде всего тем, что при блокаде CCR5 следует опасаться как минимум теоретически меньшего количества отрицательных клинических последствий, поскольку люди с врожденным генным дефектом CCR5 здоровы. При наличии дефекта CXCR4, напротив, случаи врожденных, безвредных дефектов у человека практически не известны. В опытах на животных наблюдались долгосрочные последствия CXCR4-блокады, касающиеся ангиогенеза, гемопоэза и развития головного мозга (Tachibana 1998, Nagasawa 1998, Zou 1998).

Таким образом, на протяжении еще нескольких лет обязательно проведение фундаментальных научных исследований до того, как будет принято решение о крупных клинических исследованиях. Тем не менее, на стадии доклинических испытаний в настоящее время находится большое количество лекарственных средств различного химического строения (Jenkinson 2010, Miller 2010, Skerlj 2010, Steen 2010, Thakkar 2010, Auerbach 2012, Vinader 2013). По-видимому, антагонисты CXCR4 относятся к группе препаратов, которые, несмотря на все барьеры, являются перспективными. Интересным побочным эффектом предыдущих исследований было получение данных о том, что некоторые лекарственные средства, очевидно, способны стимулировать стволовые клетки. Так одно из экспериментальных лекарственных средств AMD3100 в настоящее время разрабатывается с целью применения в качестве лейкоцитарного фактора роста (альтернатива Г-КСФ) под названием плексифактор (Kean 2011, Ratajczak 2011). Для терапии ВИЧ-инфекции, которая предполагает большую продолжительность, данный эффект не обязателен, но желателен. Также обсуждается применение антагонистов CXCR4 при системной красной волчанке (Chong 2009).

**AMD 11070** – это антагонист CXCR4, разработанный компанией AnorMED. У здоровых субъектов AMD 070 характеризовался хорошей переносимостью, однако при этом часто развивался лейкоцитоз (Stone 2004). В двух пилотных исследованиях (Moyle 2007, Saag 2007) была подтверждена эффективность данного препарата у ВИЧ-инфицированных пациентов, являющихся носителями вирусных штаммов двойной тропности. После 10 дней монотерапии у 7/15 пациентов вирусная нагрузка снизилась как минимум на 1 Log. Тем не менее, разработка данного препарата была преждевременно прекращена в 2007 году ввиду его гепатотоксичности. Связывание с X4-рецептором имеет несколько иную локализацию, по сравнению с характерной для препарата-предшественника **AMD 3100**. Это позволяет надеяться на то, что имеется потенциал для разработки новых, более мощных и менее токсичных антагонистов CXCR4 (Wong 2007) – препарат AMD 11070 стал как минимум началом этого процесса, и уже были получены данные о его эффективности. В настоящее время, по-видимому, должно проводиться изучение препарата следующего этапа разработки – **AMD 3465** (Bodart 2009).

**KRH-3955** и **KRH-3140** – это два новых антагониста CXCR4, которые доказали свою эффективность как минимум на мышинной модели (Tanaka 2006). Особенно

## 152 Антиретровирусная терапия (АРТ)

многообещающие доклинические данные были получены по препарату KRH-3955 (Murakami 2009), который характеризуется хорошей биодоступностью при пероральном приеме у собак и обезьян (Nakasone 2013). Также о потенциальной пользе говорят доклинические данные по препарату **POL3026**, который мог бы предотвратить селекцию X4-штаммов на фоне приема антагонистов CCR5 (Moncunill 2008).

### Литература по антагонистам корцепторов

- Auerbach DJ, Lin Y, Miao H, et al. Identification of the platelet-derived chemokine CXCL4/PF-4 as a broad-spectrum HIV-1 inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109:9569-74.
- 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.
- Bodart V, Anastassov V, Darkes MC, et al. Pharmacology of AMD3465: a small molecule antagonist of the chemokine receptor CXCR4. *Biochem Pharmacol* 2009, 78:993-1000.
- Chong BF, Mohan C. Targeting the CXCR4/CXCL12 axis in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Ther Targets* 2009, 13:1147-53.
- Dorr P Westby M, McFadyen L, et al. PF-232798, a Second Generation Oral CCR5 Antagonist. Abstract 737, 15th CROI 2008, Boston.
- Ferain T, Hoveyda H, Ooms F, et al. Agonist-induced internalization of CC chemokine receptor 5 as a mechanism to inhibit HIV replication. *J Pharmacol Exp Ther*.2011, 337:655-62.
- 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.
- Gathe J, Cade J, DeJesus E, et al. Week-24 Primary Analysis of Cenicriviroc vs Efavirenz, in Combination with Emtricitabine/Tenofovir, in Treatment-naïve HIV-1+ Adults with CCR5-tropic Virus. Abstract 106LB, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Gathe J, R Diaz R, Fatkenheuer G, et al. Phase 3 trials of vicriviroc in treatment-experienced subjects demonstrate safety but not significantly superior efficacy over potent background regimens alone. Abstract 54LB, 17th CROI 2010, San Francisco.
- 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.
- Hoffmann C. The epidemiology of HIV coreceptor tropism. *Eur J Med Res* 2007;12:385-90.
- Jacobson J, Thompson M, Fischl M, et al. Phase 2a study of PRO 140 in HIV-infected adults. Abstract HG-1220, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Jacobson JM, Lalezari JP, Thompson MA, et al. Phase 2a study of the CCR5 monoclonal antibody PRO 140 administered intravenously to HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:4137-42.
- 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.
- Jacobson JM, Thompson MA, Lalezari JP et al. Anti-HIV-1 activity of weekly or biweekly treatment with subcutaneous PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody. *J Infect Dis* 2010, 201:1481-7.
- Jenkinson S, Thomson M, McCoy D, et al. Blockade of X4-tropic HIV-1 cellular entry by GSK812397, a potent noncompetitive CXCR4 receptor antagonist. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:817-24.
- Kean LS, Sen S, Onabajo O, et al. Significant mobilization of both conventional and regulatory T cells with AMD3100. *Blood* 2011, 118:6580-90.
- Lalezari J, Gathe J, Brinson C, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of TBR-652, a CCR5/CCR2 Antagonist, in HIV-1-Infected, Treatment-Experienced, CCR5 Antagonist-Naïve Subjects. *J AIDS* 2011 ,57:118-25.Feb 11. [Epub ahead of print]
- 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. Latinovic O, Le N, Reitz M, et al. Synergistic inhibition of R5 HIV-1 by maraviroc and CCR5 antibody HGS004 in primary cells: implications for treatment and prevention. *AIDS* 2011, 25:1232-5.
- Latinovic O, Reitz M, Le NM, Foulke JS, et al. CCR5 antibodies HGS004 and HGS101 preferentially inhibit drug- bound CCR5 infection and restore drug sensitivity of Maraviroc-resistant HIV-1 in primary cells. *Virology* 2011, 411:32-40.
- Manak MM, Moshkoff DA, Nguyen LT, et al. Anti-HIV-1 activity of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant and synergistic interactions with other antiretrovirals. *AIDS* 2010, 24:2789-96.
- Marier JF, Trinh M, Pheng LH, Palleja SM, Martin DE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TBR-652, a Novel CCR5 Antagonist, in HIV-1-Infected, Antiretroviral Treatment-Experienced and CCR5 Antagonist-Naïve Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]
- Martin D, Beliveau M, Marier JF, et al. Pharmacokinetics of Cenicriviroc following 100- or 200-mg Once-daily Dosing with Open-label Emtricitabine/Tenofovir in HIV 1+ Subjects Enrolled in a Phase 2b Study. Abstract 600, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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.
- Murakami T, Kumakura S, Yamazaki T, et al. The novel CXCR4 antagonist KRH-3955 is an orally bioavailable and extremely potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 infection: comparative studies with AMD3100. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:2940-8.

- 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 CXC chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4: their functions in development, hematopoiesis and HIV infection. *Semin Immunol* 1998, 10:179-85.
- Nakasone T, Kumakura S, Yamamoto M, Murakami T, Yamamoto N. Single oral administration of the novel CXCR4 antagonist, KRH-3955, induces an efficient and long-lasting increase of white blood cell count in normal macaques, and prevents CD4 depletion in SHIV-infected macaques: a preliminary study. *Med Microbiol Immunol* 2013, 202:175-82.
- 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.
- Palleja S, Cohen C, J Gathe J, et al. Safety and efficacy of TBR 652, a chemokine receptor 5 (CCR5) antagonist, in HIV 1-infected, antiretroviral (ARV) treatment-experienced, CCR5 antagonist-naïve patients. Abstract 53, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Peled A, Wald O, Burger J. Development of novel CXCR4-based therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs* 2012, 21:341-53.
- 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.
- Pett SL, Zaunders J, Bailey M, et al. A novel chemokine-receptor-5 (CCR5) blocker, SCH532706, has differential effects on CCR5+CD4+ and CCR5+CD8+ T cell numbers in chronic HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, 26:653-61.
- Ratajczak MZ, Kim C. The use of chemokine receptor agonists in stem cell mobilization. *Expert Opin Biol Ther* 2012, 12:287-97.
- 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.
- Skerlj RT, Bridger GJ, Kaller A, et al. Discovery of Novel Small Molecule Orally Bioavailable C-X-C Chemokine Receptor 4 Antagonists That Are Potent Inhibitors of T-Tropic (X4) HIV-1 Replication. *J Med Chem*. 2010 Mar 19. [Epub ahead of print]
- Steen A, Schwartz TW, Rosenkilde MM. Targeting CXCR4 in HIV Cell-Entry Inhibition. *Mini Rev Med Chem*. 2010 Jan 21. [Epub ahead of print]
- Stuppel PA, Batchelor DV, Corless M, et al. An imidazopiperidine series of CCR5 antagonists for the treatment of HIV: the discovery of N-((1S)-1-(3-fluorophenyl)-3-[(3-endo)-3-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]propyl)acetamide (PF-232798). *J Med Chem* 2011, 54:67-77.
- 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.
- Tebas P, Tuluc F, Barrett JS, et al. A randomized, placebo controlled, double masked phase IB study evaluating the safety and antiviral activity of aprepitant, a neurokinin-1 receptor antagonist in HIV-1 infected adults. *PLoS One* 2011, 6:e24180.
- Tenorio AR. The monoclonal CCR5 antibody PRO-140: the promise of once-weekly HIV therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011, 8:1-3.
- Thakkar N, Pirrone V, Passic S, et al. Persistent interactions between the biguanide-based compound NB325 and CXCR4 result in prolonged inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar 15. [Epub ahead of print]
- 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. Original-Artikel: <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/2/579?view=full&pmid=11134270>
- 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.
- Vinader V, Ahmet DS, Ahmed MS, Patterson LH, Afarinkia K. Discovery and computer aided potency optimization of a novel class of small molecule CXCR4 antagonists. *PLoS One* 2013, 8:e78744.
- 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.
- 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.
- Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, et al. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998, 393:595-599.

### Новые ингибиторы слияния

Несмотря на то, что Т-20 стал первым ингибитором проникновения, относящимся к группе ингибиторов слияния (ИС), по нему новостей для обзора мало (обзор: Berghout 2012). Частые подкожные инъекции пугают пациентов. По эффективности «малых молекул» ИС, новой группы ИС для перорального приема, должны быть получены доказательства (Jiang 2004). Эффективность многих ИС могла бы быть потенциально увеличена путем внедрения в молекулу дополнительных холестеринных групп (Ingallinella 2009).

**Сифувиртид** – это ИС, разработанный в Китае. У обезьян данный препарат характеризовался длительным периодом полувыведения (39 часов) и повышенной аффинностью в отношении gp41, по сравнению с Т-20 (Dai 2005). У здоровых субъектов переносимость сифувиртида была хорошей (He 2008), наблюдался синергический эффект в комбинации с Т-20 (Pan 2009). Тем не менее, в отдельных случаях выявлялась перекрестная резистентность (Liu 2010, Yao 2012). К новому ИС под названием **Албувиртид**, разработанному в Китае, это, по-видимому, не относится (Chong 2012).

**SP01A** – это препарат компании Samaritan Pharmaceuticals, представляющий интерес прежде всего тем, что он действует иначе, чем все остальные ингибиторы проникновения ВИЧ. Как прокаина гидрохлорид, SP01A снижает экспрессию ключевого фермента ГМГ-КоА-редуктазы, вытягивая холестерин из клеточной мембраны. По-видимому, данный препарат ингибирует слияние вируса и клетки не только *in vitro*. Эффективность данного вещества, которое изучалось на ВИЧ-инфицированных пациентах в течение нескольких лет, на настоящий момент подтверждена в трех исследованиях II фазы. Тем не менее, его эффективность является средней, в максимальных дозах (800 мг) снижение вирусной нагрузки наблюдалось, лишь у 50 % пациентов. После 10 дней монотерапии вирусная нагрузка снизилась на 0,4 Log, после 28 дней – на 0,5 Log. Данная информация была опубликована в июле 2007 года на сайте компании ([www.samaritanpharma.com](http://www.samaritanpharma.com)).

**TRI-999** и **TRI-1144** – это ИС второго поколения, разработанные компаниями Trimeris и Roche (Delmedico 2006). Мощность и фармакокинетические свойства данных пептидных препаратов должны характеризоваться значительным превосходством над Т-20. Несмотря на необходимость инъекционного введения, инъекции могут выполняться один раз в неделю. Данные *in vivo* не представлены. TRI-1144 требует дальнейшей разработки. Однако в последнее время деятельность компании Roche в данном направлении кажется не очень активной.

**Вирип** блокирует проникновение ВИЧ-1 в клетку, взаимодействуя с фузионным белком gp41. Его называют также ингибитором «заякоривания». Ученый из Ульма обнаружил данный пептид в гемофильтрате (жидкость, которая фильтруется из крови пациентов, находящихся на диализе, с целью замещения ее электролитным раствором). Таким образом, вирип – это «естественный» ингибитор проникновения, антиретровирусную активность которого можно в значительной мере усилить путем легкой модификации и замены некоторых аминокислот (Munch 2007). Уже исследуются несколько подобных производных препарата вирип, среди них следует назвать **вирип-576** и -353. В одном из первых исследований на ВИЧ-инфицированных пациентах длительные инфузии препарата вирип-576 в максимальных дозах привели к снижению вирусной нагрузки приблизительно на 1 Log через 10 дней (Forssmann 2010). Переносимость препарата была хорошей, в настоящее время проводится изучение возможности подкожного введения. Тем не менее, уже известны механизмы развития резистентности (Gonzalez-Ortega 2011).

С глаз долой – из сердца вон: ингибиторы проникновения, разработка которых прекращена

- AMD 3100 (CXCR4A), компания AnorMed, кардиотоксичность
- Аплавирок/GW873140/AK602 (CCR5A), компания GSK, гепатотоксичность
- BMS-806, BMS-488043 (ингибитор прикрепления), плохие фармакокинетические свойства
- FP-21399 (ИС), компании Lexigen и Merck, слишком низкая эффективность

- INCB9471 – компания Incyte отдала предпочтение реализации других интересов
- Pro-542 (ингибитор прикрепления) – компания Progenics сконцентрировалась на разработке препарата Pro-140
- SCH-C/Анкривирок (CCR5A), компания Schering-Plough, нарушения сердечного ритма
- Т-1249 и Т-649 (ИС), компания Roche/Trimeris, недостаточная перспективность
- ТАК-779, ТАК-220 (CCR5A), компания Takeda, заменены на ТАК-652

#### **Литература по новым ингибиторам слияния**

- Berkhout B, Eggink D, Sanders RW. Is there a future for antiviral fusion inhibitors? *Curr Opin Virol* 2012, 2:509.
- Chong H, Yao X, Zhang C, et al. Biophysical Property and Broad Anti-HIV Activity of Albuvirtide, a 3-Maleimimidopropionic Acid-Modified Peptide Fusion Inhibitor. *PLoS One* 2012, 7:e32599.
- 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.
- Forssmann WG, The YH, Stoll M, et al. Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide. *Sci Transl Med* 2010, 2:63re3.
- Gonzalez E, Ballana E, Clotet B, Esté JA. Development of resistance to VIR-353 with cross-resistance to the natural HIV-1 entry virus inhibitory peptide (VIRIP). *AIDS* 2011, 25:1557-83.
- González-Ortega E, Ballana E, Badia R, Clotet B, Esté JA. Compensatory mutations rescue the virus replicative capacity of VIRIP-resistant HIV-1. *Antiviral Res* 2011, 92:479-83.
- 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.
- 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.
- Liu Z, Shan M, Li L, et al. In vitro selection and characterization of HIV-1 variants with increased resistance to sifuvirtide, a novel HIV-1 fusion inhibitor. *J Biol Chem* 2011, 286:3277-87.
- 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.
- 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.
- Yao X, Chong H, Zhang C, et al. Broad antiviral activity and crystal structure of HIV-1 fusion inhibitor sifuvirtide. *J Biol Chem* 2012, 287:6788-96.

## Новые ингибиторы созревания

Ингибиторы созревания тормозят репликацию ВИЧ в поздней фазе цикла размножения, а именно в фазе отпочковывания новых вирионов (обзор: Salzwedel 2007). Как и в случае с ингибиторами интегразы, их противовирусный эффект *in vivo* был впервые выявлен в 2005 году. Таким образом, ингибиторы созревания, без сомнения, представляют собой интересный новый класс лекарственных средств. Вопрос о том, будут ли данные препараты внедрены в клинику, в настоящее время остается неясным – в процессе разработки препарата-пионера бевиримата стали очевидными определенные проблемы. Тем не менее, по мнению некоторых авторов, их можно было бы преодолеть (Ugano 2014).

**Бевиримат (MPC 4326, ранее также RA-457)** – это производное бетулиновой кислоты, тритерпеновой карбоновой кислоты, которая была выделена из березовой коры. В настоящее время компания Rapacos продала формулу препарата бевиримат компании Myriad Pharmaceuticals. Данный препарат ингибирует отпочковывание и созревание новых вирионов (Li 2003). При этом ингибируется превращение капсидного белка-предшественника p25 в зрелый капсидный белок p24, вследствие чего образуются неинфекционные вирусные частицы. Длительный период полувыведения делает допустимым прием препарата 1 раз в сутки (Martin 2007, Smith 2007). До настоящего времени в исследованиях более чем на 650 здоровых и инфицированных субъектах бевиримат характеризовался хорошей переносимостью. Это распространялось также на комбинацию с атазанавиром, для которой существует опасность лекарственных взаимодействий (Martin 2008). По-видимому, данный препарат также вступает в лекарственные взаимодействия с дарунавиром (снижение концентрации бевиримата) и ралтегравиром (повышение концентрации ралтегравира) (Beelen 2010).

Осенью 2005 года были опубликованы результаты первого плацебо-контролируемого исследования II фазы, в котором изучался пероральный прием бевиримата в течение 10 дней (Beatty 2005). При приеме препарата в дозе 200 мг медиана снижения вирусной нагрузки составила 1,03 Log, при приеме дозы 100 мг – 0,48 Log. Однако у некоторых пациентов не было выявлено влияния на вирусную нагрузку, что объясняется «естественным» полиморфизмом гена Gag (van Baelen 2009, Lu 2011). У пациентов, которые до начала терапии являлись носителями вирусных штаммов без признаков полиморфизма гена Gag (мутаций) в положениях Q369, V370 или T371, наблюдался более выраженный ответ на бевиримат. В одном из новых исследований по 14-дневной монотерапии в высоких дозах у 32 пациентов, получавших 200 или 300 мг препарата, было зарегистрировано снижение вирусной нагрузки на 0,54 и 0,7 Log соответственно. При отсутствии полиморфизма эффект превышал 1 Log, при наличии полиморфизма – составлял лишь около 0,2 log (Bloch 2009). Полиморфизм гена Gag присутствовал, по-видимому, приблизительно у 50-70 % пациентов. Очевидные различия между наивными и ранее получавшими лечение пациентами отсутствовали, также отсутствовала зависимость от степени выраженности иммунодефицита (Margot 2009, Knapp 2009, Seclen 2010). Тем не менее, была выявлена тесная связь с наличием резистентности к ИП (Verheyen 2010, Fun 2011).

Таким образом, стало ясно, что до начала терапии бевириматом и другими ингибиторами созревания обязательно выполнение анализа на наличие полиморфизма гена Gag – аналогично анализу на тропизм для терапии антагонистами CCR5. В июне 2010 года компания Myriad разъяснила, что разработка бевиримата будет прекращена. По-видимому, у данной компании отсутствуют разработки ингибиторов созревания второго поколения, которые могли бы решить проблему полиморфизма Gag (Ugano 2014).

**РА1050040** – относительно похож на бевиримат и обладает аналогичным механизмом действия, а также действует на бевиримат-резистентные вирусы (имеющие мутацию L363M). По-видимому, его фармакокинетические свойства лучше, а потенциал лекарственных взаимодействий – ниже, чем у бевиримата. Компания Rapacos заявила о начале исследования I фазы (Kilgore 2007).

**УК-201844** – это ингибитор созревания, разработанный компанией Pfizer. Он был открыт после скринингового исследования более одного миллиона (!) лекарственных средств (Blair 2007). Установленный механизм действия заключается во взаимодействии с белком gp160 на стадии процессинга, который приводит к продукции неинфекционных вирусных частиц.

**ВИТ-225** – этот препарат, разработанный австралийской компании Biotron, является специфическим ингибитором репликации ВИЧ в макрофагах, но не в Т-лимфоцитах (Khoury 2007). Он обладает полностью уникальным механизмом действия: являясь ингибитором ионного канала вируса, он тормозит высвобождение вирусных частиц из макрофагов. ВИТ-225 мог бы сыграть роль в эрадикации латентных клеточных резервуаров, к которым, как известно, относятся моноциты/макрофаги. Компания Biotron заявила, что в сентябре 2007 года было успешно завершено исследование I фазы, в котором у 40 здоровых субъектов, получавших препарат в дозе 35-400 мг, не было выявлено клинически значимых признаков токсичности, а ФК-свойства препарата были признаны приемлемыми.

**Вивекон (MP-9055)** – это ингибитор созревания, сходный с бевириматом, разработанный американской компанией Myriad Pharmaceuticals (Солт-Лейк-Сити). На примере 55 здоровых субъектов была установлена хорошая переносимость препарата и приемлемые фармакокинетические свойства (Beelen 2009). После прекращения процесса разработки бевиримата разработка вивекона также была прекращена.

#### Литература по ингибиторам 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, Balch A, Swabb E. MPC-4326 drug-drug interaction profile. Abstract 615, 17th CROI 2010, San Francisco. 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. Identification and characterization of UK-201844, a novel inhibitor that interferes with human immunodeficiency virus type 1 gp160 processing. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:3554-61. Bloch M, Bodsworth N, Fidler M, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of MPC-4326 (bevrimat dimeglumine) 200mg BID and 300mg BID monotherapy administered for 14 days in subjects with HIV-1 infection. Abstract H-1230, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Fun A, van Maarseveen NM, Pokorná J, et al. HIV-1 protease inhibitor mutations affect the development of HIV- 1 resistance to the maturation inhibitor bevirimat. *Retrovirology* 2011, 8:70.
- 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, Richmond G, Thompson M, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel 100 mg tablet formulation of MPC-4326 in subjects with HIV-1 infection. Abstract H-1309/42, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- 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.
- Lu W, Salzwedel K, Wang D, Chakravarty S, Freed EO, Wild CT, Li F.A Single Polymorphism in HIV-1 Subtype C SP1 is Sufficient to Confer Natural Resistance to the Maturation Inhibitor, Bevirimat. *Antimicrob Agents Chemother*.2011 Apr 18. [Epub ahead of print]
- 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.
- Seclén E, González Mdel M, Corral A, et al. High prevalence of natural polymorphisms in Gag (CA-SP1) associated with reduced response to Bevirimat, an HIV-1 maturation inhibitor. *AIDS* 2010, 24:467-9.
- 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 (bevrimat) against HIV infection. *Antim Ag Chemoth* 2007;51:3574-81.
- Urano E, Ablan SD, Martin D, et al. Recent Progress in Developing Potent and Broadly Active HIV-1 Maturation Inhibitors. Abstract 536.21st CROI 2014, Boston.

## 158 Антиретровирусная терапия (АРТ)

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.

Verheyen J, Verhofstede C, Knops E, et al. High prevalence of bevirimat resistance mutations in protease inhibitor- resistant HIV isolates. *AIDS* 2010, 24:669-73.



## Иммунотерапия

Наряду со «стандартной» антиретровирусной терапией изучаются также иммуномодулирующие стратегии. Несмотря на то, что иммунотерапия снова (как и всегда) обсуждается в качестве альтернативы или дополнения к стандартной терапии, четкие клинические преимущества какого-либо из данных методов лечения не доказаны. В качестве примера можно назвать недавнюю неудачу обоих крупных исследований по ИЛ-2 (см. ниже). Тем не менее, некоторые разработки должны быть вкратце описаны далее в алфавитном порядке.

**Циклоспорин А** (Сандиммун®) – чем меньше активируется иммунная система, чем меньше субстрата и возможностей для репликации ВИЧ – в этом заключается теоретическая привлекательность метода лечения. Циклоспорин, который применяется с целью профилактики отторжения трансплантатов органов, мог бы также использоваться в качестве инактиватора иммунной системы (Rizzardì 2002). Тем не менее, результаты клинических исследований по циклоспорину А были неутешительными: он не оказывал влияния ни на количество клеток CD4/CD8, ни на экспрессию маркеров активации (Calabrese 2002, Lederman 2006). Данная картина наблюдалась как при хронической, так и при острой инфекции (Miro 2009, Markowitz 2010). Таким образом, у циклоспорина А нет будущего в плане лечения ВИЧ-инфекции.

**Г-КСФ** (гранулоцит-колониестимулирующий фактор) существует под названиями филграстим (Нейпоген®) и ленограстим (Граноцит®), а в последнее время также появились биосимилярные препараты (более выгодные по цене). Кроме всего прочего, они зарегистрированы в качестве препаратов, применяемых при длительной нейтропении, сопровождающей прогрессирующую ВИЧ-инфекцию, с целью профилактики бактериальных инфекций. В одном из рандомизированных исследований, проведенном на 258 ВИЧ-инфицированных пациентах с уровнем CD4 менее 200/мкл, частота тяжелых нейтропений после 24 недель лечения составила 2 %, в то время как в контрольной группе – 22 % (Kuritzkes 1998). Частота бактериальных инфекций снизилась на 31%, количество дней пребывания в стационаре – на 45 %. У пациентов с цитомегаловирусным ретинитом на фоне применения Г-КСФ даже наблюдалось увеличение продолжительности жизни (Davidson 2002). Несмотря на то, что тяжелые нейтропении на фоне АРТ возникают редко, применение Г-КСФ сегодня может быть особенно целесообразным на фоне химиотерапии, интерферонотерапии или применении других миелосупрессивных лекарственных препаратов, таких как валганцикловир.

**ГМ-КСФ** (гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор) существует под названиями молграмостим (Лейкомакс®) или сарграмостим (Прокин®). В трех двойных слепых рандомизированных исследованиях на фоне его приема наблюдалось легкое снижение вирусной нагрузки (Angel 2000, Skowron 1999, Brites 2000), однако в одном из исследований, проведенном на пациентах с неконтролируемой инфекцией, наблюдалось легкое повышение данного показателя (Jacobson 2003). Во время перерывов в лечении применение ГМ-КСФ может предотвратить снижение уровня клеток CD4 (Fagard 2003). Тем не менее, применение ГМ-КСФ не может быть рекомендовано вне клинических исследований ввиду его стоимости и побочных эффектов – в Европе данный препарат не зарегистрирован.

**Гидроксимочевина (НУ, Литалир®)** – это старый химиопрепарат, который сегодня применяется при хронических миелопролиферативных заболеваниях. Он ингибирует синтез ДНК рибонуклеотидредуктазой и приводит к внутриклеточному дефициту дезоксинуклеозидтрифосфатов. Уже в 1994 году было установлено, что эффект данного препарата в отношении репликации ВИЧ синергичен эффекту DDI (Lori 1994). В 1998 году завершилось плацебо-контролируемое исследование, проведенное на 144 пациентах, его

результаты претендовали на сенсацию: после 12 недель терапии НУ снижение вирусной нагрузки менее 200 копий/мл было достигнуто у 54 % пациентов, в то время как в группе плацебо – у 28 % пациентов (Rutschmann 1998). По-настоящему НУ вошел в моду исключительно после случая с «берлинским пациентом», который на стадии острой инфекции получал индинавир+DDI и НУ, а позже перестал получать АРТ, но продолжал иметь неопределяемую вирусную нагрузку в плазме крови (Lisziewicz 1999). Было ли это обусловлено приемом гидроксимочевины? Многие врачи начали приписывать этот эффект именно данному препарату. Некоторые мечтали о дешевом методе лечения, предусматривающим прием НУ в комбинации с DDI, для стран Африки. Тем не менее, надежды быстро потерпели крах. Прежде всего, была установлена проблематичность применения комбинации DDI+D4Т. Ученых «вернули на землю» случаи тяжелых полинейропатий (Moore 2000) и панкреатитов с летальным исходом (Havlir 2001, Morre 2001). В трех контролируемых исследованиях было установлено отсутствие положительного эффекта при одновременном наличии токсического действия (Blanckenberg 2004, Stebbing 2004, Swindells 2005). Рандомизированное исследование по лечению первичной инфекции осталось безрезультатным – случай берлинского пациента не повторился (Zala 2002). Вывод: аргументы о дальнейшем изучении или применении гидроксимочевины больше не рассматриваются.

**Интерфероны** обладают антиретровирусным эффектом (Mildvan 1996), на фоне интерферонотерапии в дозе 3 млн МЕ/сутки, а также еженедельного введения пегилированных интерферонов наблюдалось снижение вирусной нагрузки приблизительно на 0,5-1 Log (Naas 2000, Hatzakis 2001, Asmuth 2010). Мы наблюдали пациентов, у которых на фоне интерферонотерапии по поводу HCV-инфекции происходило снижение вирусной нагрузки ниже порога количественного определения – и это без АРТ! Тем не менее, поскольку интерфероны должны вводиться в виде подкожных инъекций и вызывают существенные побочные эффекты, их применение в рамках лечения ВИЧ-инфекции больше не изучается. В последнее время, по-видимому, наблюдается их возвращение в виде иммуномодуляторов, они потенциально еще могут сыграть важную роль, в том числе в рамках эрадикации ВИЧ-инфекции (Papavasavas 2012, Mexas 2012). В одном из исследований у 20 пациентов, одновременно получавших пегилированные интерфероны и прекративших АРТ, после 12 недель монотерапии IFN вирусная нагрузка все же была ниже 400 копий/мл (Azzoni 2013).

**Интерлейкин-2 (ИЛ-2, Алдеслейкин, Пролейкин®)** – это цитокин, который продуцируется активированными Т-лимфоцитами, он вызывает пролиферацию Т-, В-лимфоцитов и ЕК-клеток, в том числе усиливая продукцию ими цитокинов. В Германии он зарегистрирован в качестве препарата для лечения метастазирующей карциномы почек. Интерлейкин-2 предназначен для подкожного введения; его важным эффектом является длительное повышение уровня клеток CD4 и CD8. Сначала повышается, в основном, количество клеток памяти, затем – начинает повышаться количество наивных Т-клеток (Chun 1999, Carcelain 2003). Эффект ИЛ-2 основывается, прежде всего, на снижении интенсивности метаболизма Т-клеток и регуляции клеточной смерти (Kovacz 2005, Sereti 2005, Vento 2006).

Ответ на вопрос о существовании клинической пользы от повышения количества клеток CD4, обусловленного ИЛ-2, был получен в 2009 году в исследованиях ESPRIT и SILCAAT, двух крупных, рандомизированных исследованиях, разрабатываемых в течение нескольких лет (Abrams 2009). В исследовании ESPRIT принял участие в общей сложности 4131 пациент с количеством CD4 более 300 клеток/мкл, в рамках исследования пациенты получали или не получали ИЛ-2 в дополнение к АРТ. В исследовании SILCAAT, имеющем аналогичный дизайн, приняли участие в общей сложности 1695 пациентов с количеством CD4 50-299 клеток/мкл. Представленные результаты были неутешительными: несмотря на то, что в обоих исследованиях под действием ИЛ-2 наблюдался длительный и стойкий эффект в отношении количества клеток CD4 (в исследовании ESPRIT среднее увеличение количества

CD4 составило 160 клеток/мкл, в исследовании SILCAAT – 59 клеток/мкл), это не выражалось в наличии клинических преимуществ. У пациентов, получавших ИЛ-2, наблюдалось повышение уровня клеток CD4, однако это не сопровождалось снижением риска оппортунистических инфекций. Снижения смертности также не наблюдалось. Кроме того, в исследовании ESPRIT на фоне терапии ИЛ-2 наблюдалось повышение частоты тяжелых неблагоприятных исходов заболевания. В одном из проведенных в последующем рандомизированных исследований (STALWART) наблюдалась аналогичная картина (Tavel 2011). Вывод: после получения результатов исследований SILCAAT и ESPRIT применение ИЛ-2 больше не следует рассматривать в рамках лечения ВИЧ-инфекции. Это также верно для пациентов, которые, несмотря на выраженное подавление репликации вируса, имеют низкий уровень клеток CD4. Следует опасаться того, что компания Laborkosmetik начнет производить дорогие препараты, характеризующиеся большим количеством побочных эффектов, только для данной категории пациентов, у которых и так редко наблюдается развитие СПИДа.

**Интерлейкин-7** представляется перспективным препаратом. Этот цитокин играет фундаментальную роль в системе Т-клеточного гомеостаза и влияет на связывание и созревание клеток CD4 (обзор: Chahroudi 2010). В двух пилотных исследованиях, проведенных на 6 и 16 ВИЧ-инфицированных пациентах соответственно, при подкожном введении препарата в различных дозах наблюдалось выраженное увеличение количества клеток CD4. Переносимость была хорошей, типичные для интерлейкина-2 нежелательные явления не возникали (Lévy 2009, Sereti 2009). В одном из последующих небольших исследований также был выявлен положительный эффект (Lévy 2013). Если бы эти результаты подтвердились, интерлейкин-7 мог бы стать вариантом лечения для пациентов с недостаточным восстановлением иммунитета, несмотря на выраженное подавление репликации вируса на фоне АРТ. После прекращения работы над препаратом ИЛ-2 можно рассматривать вопрос о разработке данного препарата.

**Интерлейкин-12** стимулирует Т-лимфоциты и ЕК-клетки, и, по-видимому, способствует Тх1-опосредованному иммунному ответу. В рандомизированном исследовании I фазы прием препарата в дозе 100 нг/кг 2 раза в неделю характеризовался хорошей переносимостью, однако влияния на количество отдельных субпопуляций лимфоцитов, выраженность антигенспецифического иммунного ответа или вирусную нагрузку не наблюдалось (Jacobson 2002). Дальнейшая разработка препарата под вопросом, это относится также к **интерлейкину-10** (Angel 2000) и **интерлейкину-15** (Ahmad 2005). В век эффективных и хорошо переносимых методов лечения планка для экспериментальных препаратов поднимается все выше.

**Кортикостероиды** – возможность их применения обсуждается снова и снова. Контролируемые исследования по данной терапии до настоящего времени отсутствуют. В плацебо-контролируемом исследовании введение преднизона в дозе 0,5 мг/кг в течение 8 недель не привело к какому-либо эффекту в отношении количества клеток CD4 или вирусной нагрузки (McComsey 2001). В исследовании ACTG 349 приняли участие 24 пациента, которые были рандомизированы двойным слепым методом на группы приема относительно высоких доз преднизона (40 мг/сутки) или отсутствия терапии преднизоном (Wallis 2003). После 8 недель исследования в группе преднизона наблюдалась тенденция к увеличению количества клеток CD4, однако при этом отсутствовал эффект в отношении маркеров клеточной активации или апоптоза. У двух пациентов на фоне терапии преднизоном развился некроз головки бедренной кости. После получения последних результатов данного исследования необходимо тщательно обдумать «иммунологические» основания для применения стероидов.

**Мурабутид** – это синтетический мурамилдипептид, проявляющий большое количество эффектов в отношении влияния на иммунную систему. Так он может повышать неспецифическую резистентность к инфекциям, индуцировать синтез

## 162 Антиретровирусная терапия (АРТ)

противовоспалительных цитокинов и факторов роста, а также усиливать противовирусные эффекты цитокинов, таких как ИЛ-2 или интерферон. В рамках лечения ВИЧ-инфекции данный препарат применяется, прежде всего, во Франции, где назначается в качестве иммуномодулятора, однако характеризуется средним во всех отношениях эффектом (Bahr 2003).

**Микофенолат (Селлсепт®)** – это ингибитор инозинмонофосфат(ИМФ)-дегидрогеназы, который применяется для профилактики острого отторжения трансплантата и проявлений аутоиммунных заболеваний. При ингибировании пролиферации лимфоцитов должно снижаться количество клеток-мишеней, что приводит к торможению репликации ВИЧ. Первые сообщения свидетельствуют о том, что воздействие на вирусную нагрузку наблюдается как минимум у некоторых пациентов (Margolis 2002, Press 2002). Тем не менее, возможность данного препарата выдержать рандомизированные исследования остается под большим вопросом (Sankatsing 2004, Margolis 2006).

**Ремун®** как прототип терапевтической вакцины, потерпела крах уже много лет назад. Один из членов команды Jonas Salk (к настоящему моменту скончавшийся) разработал вакцину, состоящую из вируса, лишённого оболочечного белка (gp120), которая может индуцировать иммунный ответ на ВИЧ, однако видимой клинической пользы данного препарата выявлено не было. Исследование по нему было преждевременно прекращено в мае 1999 года. В данном исследовании приняли участие более 2500 пациентов, средний период лечения составил 89 недель, изучалось применение препарата Ремун® в дополнение к АРТ. Наряду с отсутствием клинической пользы, не были доказаны преимущества данного препарата в отношении количества клеток CD4 или вирусной нагрузки (Kahn 2000).

**Каннабиноиды (ТНС)** при ВИЧ-инфекции бесполезны. В рандомизированном исследовании, в котором пациенты, получающие АРТ, курили марихуану, получали ТНС-содержащие таблетки (дронабинол, маринол) или плацебо в течение 3 недель, не было выявлено эффекта в отношении количества/функции отдельных субпопуляций лимфоцитов (Bredt 2002). Применение ТНС приносило только вред, поскольку данные препараты действуют на систему цитохрома р450, что, однако, не отражалось на вирусной нагрузке и плазменной концентрации препарата (Abrams 2003). ТНС-содержащие препараты могли бы помочь при сенсорной полинейропатии (в небольшом рандомизированном исследовании был выявлен обезболивающий эффект), что соответствует зарегистрированным показаниям к применению данных препаратов (Abrams 2007).

**Витамины** не дают эффекта и могут даже быть вредными. В крайне крупном, двойном слепом, рандомизированном исследовании, проведенном в Африке, 3418 пациентов параллельно с началом АРТ получали высокие или стандартные дозы препаратов, содержащих комбинацию витаминов группы В, витаминов С и Е. Исследование было прекращено в связи с отсутствием эффекта в отношении клинического исхода, количества клеток CD4, вирусной нагрузки, ИМТ или уровня гемоглобина. Кроме того, прием витаминов в высоких дозах приводил к значительному повышению уровня печеночных проб (Isanaka 2012). В другом рандомизированном исследовании, проведенном в Ботсване, были выявлены иммунологические преимущества приема комбинированных витаминных препаратов, содержащих селен (Baum 2013).

### Литература по иммунотерапии

- Abrams D, Lévy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361:1548-59.
- Abrams DI, Bebchuk 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  $\geq 300/\text{mm}^3$ : 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, Rhame 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.
- Asmuth DM, Murphy RL, Rosenkranz SL, et al. Safety, tolerability, and mechanisms of antiretroviral activity of pegylated interferon Alfa-2a in HIV-1-monoinfected participants: a phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2010, 201:1686-96.
- Azzoni L, Foulkes AS, Pappasavvas E, et al. Pegylated Interferon alfa-2a monotherapy results in suppression of HIV type 1 replication and decreased cell-associated HIV DNA integration. *J Infect Dis* 2013, 207:213-22.
- 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.
- Baum MK, Campa A, Lai S, et al. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naïve, HIV-infected adults in Botswana: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013, 310:2154-63.
- 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; 42:82S-89S.
- 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.
- Chahroudi A, Silvestri G. Interleukin-7 in HIV pathogenesis and therapy. *Eur Cytokine Netw* 2010, 21:202-7.
- 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.
- Havlir 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.
- Isanaka S, Mugusi F, Hawkins C, et al. Effect of high-dose vs standard-dose multivitamin supplementation at the initiation of HAART on HIV disease progression and mortality in Tanzania: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012, 308:1535-44
- 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, 194:167785.
- Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L, et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest* 2009, 119:997-1007.
- Lévy Y, Sereti I, Tambussi G, et al. Effects of recombinant human interleukin 7 on T-cell recovery and thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: results of a phase I/IIa randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2012, 55:291-300.
- 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.
- 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

## 164 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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, Hare CB, Boden D, et al. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 Infection. *J Infect Dis* 2010 Mar 17. [Epub ahead of print]
- McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:321-7.
- Mexas A, Papasavvas E, Azzoni L, et al. Concurrent Measurements of Total and Integrated HIV DNA Provide Insight into the Mechanism of Reduced Reservoir Size in an Interferon-alpha followed by Structured Treatment Interruption Trial. Abstract 374, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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. Papasavvas E, dawany N, Azzoni L, et al. Immune Correlates of Sustained IFN-alpha-mediated Suppression of HIV Replication: Association with IFN-alpha-mediated Signaling and Increased NK Cell Responses. Abstract 93, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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.
- Rizzardi 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, Dunham RM, Spritzler J, et al. IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood* 2009, 113:6304-6314.
- 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. Tavel JA; INSIGHT STALWART Study Group, et al. Effects of intermittent IL-2 alone or with peri-cycle antiretroviral therapy in early HIV infection: the STALWART study. *PLoS One* 2010, 5:e9334.
- 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<sup>-3</sup>. *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.

## 6.4. Цели лечения

Ввиду продолжающейся дискуссии об излечении ВИЧ-инфекции, которая в последние годы была подкреплена несколькими интересными сообщениями, эта глава перемещена в Часть 2. Раздел 4.1 посвящен целям длительной антиретровирусной терапии, раздел 4.2 посвящен стратегической цели лечения и проблемам, возникающим на пути к ней.

### 6.4.1. Цели длительной терапии

CHRISTIAN HOFFMANN

При имеющихся в настоящее время антиретровирусных препаратах важнейшая (с теоретической точки зрения) цель лечения, включающая в себя излечение ВИЧ-инфекции (термин более подробно разъяснен ниже, в главе 6.4.2), до настоящего времени не достигнута. Возможность ее потенциального достижения для многих пациентов по-прежнему под вопросом.

Реальность такова, что АРТ является пожизненной, и это необходимо принять как данность. Сегодня термин «пожизненный» означает несколько десятилетий, поскольку многое говорит о том, что при достаточно здоровом образе жизни ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов приближается к нормальной (Obel 2011, Nakagawa 2012). Пациенты и лечащий врач также должны быть неизменно настроены на длительное лечение. Важнейшая цель антиретровирусной терапии в каждом случае должна звучать так: *Продление жизни пациента по возможности при хорошем состоянии здоровья и высоком качестве жизни на длительный срок.*

В ходе повседневной диагностической работы, включающей в себя рутинные лабораторные анализы на содержание клеток CD4 и вирусную нагрузку, анализы на резистентность и тропизм, HLA-типирование и измерение плазменной концентрации препарата, эта цель теряется из виду. Необходимо постоянно напоминать себе о том, к чему, собственно говоря, мы должны стремиться. Конечно, на пути к здоровью пациента любят ориентироваться на высокий уровень клеток CD4 и низкую вирусную нагрузку, однако вопрос самочувствия пациента как минимум так же важен, как и лабораторные показатели! Сами пациенты также нередко не могут видеть сути лечения. Довольно часто в ответ на вопрос «Как Вы себя чувствуете?» врач может увидеть косой взгляд пациента на бланк с новыми данными анализа на уровень CD4 и услышать: «Это я у Вас хотел спросить!»

Такое лечение, которое направлено только на улучшение лабораторных показателей и оставляет без внимания физическое и психическое состояние пациента, не может быть хорошим. Мы лечим именно пациента, а не вирусную нагрузку или уровень клеток CD4.

### Успех лечения и неудача в лечении

Вывод об успехе или неудаче терапии можно сделать на основании вирусологических, иммунологических и клинических критериев. Несмотря на то, что эти критерии часто взаимосвязаны, необходимо их разграничивать.

Чаще всего *вирусологический* успех и *вирусологическую* неудачу терапии можно распознать уже на самых ранних стадиях лечения. Об этом свидетельствует снижение вирусной нагрузки или отсутствие ее снижения (и даже повышение) соответственно. По прошествии некоторого времени часто возникает возможность оценить *иммунологический* успех/иммунологическую неудачу лечения на основании количества клеток CD4. *Клиническая* неудача чаще всего будет заметна значительно позже: сначала ухудшаются лабораторные показатели, затем – состояние пациента. Пациенты, не имеющие жалоб, часто вообще не ощущают клинического успеха. Несмотря на то, что риск развития оппортунистических инфекций снижается приблизительно вдвое уже после трех месяцев

антиретровирусной терапии (Ledergerber 1999), пациент никогда не заметит тех состояний, которые были предотвращены.

### **Вирусологический успех и вирусологическая неудача**

Вирусологическим успехом обычно считается снижение вирусной нагрузки ниже порога количественного определения, равного 50 копий/мл. Это основано на опыте, свидетельствующем о том, что чем быстрее и (прежде всего) сильнее упадет уровень вирусной нагрузки, тем дольше сохранится эффект терапии (Kempf 1998, Powderly 1999). Уже в исследовании INCAS относительный риск неудачи в лечении (определяется как повышение вирусной нагрузки более 5000 копий/мл) у пациентов, достигших вирусной нагрузки менее 20 копий/мл, был в 20 раз ниже, чем у пациентов с вирусной нагрузкой менее 400 копий/мл (Raboud 1998). В недавно проведенном исследовании ACTG 5202 было установлено, что сравнительно слабое снижение вирусной нагрузки в течение первых 4 недель может свидетельствовать о последующей вирусологической неудаче (Grant 2013). Связь этих факторов была значительной: снижение скорости падения вирусной нагрузки на 1 Log повышает риск, в зависимости от типа терапии, на 30-80 %.

Вирусная нагрузка на фоне терапии снижается двухфазно. После первичного крайне быстрого снижения в течение первых нескольких недель следует медленная фаза, в которой плазменная вирусемия снижается постепенно. Показатели ниже порога количественного определения должны быть достигнуты приблизительно через 3-4 месяца. При крайне высокой вирусной нагрузке на начальном этапе это может продолжаться несколько дольше. Определяемый уровень вирусной нагрузки через 6 месяцев практически всегда следует расценивать как неудачу. То же можно сказать о повторном повышении вирусной нагрузки после краткосрочного контроля – в данной ситуации следует обдумать, каким образом можно усовершенствовать терапию (увеличить резорбцию препарата или комплаентность пациента? Снизить резистентность вируса?). Вирусологическую неудачу можно распознать уже на ранних этапах лечения, поэтому первое контрольное обследование после 4 недель терапии является целесообразным не только по психологическим соображениям («сказать пациенту, что вирусная нагрузка снижается, уровень Т-хелперов повышается»): она позволяет получить важные данные о дальнейшем успехе терапии. Если после 4 недель терапии вирусная нагрузка составляет, по крайней мере, не ниже 5000 копий/мл, вероятно последующая неудача в лечении (Maggiolo 2000). Если после 8 недель терапии вирусная нагрузка составляет не ниже 500 копий/мл или как минимум не снизилась на 1 Log от исходного значения, вероятность ее снижения менее 500 копий/мл через 24 недели составляет только 9 % (Demeter 2001). В исследовании ACTG 5202 при снижении скорости падения вирусной нагрузки в течение первых 4 недель на 1 Log риск вирусологической неудачи повышался, в зависимости от терапии, на 30-80 % (Grant 2013). Согласно данным проспективного исследования, ответ на лечение через 48 недель можно прогнозировать уже через 7 дней (Haubrich 2011) – однако оценка вирусологического контроля на столь ранних сроках не является стандартом рутинной клинической практики. Причем прогнозирование не является настолько точным, как, к примеру, при гепатите С, вследствие этого подобные расчеты не применяются в повседневной клинической практике.

В качестве критерия успеха произвольно был выбран пороговый уровень вирусной нагрузки, равный 20 или 50 копиям/мл. Он определяется имеющимися в настоящее время методами оценки вирусной нагрузки. Тот факт, что вирусная нагрузка 60 копий/мл действительно хуже, чем 30 копий/мл, и характеризуется снижением шансов на терапевтический успех, однозначно не доказан. Есть данные о том, что при стойко низком уровне вирусной нагрузки (LLV, «низкий уровень вирусемии»), равном 20-50 копий/мл, как минимум в среднесрочной перспективе (в течение года) у пациента отсутствует повышенный риск вирусологической неудачи, по сравнению с пациентами, у которых вирусная нагрузка остается на уровне ниже 20 копий/мл (Charpentier 2012). В других исследованиях, напротив, даже при низких показателях вирусемии была выявлена прямая взаимосвязь между уровнем вирусной нагрузки



и вероятностью вирусологической неудачи (Maggiolo 2012, Pugliese 2013). В настоящее время значение LLV продолжает обсуждаться с различных точек зрения.

Кроме того, при низких показателях вирусии должна учитываться погрешность измерений. Однократное повышение вирусной нагрузки выше значений, считающихся низкими («скачок»), часто не является значимым (см. ниже). Следует отличать подобные «скачки» от повторно определяемой вирусной нагрузки (50-400 копий/мл). Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что такие случаи уже указывают на развитие резистентности. Репликация вируса и формирование новых типов резистентности могут продолжаться сами по себе, даже при низком содержании вируса (Gunthard 1998, Nettles 2004, Taiwo 2012). Об иммунной активации и показателях воспаления при превышении LLV были сделаны иные выводы. Как минимум в двух исследованиях сдвиг в сторону LLV не сопровождался неблагоприятным эффектом (Eastburn 2011, Taiwo 2012), по данному вопросу уже проводится дополнительное исследование (Reus 2013).

Снижением вирусной нагрузки «ниже порога количественного определения» в настоящее время следует считать только снижение менее 50 копий/мл, не больше и не меньше. Согласно грубым оценкам, при вирусной нагрузке 50 копий/мл с учетом, того, что общее количество крови составляет 5 литров, в каждом организме находится 250000 вирусов; максимальная концентрация существует в лимфатических органах. С учетом этих значений, кажется теоретически возможным, что наличие незначительной, но определяемой вирусии предупреждает развитие резистентности в течение длительного времени. Вероятно, между пациентами, имеющими уровень вирусной нагрузки 50 копий/мл и 10 копий/мл, существуют актуальные различия, влияющие на риск развития резистентности, но мы можем их оценить лишь приблизительно.

Самыми важными факторами риска вирусологической неудачи являются предшествующая антиретровирусная терапия (возникновение резистентности) и низкая комплаентность. На вопрос о том, играет ли роль уровень вирусной нагрузки у наивных пациентов и количество клеток CD4 на момент начала терапии, до настоящего времени не было получено достоверного ответа (см. также обсуждение в разделе *Когда начинать АРТ?*). Вероятно, многие другие факторы, влияющие на успех лечения, остаются неизвестными. Новое направление в науке, которое сегодня стоит у своих истоков, но приобретает все большее значение, – это фармакогенетика. Она изучает индивидуальные генетические факторы, влияющие на успех лечения. До настоящего времени были изучены, в основном, факторы, позволяющие прогнозировать непереносимость или аллергию на определенные препараты, к примеру, абакавир или невирапин (см. соответствующий раздел). Но могут появиться анализы, которые при использовании в повседневной практике позволят еще больше индивидуализировать АРТ и повысить шансы на достижение успеха в лечении. Это касается различных аспектов, от индивидуального подбора дозировки до прогнозирования ответа на лечение. Так, к примеру, выполнение теста на тропизм вируса уже стало стандартом для терапии антагонистами CCR5 (см. главу, посвященную резистентности).

Хорошая новость: заболеваемость и смертность могут в значительной мере снизиться даже в том случае, если вирусологический успех не является полным, и вирусная нагрузка не стала неопределяемой (Grabar 2000, Deeks 2002). У многих пациентов сохраняется относительно длительная иммунологическая стабильность, несмотря на недостаточное подавление репликации вируса. В одном из когортных исследований уровень клеток CD4 не снижался до тех пор, пока вирусная нагрузка не снижалась менее 10 000 копий/мл или как минимум на 1,5 Log от индивидуальной установочной точки (Lederberger 2004).

Тем не менее: Сегодня появление новых лекарственных средств и классов препаратов более возможно, чем несколько лет назад. У лиц, ранее получавших интенсивную терапию, следует прилагать особые усилия, чтобы снизить вирусную нагрузку ниже порога количественного определения.

### **Как долго сохраняется вирусологический успех лечения?**

О продолжительности действия АРТ известно достаточно мало. Упорно сохраняются слухи о том, что каждый препарат действует лишь в течение нескольких лет. Они берут свое начало с тех лет, когда «ВААРТ» только появилась. Тогда многие пациенты еще получали неадекватное лечение, включавшее в себя один или два препарата, в связи с чем создавались обширные условия для развития резистентности. У этих пациентов длительность сохранения эффекта АРТ часто действительно ограничена, поскольку для того, чтобы комбинация препаратов перестала работать, часто хватает одной точечной мутации. У наивных пациентов без существующих мутаций, получающих терапию сегодня, риск неудачи в лечении в значительной мере снизился.

С учетом того, что мы оцениваем приблизительно 15-летний период применения «ВААРТ», удивителен тот факт, что многие пациенты по истечении столь длительного времени сохраняют неопределяемый уровень вирусной нагрузки. Это относится, прежде всего, к тем пациентам, которые с самого начала получали адекватную по сегодняшним меркам терапию (трехкомпонентная терапия с самого начала и/или непрерывная замена одного препарата другим). В одном из немногих исследований по длительному наблюдению приняли участие 336 наивных пациентов, которые в течение 24 недель терапии достигли вирусной нагрузки ниже 50 копий/мл (Phillips 2001). Установлено, что через 3,3 года риск вирусологического рецидива составил 25,3 %, таким образом, он был относительно высоким уже при первом скачке вирусной нагрузки. Тем не менее, в ходе уточняющего анализа было установлено, что большинство пациентов с вирусологическим рецидивом в течение этого времени прекратили АРТ. Истинная вирусологическая неудача была зарегистрирована только у 14 пациентов, что соответствует риску 5,2 % через 3,3 года. Скажем даже больше: риск вирусологической неудачи в значительной мере снижался с течением времени. Это также подтверждается результатами когортных исследований, которые свидетельствуют о том, что в последние годы частота вирусологической неудачи, обусловленной резистентностью, не повысилась, а наоборот резко снизилась (Lampe 2006, Lohse 2006). Качество антиретровирусной терапии продолжает повышаться, а также возрастает уровень знаний врачей. Если в 1996 году только у 58 % пациентов достигалась вирусная нагрузка менее 500 копий/мл, то в 2003 году данный показатель составил уже 83 % (May 2006). Большинство пациентов сегодня имеют стойкую вирусную нагрузку менее 50 копий/мл. Во многих медицинских центрах на современном этапе как минимум 90 % пациентов, получающих АРТ, имеют вирусную нагрузку ниже порога количественного определения. Примером может послужить когорта Vonpег. В 2007 году определяемый уровень виремии на фоне АРТ наблюдался только у 57 из 560 пациентов (10 %). У 32 из них основной причиной являлась низкая приверженность лечению, и лишь у 9 пациентов было выявлено носительство мультирезистентных штаммов вирусов (Klein 2009).

Эти данные и опыт однозначно свидетельствуют о том, что у многих пациентов вирусная нагрузка может оставаться неопределяемой в течение нескольких десятков лет – это верно для всех случаев, когда терапия не прерывалась. Развитие резистентности не является неизбежным.

### **Скачок вирусной нагрузки – признак вирусологической неудачи?**

Под скачками вирусной нагрузки понимают временный подъем вирусной нагрузки, практически всегда в низких диапазонах, если до и после этого подъема вирусная нагрузка оставалась на уровне ниже порога количественного определения (50 копий/мл). Чтобы идентифицировать скачок вирусной нагрузки, необходимо как минимум три измерения данного показателя. Скачки вирусной нагрузки являются частым феноменом на фоне АРТ: они наблюдаются в 20-40 % случаев (Sungkanuparph 2005). Часто скачки вирусной нагрузки настораживают как ВИЧ-инфицированного пациента, так и лечащего врача. Возникает вопрос: свидетельствует ли это о неудаче в лечении?

Хотя результаты исследований свидетельствуют о том, что скачки вирусной нагрузки проходят без среднесрочных последствий (Havlir 2001, Mira 2002, Sungkanuparph 2005), о причинах данного явления известно мало. Остается неясным, имеет ли оно связь с нарушением комплаентности. В некоторых исследованиях зависимости между комплаентностью и частотой скачков вирусной нагрузки выявлено не было (Di Mascio 2003, Miller 2004), в других исследованиях, напротив, – она была выраженной (Podsadecki 2007). Возможно, в развитии скачка вирусной нагрузки играют роль иммунологические механизмы. Чем раньше пациент обратился за лечением по поводу ВИЧ-инфекции, тем выше будет уровень клеток CD4 на момент начала лечения, и тем реже будут возникать скачки вирусной нагрузки (Di Mascio 2003+2004, Sungkanuparph 2005). Связь с применением определенных комбинаций антиретровирусных препаратов, по-видимому, отсутствует: в одном из крупных когортных исследований (Sungkanuparph 2005) частота скачков вирусной нагрузки на фоне приема ННИОТ составила 34 %, на фоне приема ИП – 33 %, амплитуда скачков при этом была сравнимой (медиана 140 и 144 копий/мл соответственно). В обеих группах риск вирусологической неудачи после 2 лет лечения составил около 8 %. Важным открытием стало то, что наличие скачков на фоне приема ННИОТ не сопровождалось повышением риска, хотя теоретически это могло бы быть опасным ввиду быстрого развития резистентности. Между тем, полученные результаты были подтверждены (Martinez 2005).

Но что же собственно означают скачки вирусной нагрузки? В начале 2005 года попытку точно выяснить данный вопрос предприняла рабочая группа Bob Siliciano. Это было дорогостоящее исследование, в котором приняли участие 10 добросовестных пациентов, сохраняющих вирусную нагрузку ниже 50 копий/мл на протяжении как минимум 6 месяцев. На протяжении 3-4 месяцев каждые 2-3 дня (чем больше искать, тем скорее найдешь!) у пациентов проводился забор крови (Nettles 2005). У 9 из 10 пациентов за период наблюдения был зарегистрирован как минимум один случай временного повышения вирусной нагрузки более 50 копий/мл. Тем не менее, скачки вирусной нагрузки характеризовались средней интенсивностью, которая варьировала в пределах от 51 до 201 копий/мл, медиана составила 79 копий/мл. Подобные скачки не сопровождалась ни изменениями клинической картины, ни снижением плазменной концентрации препаратов или развитием резистентности. Это позволило авторам сделать вывод о том, что скачки вирусной нагрузки (до низких, но определяемых значений) носят, прежде всего, биологический и статистический характер и не имеют никакой связи с неудачей в лечении. При равновесной амплитуде около 20 копий/мл полученные показатели соответствовали случайному распределению. Тем не менее, 96 % случайно распределенных значений были ниже 200 копий/мл, в связи с чем следовало бы беспокоиться только о более высоких скачках вирусной нагрузки. Также потенциальную роль могли сыграть погрешности при анализе проб, которые слишком долго оставались необработанными (пробы должны быстро центрифугироваться, иначе полученные значения будут повышенными) (Portman 2012).

Наконец, нужно обратить внимание и на другие факторы, которые могут обуславливать интермиттирующую вiremию. К примеру, сопутствующие инфекции индуцируют иммунную активацию, которая повышает риск скачков вирусной нагрузки, обусловленных всего лишь высвобождением вирусов из резервуаров латентной инфекции (Jones 2007). В одном из крупных ретроспективных анализов было установлено, что интеркуррентная инфекция является причиной 26 % случаев транзиторной вiremии (Easterbrook 2002). Так четкое повышение вирусной нагрузки и снижение количества CD4 может наблюдаться при сифилисе (Buchacz 2004). Кроме того, вирусная нагрузка может временно повышаться при вакцинации (Kolber 2002).

Вывод: По современным оценкам, не следует проводить коррекцию АРТ даже при повторных скачках вирусной нагрузки. Однако при высоких скачках (> 200-500 копий/мл) необходимо соблюдать осторожность. Скачки следует отличать от повторно определяемой плазменной вiremии низкой степени, при которой повышается риск развития резистентности (Gunthard 1998, Nettles 2004, Taiwo 2011), поэтому любые скачки вирусной нагрузки должны

стать поводом для очередной беседы о комплаентности с пациентом. Никогда не будет ошибкой повторно обсудить существующий план лечения. Принимает ли пациент препараты регулярно, или в отдельных случаях схема терапии нарушается? В достаточной ли мере пациент обращает внимание на обстоятельства приема препаратов (натошак или во время еды)? Все это следует обдумать до коррекции терапии. Каждая новая схема терапии может привести к новым проблемам. Таким образом, каждое предполагаемое повышение вирусной нагрузки должно подвергаться краткосрочному контролю до коррекции терапии.

### **Иммунологический успех и иммунологическая неудача в лечении**

Под иммунологическим успехом в лечении понимают увеличение количества клеток CD4, тем не менее, более четкого критерия не существует. В зависимости от типа исследования, как иммунологический успех расценивался подъем уровня CD4 на 50, 100 или 200 клеток/мкл или *выше* 200 или 500 клеток/мкл. Неудачей считается отсутствие подъема или снижение уровня клеток CD4. Индивидуально прогнозировать иммунологический успех на фоне АРТ достаточно сложно. Он может в значительной мере варьировать. Как и снижение вирусной нагрузки, повышение уровня клеток CD4 является двухфазным. После первичного, часто быстрого подъема в первые 3-4 месяца его скорость заметно замедляется. В одном из проспективных исследований, в котором приняли участие почти 1000 пациентов, наблюдалось повышение уровня клеток CD4 в течение первых 3 месяцев, медиана ежемесячного подъема составила 21,2 клеток CD4/мкл, в последующие месяцы она составила только 5,5 клеток CD4/мкл (Le Moing 2002). В течение первого года исследования EuroSIDA подъем составил 100 клеток CD4/мкл, в последующем – лишь около 50/мкл/год (Mocroft 2007).

Вопрос о том, происходит ли при длительном подавлении репликации вируса непрерывное восстановление иммунной системы, или через 3-7 лет достигается фаза плато, является спорным и активно обсуждается (Smith 2004, Mocroft 2007, Lok 2010). Согласно нашему опыту, может наблюдаться и то, и другое: есть пациенты, у которых количество клеток CD4 и через 5-6 лет продолжает медленно возрастать, есть пациенты, у которых количество клеток CD4 останавливается на определенном уровне уже после относительно короткого времени. На индивидуальном уровне иммунологический успех непредсказуем, но чем ниже количество клеток CD4, тем менее вероятна нормализация (Kaufmann 2005, Robbins 2009). Часто полного восстановления иммунной системы не наблюдается: в швейцарской когорте, состоящей из 2235 пациентов, начавших АРТ в 1996-97 году, только у 39 % пациентов наблюдался подъем уровня CD4 выше 500 клеток/мкл (Kaufmann 2003). Повышение, наблюдаемое в течение первых месяцев, потенциально свидетельствует о том, насколько хорошим будет дальнейшее восстановление иммунной системы (Kaufmann 2005). Отрицательное влияние позднего начала АРТ часто остается заметным в течение длительного времени. Так приблизительно 25 % пациентов, начавших АРТ на низких значениях CD4, через 7-10 лет не достигают нормализации уровня клеток CD4 (500 клеток/мкл), даже несмотря на выраженное подавление репликации вируса (Kelley 2009, Lok 2010). Иммунологический успех не имеет непосредственной привязки к максимальному подавлению репликации вируса. Даже при ее частичном подавлении возможно восстановление уровня клеток CD4 (Kaufmann 1998, Ledergerber 2004). Также не важен уровень вирусной нагрузки: по-видимому, решающее значение имеет то, что она должна быть ниже, чем до терапии (Deeks 2002, Ledergerber 2004). Учитывая большое количество факторов, которые могут оказывать влияние на способность иммунной системы к восстановлению (см. ниже), чаще всего бывает нецелесообразным считать уровень клеток CD4 решающим критерием успеха в лечении. Для этого лучше подходит вирусологический успех. Если нормализация уровня клеток CD4 произошла однократно, то его последующее значительное падение наблюдается редко (до тех пор, пока сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка) (Phillips 2002). Согласно результатам нового исследования, вероятность сохранения количества CD4 выше релевантной границы (200/мкл) у пациентов, однократно

достигших уровня 300/мкл и имеющих вирусную нагрузку ниже 200 копий/мл, составляет более 99% в течение 4 лет (Gale 2013). При хорошем иммунном статусе необходимость в постоянном контроле иммунологического успеха в лечении отсутствует.

### Дискордантный ответ на лечение

Дискордантный ответ на лечение – это ситуация, при которой не была достигнута одна из целей лечения: или иммунологический, или вирусологический ответ (Таблица 4.1). Так, к примеру, терапия может быть успешной в вирусологическом отношении при отсутствии признаков иммунологического успеха: несмотря на отсутствие определяемой вирусной нагрузки устойчивого повышения количества клеток CD4 не наблюдается (Piketty 1998, Grabar 2000, Moore 2005, Tan 2007). И наоборот – АРТ может приводить к выраженному подъему количества клеток CD4, несмотря на сохранение определяемой вирусной нагрузки. Даже с учетом постоянного совершенствования терапии, дискордантный вирусологический ответ сегодня наблюдается приблизительно у одной четверти всех наивных пациентов. Проблема неясности дальнейшей тактики лечения возникает, прежде всего, в группе пациентов, достигших вирусологического успеха при иммунологической неудаче.

По-видимому, для этих пациентов характерно повышение смертности, что, однако, не обусловлено СПИД-ассоциированными заболеваниями (Gilson 2010). Если повышение риска развития СПИДа вообще возникает, то только в течение первых 6 месяцев (Zoufaly 2011). Иллюстрация, представленная на следующей странице, отражает различные виды динамики уровня клеток CD4 с течением времени.

Различные факторы риска недостаточного иммунологического ответа чаще всего не оказывают четкого влияния, поскольку являются гетерогенными (обзор: Aiuti 2006). Низкий уровень клеток CD4 и низкая вирусная нагрузка до начала лечения – это лишь два фактора (Florence 2003, Kaufmann 2005, Moore 2005, Kelley 2009).

Таблица 4.1: Терапевтический успех в когортных исследованиях

Успех АРТ	Grabar 2000 n = 2236	Moore 2005 n = 1527	Tan 2008 n = 404
Вирусологический и иммунологический успех	48 %	56 %	71 %
Дискордантный ответ: только иммунологический успех	19 %	12 %	16 %
Дискордантный ответ: только вирусологический успех	17 %	15 %	9 %
Отсутствие успеха в лечении	16 %	17 %	5 %

Определение иммунологического успеха: повышение уровня клеток CD4 > 50/мкл через 6 месяцев (Grabar 2000) или как минимум однократно в течение периода наблюдения (Moore 2005, Tan 2007).

Определение вирусологического успеха: вирусная нагрузка < 1000 (Grabar 2000) или < 500 (Moore 2005) или < 50 копий/мл (Tan 2008)

Также играет роль возраст пациента: у пожилых пациентов частота иммунологического успеха часто является средней. С возрастом снижается способность иммунной системы к восстановлению, что, вероятно, обусловлено дегенерацией тимуса (Lederman 2000, Grabar 2004). В тимусе тимоциты (пре-Т-лимфоциты) превращаются в Т-лимфоциты. Таким образом, тимус является органом первичного развития Т-лимфоцитов, который с возрастом подвергается инволюции. Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что отсутствие иммунологического успеха наблюдается тем чаще, чем старше пациент и чем меньше размеры тимуса на КТ (Goetz 2001, Piketty 2001, Teixeira 2001). По-видимому, Т-лимфоциты-супрессоры также играют роль (Saison 2014).

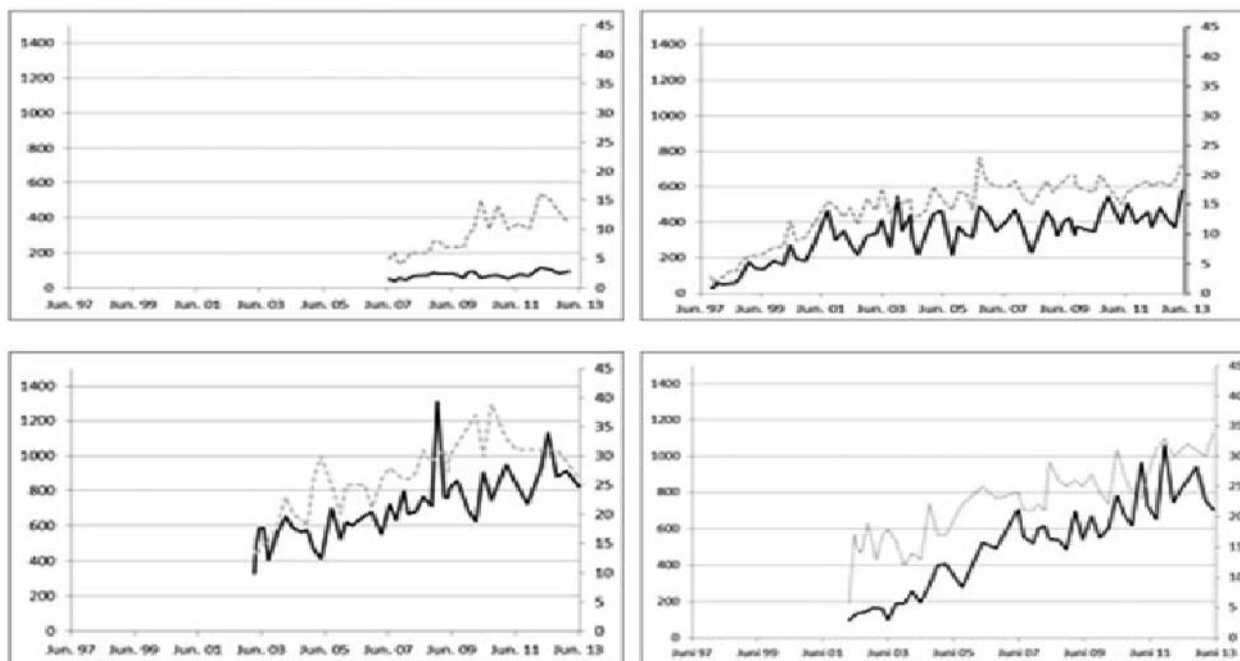


Рисунок 1: Динамика уровня клеток CD4 у 4 пациентов. Темная линия соответствует абсолютному уровню клеток CD4/мкл (первичная система осей координат слева), серая линия соответствует относительному количеству клеток CD4 в % (вторичная система осей координат справа). Слева вверху – плохое восстановление иммунитета при изначальном нарушении иммунного статуса. Справа вверху – умеренное восстановление иммунитета с образованием плато при изначальном резко выраженном нарушении иммунного статуса. Внизу – два пациента, у которых наблюдалось резко выраженное восстановление иммунитета, справа – несмотря на резкое снижение уровня клеток CD4 на начальном этапе.

Другими причинами могут быть сопутствующая иммунотерапия или миелосупрессивная химиотерапия. Мы видели пациентов, у которых на протяжении нескольких лет сохранялся уровень CD4 ниже 50 клеток/мкл, несмотря на подавление вирусной нагрузки. Значительное восстановление иммунитета наблюдалось только тогда, когда у врача хватало мужества прекратить профилактический прием ганцикловира или ко-тримоксазола. Отрицательное влияние на иммунологический успех могут также оказать аутоиммунные заболевания (болезнь Крона, системная красная волчанка) или цирроз печени. Кроме того, существуют данные о неблагоприятном влиянии определенных антиретровирусных препаратов. Так у пациентов, переключенных на TDF+DDI (плюс невирапин), наблюдалось значительное снижение уровня клеток CD4 (Negredo 2004), что, вероятно, обусловлено неблагоприятными взаимодействиями между DDI и тенофовиром. В двух других исследованиях наблюдалось значительное повышение уровня клеток CD4 на фоне приема ABC+3TC или TDF+FTC, по сравнению с AZT+3TC, несмотря на сравнимую частоту вирусологического успеха (De Jesus 2004, Pozniak 2006). В швейцарской когорте у пациентов, получающих AZT-содержащую терапию, после 2 лет лечения подъем уровня CD4 был приблизительно на 60 клеток/мкл больше, чем у пациентов, не получающих AZT (Huttner 2007). Вопрос о переключении пациентов с плохим иммунологическим успехом на схему терапии, не содержащую AZT, является спорным. Между ННИОТ и ИП каких-либо различий в отношении восстановления иммунитета выявлено не было: замена препарата не вызывала эффекта (Torti 2011).

А как насчет новых классов лекарственных средств? Получение результатов метаанализа, свидетельствующих о том, что повышение уровня CD4 на фоне приема маравирока, в целом, более выражено, чем на фоне приема других лекарственных средств (Wilkin 2008), стало поводом к проведению различных исследований по изучению дополнительного приема маравирока у пациентов с плохим восстановлением иммунитета. Результаты были неутешительными (Lanzafame 2009, Stepanyuk 2009, Wilkin 2010, Vitiello 2012, Hunt 2013):

препарат не оказывал положительного воздействия на восстановление иммунитета, это также было верно для ралтегравира (Byakwaga 2011, Natano 2011, Negredo 2013) и T-20 (Joly 2010).

### **Практические указания, касающиеся уровня вирусной нагрузки и клеток CD4**

- Вирусная нагрузка является важнейшим критерием оценки качества терапии – именно на нее АРТ оказывает непосредственное влияние!
- По возможности используйте аналогичный метод оценки показателя (и выполняйте анализ в той же самой лаборатории), чтобы учесть погрешность, обусловленную данным методом (до 0,5 Log)!
- Через 1 месяц после начала или коррекции АРТ должна проводиться оценка вирусологического успеха.
- Через 3-4 месяца (при высокой вирусной нагрузке не ранее чем через 6 месяцев) первичной терапии вирусная нагрузка должна составлять менее 50 копий/мл – если этого не произошло, ищите причину!
- Чем существеннее снижение вирусной нагрузки, тем дольше сохраняется успех лечения.
- Временные, слабовыраженные повышения вирусной нагрузки (скачки) чаще всего не являются значимыми, тем не менее, они нуждаются в краткосрочном контроле (4-6 недель).
- Чем старше пациент, тем вероятнее дискордантный ответ на лечение (выраженное подавление репликации вируса при отсутствии значимого подъема уровня клеток CD4).
- В отличие от вирусной нагрузки, уровень клеток CD4, определяющий иммунологический успех, практически не поддается непосредственному воздействию – лихорадочные колебания данного показателя при отсутствии восстановления иммунитета не имеют положительного значения.
- Вероятно, уровень клеток CD4 дает больше информации об индивидуальном риске развития СПИДа.
- При хороших показателях CD4 анализы можно выполнять реже: чем выше уровень клеток CD4, тем более выраженными являются колебания (они часто вызывают необоснованную радость или излишнее расстройство пациентов).

Несколько сообщений свидетельствуют о том, что гормон роста может стимулировать функцию тимуса и, таким образом, иммунное восстановление (Tesselaar 2008, Napolitano 2008). Тем не менее, такие методы на настоящий момент являются экспериментальными и не рекомендованы для применения в рамках рутинной клинической практики. Вопрос о том, приводит ли, в конечном итоге, повышение уровня клеток CD4 к реальному положительному клиническому эффекту, также малоизучен. В качестве примера можно привести интерлейкин-2 (см. выше в разделе «Иммунотерапия»): наблюдаемое на фоне его применения повышение уровня клеток CD4 не оказывало положительного влияния на частоту оппортунистических инфекций.

### **Клинический успех и клиническая неудача в лечении**

Практически всегда клинический успех терапии оценивается на основании снижения показателей, являющихся клиническими конечными точками (СПИД-индикаторные заболевания, смерть). Тем не менее, собственно клиническим успехом следует считать в том числе такую ситуацию, когда у пациента с симптомным течением заболевания на фоне АРТ наблюдается улучшение состояния здоровья. Однако на индивидуальном уровне клинический успех в лечении часто незаметен. Как подтвердить в каждом конкретном случае, что терапия позволила предотвратить определенные осложнения? У пациентов, не имеющих жалоб, ситуация может быть не лучше. У них затруднена аргументация для начала

## 174 Антиретровирусная терапия (АРТ)

АРТ, поскольку на начальных этапах терапия приводит к субъективному ухудшению качества жизни.

Клинический успех в лечении зависит от вирусологического и иммунологического успеха в лечении. Чтобы у пациента не было клинических проявлений, вирусная нагрузка должна снижаться, а уровень клеток CD4 должен подниматься – оба показателя одинаково важны. Чем хуже иммунный статус, тем в большей степени вирусологический и иммунологический успех коррелируют с клиническим успехом. В швейцарской когорте среди пациентов, имеющих стабильную неопределяемую вирусную нагрузку, доля заболевших СПИДом или умерших от СПИДа через 30 месяцев составила 6,6 %. Среди пациентов с вирусологическим рецидивом данный показатель составил 9,0 %, а среди пациентов, никогда не имевших неопределяемой вирусной нагрузки – 20,1 % (Ledergerber 1999). Данные других когорт также описывают, насколько важен длительный вирусологический успех для клинического успеха (Thiebaud 2000, Lohse 2006).

Таблица 4.2: Заболеваемость и смертность по отношению к вирусологическому и иммунологическому успеху. Определение см. в Таблице 4.1. В скобках – 95%-ные доверительные интервалы

	<b>Grabar 2000</b>	<b>Piketty 2001</b>	<b>Moore 2005</b>
Количество клеток CD4 на исходном этапе*	150	73	180-250
Успех в лечении:			
Полный успех = референтный успех	1	1	1
Только иммунологический успех, ОР	1,6 (1,0—2,5)	6,5 (1,2-35,8)	1,9 (1,1-3,0)
Только вирусологический успех, ОР	2,0 (1,3-3,1)	9,7 (1,6-58,4)	2,5 (1,5-4,0)
Отсутствие успеха, ОР	3,4 (2,3—5,0)	51,0 (11,3-229,8)	3,5 (2,3-5,3)

ОР = относительный риск \*Медиана.

Клинические конечные точки: прогрессирование/смерть (Grabar 2000, Piketty 2001), смерть (Moore 2005).

Разумеется, наполовину эффективная терапия всегда лучше, чем ничего. Кроме того, у пациентов с четко выраженной вирусемией прием АРТ всегда ассоциирован со значительным снижением заболеваемости (Mocroft 2012).

Под клинической неудачей в лечении чаще всего понимают такую ситуацию, когда пациент заболевает СПИДом или погибает. Однако следует отличать клиническую неудачу, обусловленную неудачной АРТ, от клинической неудачи, обусловленной слишком поздним началом АРТ. Это относится, к примеру, к синдрому восстановления иммунитета, который характеризуется манифестацией ранее существующих субклинических инфекций в течение первых недель после начала АРТ (см. также СПИД). Развитие ОИ на фоне повышения уровня CD4 не обязательно означает неудачу АРТ, это скорее означает, что иммунная система, попросту говоря, вновь принимается за работу. С другой стороны, возникают случаи, при которых у пациента развиваются тяжелые нежелательные явления или наступает летальный исход, что однозначно должно расцениваться как неудача в лечении. К счастью, подобные случаи возникают крайне редко. Наконец, следует обращать внимание на другие причины.

Многие тяжелые, жизнеугрожающие нежелательные явления, наблюдаемые сегодня у ВИЧ-инфицированных пациентов, не связаны с АРТ или СПИДом, а обусловлены, к примеру, нарушением функции печени или сердечно-сосудистой системы (Reisler 2003). В следующей таблице описаны причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших во Франции с 2000 по 2010 год. Согласно результатам данного исследования, сегодня лишь каждый четвертый пациент умирает от СПИДа. Возрастает значение других заболеваний, таких как злокачественные новообразования или заболевания печени (чаще всего обусловленные гепатитом).



Таблица 4.3: Причины смерти ВИЧ-инфицированных пациентов во Франции (Morlat 2014)

	2000 (n=964)	2005 (n=1042)	2010 (n=728)
СПИД-ассоциированные заболевания	47 %	36 %	25 %
Злокачественные новообразования, не связанные со СПИДом	11 %	17 %	22 %
Заболевания печени	13 %	15 %	11 %
Заболевания сердечно-сосудистой системы	7 %	8 %	10 %
Суицид	4 %	5 %	3 %

## Какого эффекта можно достичь?

Каждый врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции ежедневно видит успехи своих пациентов, которые стали возможны благодаря АРТ. Во многих регионах заболеваемость СПИДом сократилась в 10 и более раз (Mocroft 2000). Определенные заболевания, которые возникают только при тяжелом иммунодефиците, сегодня встречаются как никогда редко. Цитомегаловирусный ретинит и МАС-инфекция стали редкостью. СПИДом сегодня заболевают практически только те пациенты, которые не получали антиретровирусную терапию, поскольку не знали или не хотели знать о наличии у себя ВИЧ-инфекции. Так называемые «поздно обратившиеся пациенты» в настоящее время составляют большую часть случаев СПИДа (см. ниже). У пациентов, непрерывно получающих терапию или находящихся под врачебным наблюдением, СПИД, напротив, стал редкостью.

Таблица 4.4: Пример клинического случая (женщина, 41 года), отражающий эффект, ставший возможным благодаря АРТ\*

		Количество клеток CD4	Вирусная нагрузка
февраль 95	AZT+DDC	23 (4 %)	Нет данных
ноябрь 96	СПИД: токсоплазмоз, МАС, кандидоз пищевода	12 (1 %)	815 000
февраль 97	D4T+3TC+SQV	35 (8 %)	500
июнь 97	Прекращение АРТ вследствие полинейропатии		
июль 97	AZT+3TC+IDV	17 (4 %)	141 000
март 98		147 (22 %)	< 50
март 99	AZT+3TC+IDV/r+NVP	558 (24 %)	100
март 00		942 (31 %)	< 50
апрель 05	AZT+3TC+LPV/r+NVP	744 (30 %)	130
январь 12		817 (29 %)	< 50

\*Очень хорошее восстановление иммунитета, несмотря на тяжелый иммунодефицит и наличие нескольких СПИД-ассоциированных заболеваний. На сегодняшний день профилактическое лечение (по поводу МАС-инфекции, токсоплазмоза, ПЦП) прекращено.

Согласно данным ART-CC, Организации объединенного анализа многочисленных крупных когорт, ожидаемая продолжительность жизни 20-летнего ВИЧ-инфицированного пациента с 1996-1999 по 2003-2005 годы увеличилась с 36,1 года до 49,4 года (ART-CC 2008). Уже практически не осталось сомнений: продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов неуклонно увеличивается и приближается к продолжительности жизни здорового населения, о чем в значительной мере свидетельствуют данные анализа, полученные в различных регионах мира за последние годы (Porter 2008, Lodwick 2010, van Sighem 2010, Obel 2011, Hogg 2012, Nakagawa 2012).

Тем не менее, результаты всех исследований свидетельствуют о том, что и сегодня существуют определенные группы пациентов, имеющих определенные проблемы в сравнении со здоровой популяцией. Это относится не только к пациентам, имеющим коинфекцию вирусами гепатита или принимающим наркотики, но и к пациентам негроидной расы и пациентам, имеющим низкий уровень клеток CD4 на момент начала АРТ. Также

## 176 Антиретровирусная терапия (АРТ)

прогноз ухудшают сопутствующие заболевания и алкогольная зависимость. Позднее начало терапии также оказывает неблагоприятное влияние на продолжительность жизни. Еще один важный отрицательный фактор, о котором сегодня охотно забывают, – это курение. В ходе недавно опубликованного исследования, проведенного в Дании на 2921 ВИЧ-инфицированном пациенте, не принимавшем инъекционные наркотики, было установлено, что сегодня снижение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов (в годах) обусловлено в большей степени курением, чем ВИЧ-ассоциированными заболеваниями (Helleberg 2013). Кроме того, существуют четко выраженные региональные различия. Так в Северной Америке смертность значительно выше, чем в Европе, вероятно, это обусловлено более высокой долей социально незащищенных пациентов (May 2012).

Тем не менее, проспективные контролируемые исследования по изучению резкого увеличения продолжительности жизни проводятся редко. На сегодняшний день имеется лишь несколько рандомизированных исследований, в котором оценивалась данная конечная точка (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Успех этих исследований в некоторой мере был обусловлен сходным дизайном. Так в исследовании АВТ-247, в котором 1090 пациентов с клиническим прогрессированием заболевания получали ритонавир (в жидкой лекарственной форме) или плацебо, вероятность развития СПИДа и наступления летального исхода после 29 недель лечения в группе ритонавира составила 21,9 %, в группе плацебо – 37,5 %, таким образом, в группе, получавшей терапию, она была приблизительно вдвое ниже (Cameron 1998).

Поскольку исследования по монотерапии и двойной терапии в настоящее время не приемлемы с этической точки зрения, а количество клинических конечных точек продолжает уменьшаться, проведение контролируемых проспективных исследований по подтверждению клинического превосходства одного метода лечения над другим потребует длительного времени.

Таблица 4.5: Снижение заболеваемости и смертности в крупных когортах

	Регион (n)	Пациенты (временное окно)	Смертность (/100 пациенто-лет)	Заболеваемость (/100 пациенто-лет)
Palella 199	США (1255)	< 100 клеток CD4/мкл (1/94-6/97)	29,4 → 8,8	21,9 → 3,7*
Ledergerber 1999	Швейцария (2410)	За 6 месяцев до АРТ или через 3 месяца после АРТ (9/95-12/97)	Нет данных	15,1 → 7,7
Mocroft 2000	Европа (7331)	Все (94-98)	Нет данных	30,7 → 2,5
Mocroft 2002	Европа (8556)	Все (94-01)	15,6 → 2,7	Нет данных
D'Arminio 2005	Несколько регионов мира (12 574)	Через 3 месяца после начала АРТ или через 3 года после АРТ	Нет данных	12,9 → 1,3
D:A:D 2010	Несколько регионов мира (33 308)	Все (99-07)	1,7 → 1,0	Нет данных

\*МАС, ПЦП, ЦМВ. Смертность/заболеваемость на 100 пациенто-лет

Кроме того, ввиду резкого снижения вероятности прогрессирования, для проведения исследований необходимо нереалистично большое количество пациентов – по-видимому, в будущем количество исследований подобного типа будет крайне небольшим (Raffi 2001). Одним из немногих исследований, обосновавших значение АРТ на основании клинических конечных точек, было исследование SMART (см. раздел, посвященный перерывам в лечении). С учетом недостаточности данных рандомизированных исследований, для документального подтверждения снижения заболеваемости необходимо обратиться к данным анализа крупных когорт.

В швейцарской когорте эффект АРТ возрастал с увеличением ее продолжительности: риск прогрессирования по прошествии более чем двух лет АРТ составлял лишь 4 % от риска без

АРТ (Sterne 2005). Тем не менее, результаты, полученные в нескольких крупных когортах (более 20 000 пациентов), свидетельствовали о том, что непосредственно в последние годы частота развития СПИДа и наступления летальных исходов не продолжает снижаться: как в 1997 году, так и в 2003 году риск развития СПИДа составил около 6 %. Вероятно, во многих случаях АРТ начинают слишком поздно. Так в последние годы каждый второй пациент на момент начала терапии имеет уровень клеток CD4 ниже 200/мкл (May 2006). Влияние АРТ на частоту отдельных СПИД-ассоциированных заболеваний, по-видимому, является различным: наиболее заметно снижение частоты вирусных ОИ, в то время как в отношении грибковых ОИ аналогичного эффекта не наблюдается (D'Arminio 2005). Влияние АРТ на частоту СПИД-индикаторных заболеваний и их течение характеризуется как минимум аналогичной степенью выраженности: без специфической терапии могут излечиваться такие заболевания, как криптоспоридиоз или ПМЛ, без специфической терапии полностью исчезают проявления саркомы Капоши. Таким образом, в большинстве случаев можно без опасения прекращать профилактическое лечение. Более подробно эти эффекты обсуждаются в соответствующих главах.

#### **Литература по целям длительной терапии**

- Aiuti F, Mezzaroma I. Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. *AIDS Rev* 2006; 8: 88-97.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008, 372:293-9.
- 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.
- Charpentier C, Landman R, Laouénan C et al. Persistent low-level HIV-1 RNA between 20 and 50 copies/mL in antiretroviral-treated patients: associated factors and virological outcome. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:2231-5.
- 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.
- Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010, 24:1537-48.
- 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.
- 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.
- Eastburn A, Scherzer R, Zolopa AR, et al. Association of low level viremia with inflammation and mortality in HIV-infected adults. *PLoS One* 2011, 6:e26320.
- 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.
- 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.
- Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Editor's choice: Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts >300 Cells/pL and HIV-1 Suppression? *Clin Infect Dis*, 56: 1340-1343 Gilson RJ, Man SL, Copas A, et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med* 2010, 11:152-60.
- Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspoles 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.
- Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. *HIV Clin Trials*. 2013 Nov-Dec;14(6):284-91.
- 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.

## 178 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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.
- Havlic DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001, 286:171-9.
- Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2013, 56:727-34.
- Hogg R, Samji H, Cescon A, et al. Temporal Changes in Life Expectancy of HIV+ Individuals: North America. Abstract 137, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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 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.
- Klein A, Vogel M, Schwarze-Zander C, Rockstroh J, Wasmuth JC. Why not below the limit of detection? An analysis of the Bonn Cohort. Abstract PE7.4/4, 12th EACS 2009, Cologne.
- 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.
- 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, 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, Furrer H, Rickenbach M, et al. Predictors and time trends of stably suppressed viral load among HIV-1 infected individuals on cART in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Abstract 507, 17th CROI 2010, San Francisco.
- 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.
- Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, et al. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet* 2010, 376:340-5.
- 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.
- Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA, et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS* 2010, 24:1867-76.
- Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J AIDS* 2012, 60:473-82.
- 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.
- Maldarelli F, Palmer S, King MS, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. *PLoS Pathog* 2007, 3:e46.
- 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, Hogg RS, Justice AC, et al. Heterogeneity in outcomes of treated HIV-positive patients in Europe and North America: relation with patient and cohort characteristics. *Int J Epidemiol* 2012, 41:1807-20.
- 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.
- 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, Bannister WP, Kirk O, et al. The clinical benefits of antiretroviral therapy in severely immunocompromised HIV-1-infected patients with and without complete viral suppression. *Antivir Ther* 2012, 17:1291-300. 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 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.
- Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014, 28:1181-91.
- Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS* 2012, 26:335-43.
- Napolitano LA, Schmidt D, Gotway MB, et al. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults. *J Clin Invest* 2008;
- Negredo E, Massanella M, Puertas MC, et al. Early but limited effects of raltegravir intensification on CD4 T cell reconstitution in HIV-infected patients with an immunodiscordant response to antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2013 May 14.
- 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. Nottet HS, van Dijk SJ, Fanoy EB, et al. HIV-1 can persist in aged memory CD4+ T lymphocytes with minimal signs of evolution after 8.3 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2009, 50:345-53.
- Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011, 6:e22698.
- 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, 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. Podszadecki 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.
- 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.
- Portman MD, Lacey CJ. Apparent low-level HIV RNA viraemia related to sample processing time. *HIV Med* 2012, 13:578-9.
- 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.
- Pugliese P, Delpierre C, Cuzin L, et al. An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2013 May 8. [Epub ahead of print]
- 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.
- Reus S, Portilla J, Sánchez-Payá J, et al. Low-level HIV viremia is associated with microbial translocation and inflammation. *J AIDS* 2013, 62:129-34.
- 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.
- Saison JI, Ferry T, Demaret J, et al. Association between discordant immunological response to highly active antiretroviral therapy, regulatory T cell percentage, immune cell activation and very low-level viraemia in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2014, 176:401-9.

## 180 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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.
- Sigal A, Kim JT, Balazs AB, Dekel E, Mayo A, Milo R, Baltimore D. Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. *Nature* 2011, 477:95-8.
- 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 R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montréal.
- 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.
- SPARTAC Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013, 368:207-17.
- 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.
- Stepanyuk O, Chiang TS, Dever LL, et al. Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery. *AIDS* 2009, 23:1911-3.
- 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.
- 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.
- Taiwo B, Gallien S, Aga E, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011, 204:515-20.
- Taiwo B, Hunt P, Gandhi R, et al. Immune Activation in HIV-1 Patients Experiencing Transiently Detectable Viremia During ART. Abstract 276, 19th CROI 2012, Seattle.
- Tan R, Westfall AO, Willig JH, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2008, 47:553-8. 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.
- Torti C, d'Arminio-Monforte A, Pozniak AL, et al. Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI. *BMC Infect Dis* 2011, 11:23
- van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F; ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010, 24:1527-35.
- Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011, 203:364-71.

## 6.4.2. Излечение как цель лечения

GEORG BEHRENS, CHRISTIAN HOFFMANN

Излечение ВИЧ-инфицированных пациентов остается «священным Граалем» медицины. С момента начала эпидемии мысли ученых были направлены на излечение ВИЧ-инфекции. После появления первых комбинаций АРП они решили, что через 70 лет должна быть достигнута победа над вирусом. Следует уточнить, что стратегия АРТ в том виде, как мы ее сегодня знаем, должна быть направлена на элиминацию из организма ВИЧ и латентно инфицированных клеток.

Опубликованный в 2009 году случай берлинского пациента Тимоти Брауна показал, что организм человека можно освободить от ВИЧ. Браун заболел острым миелолейкозом, по поводу которого потребовалось выполнение аллогенной трансплантации стволовых клеток. Донор стволовых клеток был гомозиготен по мутации  $\Delta$ -32 в гене CCR5. После успешной трансплантации у пациента, имевшего крайне высокую вирусную нагрузку от момента начала АРТ, вирусная нагрузка оставалась неопределяемой на протяжении нескольких лет, даже без АРТ (Hütter 2009, Allers 2011, Symons 2014). До настоящего времени наличие вируса в его организме не подтверждено: он не обнаружен ни в крови, ни в лимфатических узлах, ни в слизистой оболочке кишечника (Yukl 2013). Однако аллогенная трансплантация стволовых клеток не может быть методом излечения ВИЧ-инфекции (Cillo 2013): это сложный, дорогой метод, летальность при котором достигает 30 %. Разумеется, это метод не для повседневной клинической практики (Zou 2013), а лишь для академического интереса. Тем не менее, случай «берлинского пациента» вселяет мужество для борьбы с этой проблемой в будущем.

### Что считать излечением?

Самой надежной дорогой к излечению была бы эрадикация вируса. Однако, вероятно, этого недостаточно: большой эффект был бы достигнут, если бы организм мог самостоятельно контролировать ВИЧ без медикаментозной помощи – аналогичная форма существования характерна для других вирусных инфекций, таких как, к примеру, герпес, который в течение всей жизни человека персистирует в организме в небольших количествах. Таким образом, сегодня следует различать «стерильное излечение» и «функциональное излечение» (обзор: Richman 2009, Lewin 2011). Последнее понятие также соответствует термину «контроллеры после лечения» (РТС), который употребляется в отношении людей, сохраняющих репликацию вируса на низком уровне, вплоть до неопределяемого, после прекращения АРТ. В настоящее время ученые придерживаются как минимум 4 следующих стратегий излечения, которые частично комбинируются: 1) элиминация латентно инфицированных клеток, 2) элиминация остаточной репликации, 3) улучшение ВИЧ-специфического иммунного ответа, 4) попытки сделать клетки резистентными к заражению ВИЧ.

Некоторым пациентам удается достичь «функционального излечения» даже без какой-либо терапии. Это так называемые «элитные контроллеры», которые составляют менее 1% всех ВИЧ-инфицированных пациентов и имеют нормальный уровень клеток CD4 в течение многих лет. Еще более впечатляет то, что даже без терапии они имеют неопределяемую вирусную нагрузку. Чаще всего за это отвечает наличие определенных сочетаний HLA и, естественно, гомозиготной делеции  $\Delta$ -32 (см. также часть *Общая информация*). Тем не менее, эти пациенты, в отличие от здоровых контроллеров, всегда имеют повышенный уровень маркеров системного воспаления, большее количество признаков атеросклероза и т. д., в связи с чем в одном из исследований элитные контроллеры также первично получали АРТ (Natano 2013). Тот факт, что АРТ приводила к снижению вирусной нагрузки, определенной методом ультрачувствительного анализа, и выраженности Т-клеточной активации в лимфоузлах и слизистой оболочке кишечника, исследователи расценили как признак значительной остаточной репликации, вызывающей хроническую стимуляцию

иммунной системы. Это поднимает вопрос о том, будет ли функциональное излечение (РТС) эквивалентно супрессивной АРТ, характеризующейся хорошей переносимостью и, вероятно, более низкой стоимостью.

Большой фурор произвел зарегистрированный в начале 2013 года случай ребенка, перинатально инфицированного ВИЧ («ребенок Миссисипи»), который уже через 31 час после рождения начал получать антиретровирусную терапию (Persaud 2013). На начальном этапе вирусная нагрузка составила 19 812 копий/мл, через 19 дней после начала АРТ она продолжала оставаться определяемой и составила 265 копий/мл, но в последующем все анализы, выполненные на протяжении 18 месяцев, были отрицательными. К данному моменту мать ребенка прекратила лечение, но к удивлению ученых в течение последующих 8 месяцев у ребенка отсутствовала определяемая вирусная нагрузка, ВИЧ-специфические антитела также обнаружены не были. Тем не менее, методом ультрачувствительного анализа была обнаружена ДНК ВИЧ, содержащаяся в РВМС в количестве 4 копии/млн РВМС, при этом признаков ВИЧ-специфического иммунного ответа выявлено не было. Протективные сочетания HLA, характерные для «элитных контроллеров», отсутствовали. Было ли это функциональное излечение? Сначала многие факты свидетельствовали именно об этом, тем не менее, непосредственно перед опубликованием данной книги вышло заявление лечащих врачей данного пациента: они сообщают, что через 27 месяцев после отмены АРТ у ребенка вновь был зарегистрирован подъем вирусной нагрузки приблизительно до 10 000 копий/мл, и в настоящее время ребенок вновь получает АРТ (Ledford 2014). Излечение по типу «контроля после лечения», оглашенное специалистами всего мира и СМИ, очевидно, носило только временный характер. До сих пор неясно, что в конечном итоге привело к такому неожиданно разочаровавшему всех рецидиву, каких-либо значимых клинических особенностей перед этим зарегистрировано не было.

До случая с «ребенком Миссисипи» по Франции было зарегистрировано несколько случаев РСТ (Saez-Cirion 2013). В так называемой когорте VISCONTI (Viro-Immunological Sustained CONtrol after Treatment Interruption [Стойкий вирусологический контроль после прекращения терапии]) было выявлено 14 инфицированных пациентов, которые начали получать АРТ в течение 35-70 дней (медиана продолжительности терапии составляла 3 года) и не имели вирусологического рецидива на момент завершения терапии. Перерыв в лечении продолжался в течение 7,5 лет (48-113 месяцев), во время него у всех 14 пациентов вирусная нагрузка составляла менее 500 копий/мл, у всех из них в дальнейшем обнаруживалась провирусная ДНК в РВМС. Ни у одного из пациентов не было обнаружено благоприятного генетического дефекта или носительства протективного аллеля HLA, при этом CD8-опосредованный ответ был даже хуже, чем у «элитных контроллеров». У некоторых пациентов было отмечено особенно тяжелое течение острого ретровирусного синдрома, тем не менее, многое говорит о том, что быстрое начало терапии привело этих пациентов к контролю над инфекцией. Дальнейшие французские и тайландские исследования показали, что раннее начало терапии приводит к ограничению процесса формирования вирусных резервуаров (Nosqueloux 2013, Ananworanich 2013). В исследовании SPARTAC, одном из первых крупных рандомизированных исследований, проведенном на 366 пациентах со свежей ВИЧ-инфекцией (менее 6 месяцев), получавших АРТ в течение 12-48 недель или не получавших АРТ, было выявлено слабовыраженное, временное превосходство раннего начала терапии (SPARTAC 2013). Все эти данные говорят в пользу раннего начала лечения острой ВИЧ-инфекции (Lodi 2012, Jain 2013).

Непосредственная проблема когорты VISCONTI состоит в том обстоятельстве, что остается неясным, из какого общего количества пациентов проводился отбор участников описанных РСТ. Иначе говоря: насколько вероятен контроль после отмены АРТ? Таким образом, невозможно дать пациенту с острой инфекцией достоверный ответ на вопрос о том, насколько высокие его шансы стать РСТ при немедленном начале АРТ, и какой должна быть данная АРТ. Вероятно, необходимы дополнительные лечебные мероприятия, направленные на удаление из организма небольшого количества латентно инфицированных клеток.



Следует помнить, что острая ВИЧ-инфекция диагностируется сравнительно редко. Таким образом, цель лечения должна касаться того, чего можно достичь при хронической инфекции. Здесь существуют многочисленные барьеры (Katlama 2013). Стабильность вирусного генома в латентно инфицированных CD4-клетках и других клетках и низкий персистирующий уровень репликации – это лишь некоторые из них. Дополнительные вопросы касаются приемлемых для использования вспомогательных маркеров. Bob Siliciano в своем обзорном докладе на конференции CROI-2013 высказал следующее мнение: остается неясным, какими методами и в каких клетках мы должны проводить измерение (Siliciano 2013). Измерение содержания провирусной ДНК в лимфоцитах методом ПЦР приводит к получению цифр, которые значительно (в 300 раз) превышают способность количественной оценки так называемых анализов на вирусный рост (VOA), суть которых заключается в стимуляции продукции ВИЧ в культуре латентно инфицированных клеток. Это говорит о том, что многие клетки инфицированы дефектными вирусами. Кроме того, уровень остаточной вирусности не коррелирует с результатами VOA, это означает, что низкий уровень вирусности может быть относительным понятием (Erikson 2013). Частота выявления методом VOA латентно инфицированных клеток у пациентов, получающих АРТ, составляет около  $1/10^6$ . Несмотря на то, что многие клетки инфицированы дефектными вирусами, после максимальной стимуляции *in vitro* ученые смогли выделить интактный вирус из 12 % клеток (Ho 2013). Эти изначально не выявленные провирусы имели неметилированные промоторы и находились в активном транскрипционном состоянии. Таким образом, нельзя исключить, что эти вирусы могут активироваться *in vivo*. Тщательные молекулярные исследования позволяют утверждать, что количественная оценка объема вирусных резервуаров технически сложна и до сих пор не является достоверной. Интерпретация результатов данного метода для проспективного применения в клинических исследованиях будет большим прорывом.

### **Проблема латентных резервуаров**

Эрадикация ВИЧ и удаление всех существующих вирусов из организма на настоящий момент является нереальным. Существенной причиной являются латентно инфицированные ВИЧ клетки, которые образуют пожизненный резервуар инфекции (Saksena 2003). Даже при достаточном подавлении репликации вируса в течение нескольких лет в этих резервуарах еще определяется транскрипция вируса (Finzi 1999, Furtado 1999, Sigal 2011). Это характерно, прежде всего, для клеток крови, а также лимфатических узлов и спермы (Lafeuillade 2001, Nunnari 2002). Если вирус уходит из крови, то репликация вируса продолжается в клетках желудочно-кишечного тракта. Резервуары латентной инфекции персистируют даже после миелоаблятивной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток (Cillo 2013). Это должны были знать ученые из Бостона, которые, тем не менее, очень хотели увидеть признаки излечения у двух пациентов, перенесших трансплантацию стволовых клеток (Henrich 2013) – но еще до пробы с отменой АРТ ВИЧ опять обнаружился в крови (Henrich 2014). Резервуар состоит из крайне гетерогенных клеточных популяций, в том числе длительно живущих CD4-положительных Т-клеток памяти и их предшественников (Buzon 2014), стволовых клеток, макрофагов и т. д., по-видимому, их стабильность даже не зависит от остаточной репликации вируса.

Как долго будет теоретически продолжаться процесс лечения, пока не будут удалены последние латентно инфицированные клетки? В одном из исследований, проведенном на 62 пациентах с успешным подавлением вирусной нагрузки в течение 7 лет на фоне АРТ, период полувыведения латентных инфицированных клеток из резервуара составил 44,2 месяца (Siliciano 2003). Рассчитанное время достижения полной эрадикации резервуара составило 73,4 года. Даже для пациентов, не имевших на фоне стабильной АРТ в течение как минимум трех лет даже единичных скачков вирусной нагрузки и имевших тенденцию к более быстрому снижению вирусной нагрузки, время эрадикации составило 51,2 года. Кроме того, после почти 9 лет АРТ вирус, имеющий минимальные изменения, был обнаружен в

покоящихся клетках памяти CD4 (Nottet 2009). Можно считать, что резервуар латентно инфицированных клеток значительно больше, чем предполагалось ранее (Dolgin 2013).

### **Исследования по интенсификации лечения**

Поводом для многочисленных исследований послужил вопрос о том, можно ли ускорить снижение вирусной нагрузки или вообще как-то скорректировать терапию, чтобы ее интенсифицировать. В том числе актуальны следующие вопросы: Можно ли вызвать дальнейшее снижение остаточной вирусной репликации и объема латентных резервуаров? Имеет ли смысл активация латентно инфицированных клеток? В отношении интенсификации терапии врачи придерживаются различных стратегий, включающих в себя дополнительный прием ингибиторов интегразы и ингибиторов проникновения, а также лекарственных средств, которые должны помочь с опустошением латентных резервуаров. Далее будет представлено краткое обсуждение данных стратегий.

### **Мега-ВААРТ, ингибиторы проникновения**

В одном из исследований, проведенном на пациентах с выраженным подавлением репликации вируса, получавших ИП или ННИОТ в дополнение к АРТ в рамках интенсификации терапии, методом ультрачувствительного анализа единичных копий дополнительного снижения вирусной нагрузки выявлено не было (Dinoso 2009). Таким образом, величина вирусной нагрузки на фоне АРТ в меньшей степени зависит от применяемой схемы терапии, чем от заранее определенной установочной точки (Maldarelli 2007). Дополнительный прием ингибитора прикрепления Т-20 также не оказал эффекта (Gandhi 2010). Покоящиеся Т-клетки недоступны для Т-20, даже в комбинации с вальпроинатом (Archin 2010). В рамках стратегии интенсификации терапии также изучалось применение маравирока, как потенциального иммуномодулирующего антагониста CCR5. Тем не менее, в одном из исследований не было выявлено никакого значимого влияния на латентные резервуары (Puertas 2014), в другом исследовании – никакого влияния на иммунную активацию (Sauzullo 2010, Wilkin 2010). Иногда даже наблюдались неблагоприятные эффекты (Hunt 2013). В одном из исследований на пациентах с острой инфекцией, напротив, практически не было выявлено влияния на вирусологические и иммунологические показатели (Evering 2010). В одном из последующих тщательно запланированных исследований на 40 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией проводилась сравнительная оценка 5-компонентной терапии (АРТ плюс ралтегравир + маравинок) и классической трехкомпонентной терапии. Результат: интенсификация терапии не сопровождалась какими-либо преимуществами ни в отношении остаточной вирусемии, ни в отношении степени восстановления иммунитета, ни в отношении иммунной активации (Markowitz 2014). Судя по всему, в данном случае много – не значит хорошо.

### **Ралтегравир**

Надежды на дополнительный эффект терапии были подкреплены, прежде всего, результатами исследования на наивных пациентах, в котором было установлено, что прием ралтегравира значительно ускоряет процесс снижения вирусной нагрузки ниже порога количественного определения, по сравнению с эфавирензом (MurRAY 2007). В нескольких проспективных исследованиях по применению ралтегравира в дополнение к АРТ ультрачувствительный анализ вирусной нагрузки не позволил выявить дополнительного противовирусного эффекта (Gandhi 2010, MacMahon 2010, Gandhi 2012). Также ралтегравир не оказывал влияния на иммунную активацию (Luna 2009, Massanella 2011). По вопросу о потенциальном ускорении процесса снижения уровня провирусной ДНК существуют противоречивые данные. В то время как в нескольких исследованиях был выявлен положительный эффект (Arponen 2008, Reigadas 2010), это не относилось к нескольким исследованиям, большинство из которых были масштабными (Buzon 2010, Natano 2011, Chege 2012).

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о повышении уровня эписомальной ДНК на фоне приема ралтегравира. Если ингибиторы интегразы препятствуют интеграции в хроматин, ДНК может принимать вид «кольцевой ДНК с 2 длинными концевыми повторами» (2-LTR). Выявление эписомальной ДНК у некоторых пациентов, получавших ралтеграбир в дополнение к эффективной АРТ, означает также, что в этих случаях осуществлялось ингибирование активного размножения вируса (Reigadas 2010, Buzon 2010, Llibre 2012, Natano 2013). Однако повышение уровня эписомальной ДНК наблюдалось не всегда (Besson 2012). Результаты других исследований свидетельствовали о том, что покоящиеся клетки CD4+ не были доступны для ралтегравира, даже в комбинации с вальпроевой кислотой (см. ниже) (Archin 2010). Кроме того, интенсификация терапии с включением ралтегравира не действовала на такие особые отделы организма, как ЦНС или кишечник (Yukl 2010, Lee 2011, Yilmaz 2011).

### **«Активировать и убить» - «Освобождение резервуаров»**

На основании результатов описанных выше исследований можно подвергать большому сомнению тот факт, что эрадикация вируса имеющимися в настоящее время классами лекарственных средств действительно возможна (Shen 2008, Lewin 2011). Интенсификация терапии и ее расширение до 4- или 5-компонентной схемы, по-видимому, ни к чему не приводит. По этой причине в настоящее время вновь принята старая стратегия «активировать и убить», которая предусматривает активацию инфицированных клеток с надеждой на их последующее уничтожение иммунной системой (Deeks 2012).

На протяжении длительного времени безуспешно применяются различные методы (ИЛ-2, гидроксимочевина или ОКТ) для уничтожения латентных резервуаров (Kulkosky 2002, Romerantz 2002). Летом 2005 года стали сенсацией результаты пилотного исследования по вальпроевой кислоте: было установлено, что данный противоэпилептический препарат, являющийся ингибитором гистоновой деацетилазы (HDAC), должен вызывать вымывание ВИЧ из покоящихся Т-клеток (Lehrman 2005). У трех из четырех ВИЧ-инфицированных пациентов было зафиксировано значительное снижение количества инфицированных покоящихся клеток CD4, период полувыведения уменьшился до 2-3 месяцев, что значительно меньше, чем наблюдаемый в других исследованиях по АРТ период полувыведения, равный 44 месяцам (Siliciano 2003). Тем не менее, после того как в последующих небольших исследованиях эти результаты были подвергнуты сомнению (Steel 2006, Siliciano 2007, Archin 2010), было проведено рандомизированное перекрестное исследование, которое подвело итог дискуссии по поводу вальпроевой кислоты – все эффекты у 56 пациентов были признаны ложными (Routy 2012).

После завершения исследований по вальпроевой кислоте в настоящее время изучается множество новых, потенциально активных препаратов, относящихся к ингибиторам HDAC. Они делают ДНК и интегрированную провирусную ДНК доступными для факторов транскрипции. Полученные результаты являются в некоторой мере противоречивыми (Archin 2012, Blazkova 2012). Интенсивно изучается вопрос о том, почему зарегистрированный для лечения онкологических заболеваний Вориностат проявлял активность *in vivo* в одном из исследований (Archin 2012) и не проявлял активность в другом исследовании (Elliott 2013). В лучшем случае Вориностат был способен усилить транскрипцию ВИЧ («активировать») и «убить» его, однако остается неясным, почему пул латентных инфицированных клеток при этом не уменьшался. Также изучаются такие потенциально эффективные препараты, как ромидепсин (Wei 2013, Sogaard 2014), панобиностат и другие ингибиторы HDAC (Edelstein 2009, Rasmussen 2013). К другим химическим классам, которые должны активировать латентно инфицированные клетки, относятся производные хинолина (Xing 2012) или дисульфирама (Spivak 2012). Вероятно, для того, чтобы «убить», важна доля активированных ВИЧ-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов (Shan 2012, Deng 2014). Терапевтическая вакцинация также должна потенциально улучшить ВИЧ-специфический иммунный ответ (Garcia 2012). Продолжают

выдвигаться предположения о возможности применения иммуноглобулинов или нейтрализующих антител широкого спектра (Lindkvist 2009). Между тем, переживает период своего возвращения изучаемая ранее интерферонотерапия, которая потенциально могла бы выполнять иммуномодулирующую функцию. В одном из исследований, проведенном на пациентах, получавших пегилированные интерфероны одновременно с АРТ с последующей отменой АРТ, у 9/20 пациентов после 12 недель монотерапии IFN вирусная нагрузка была ниже 400 копий/мл (Azzoni 2013).

С целью лечения и эрадикации инфекции разрабатываются также методы генной терапии. Изучается возможность модификации гемопоэтических стволовых клеток таким образом, чтобы они утратили способность экспрессировать CCR5 и, таким образом, приобрели резистентность к ВИЧ-инфекции, а в последующем их действие можно было бы усилить путем обратных инфузий самому донору (Tebas 2014). В качестве альтернативы изучается возможность неферментативного вырезания ВИЧ из латентно инфицированных клеток с помощью нуклеазы «цинковые пальцы». Другие ученые делают ставку на методы улучшения функции ВИЧ-специфических лимфоцитов путем применения искусственно сконструированных Т-клеточных рецепторов (Sahu 2013, Yang 2014) или векторных вакцин, индуцирующих синтез нейтрализующих антител широкого спектра против ВИЧ, которые в последующем могут подавлять вирусную репликацию без АРТ (Horwitz 2013).

## Вывод

В настоящее время мы не близки к излечению ВИЧ-инфекции. Но можно ожидать, что в последующие годы все больше пациентов перейдут в категорию РТС и будут излечены в функциональном отношении. Тем не менее, есть особые группы пациентов, стратегия излечения которых будет отложена на длительный срок. Латентно инфицированные клетки отличаются от неинфицированных всего лишь мелкими особенностями, которые существующими сегодня методами определить практически не возможно, в связи с чем специфически направленное действие на них невозможно. До настоящего времени все попытки удаления вирусных резервуаров или элиминации всех инфицированных клеток памяти были либо безуспешными, либо требовали методов, характеризующихся слишком высокой токсичностью. Вырезание генома ВИЧ из инфицированных клеток с помощью специальных рекомбиназ удается как в лабораторных условиях, так и на моделях животных (Hauber 2013); вероятно, это еще один метод для потенциальной клинической разработки (Sarkar 2007). Ввиду сложности иммунной системы, знания о которой раскрываются постепенно, мы все еще далеки от решения проблемы.

## Литература по проблеме излечения ВИЧ-инфекции

- Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-9.
- Ananworanich J, Vanderveeten C, Chomchey N, et al. Early ART Intervention Restricts the Seeding of the HIV Reservoir in Long-lived Central Memory CD4 T Cells. Abstract 47, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Archin NM, Cheema M, Parker D, et al. Antiretroviral intensification and valproic acid lack sustained effect on residual HIV-1 viremia or resting CD4+ cell infection. *PLoS One* 2010, 5:e9390.
- Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 2012, 487:482-5.
- 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, 15 th CROI 2008, Boston.
- Azzoni L, Foulkes AS, Papasavvas E, et al. Pegylated Interferon alfa-2a monotherapy results in suppression of HIV type 1 replication and decreased cell-associated HIV DNA integration. *J Infect Dis* 2013, 207:213-22.
- Besson GJ, McMahon D, Maldarelli F, Mellors JW. Short-course raltegravir intensification does not increase 2 long terminal repeat episomal HIV-1 DNA in patients on effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012, 54:451-3. Blazkova J, Chun TW, Belay BW, et al. Effect of Histone Deacetylase Inhibitors on HIV Production in Latently Infected, Resting CD4+ T Cells From Infected Individuals Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2012, 206: 765-769.
- Buzon MJ, Massanella M, Libre JM, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med.* 2010; 16:460-5.
- Buzon MJ, Sun H, Li C et al. HIV-1 persistence in CD4+ T cells with stem cell-like properties. *Nat Med* 2014; 20:139-42.
- Chege D, Kovacs C, la Porte C, et al. Effect of raltegravir intensification on HIV proviral DNA in the blood and gut. *AIDS* 2012, 26:167-74.

- Cillo AR, Krishnan A, Mitsuyasu RT et al. Plasma viremia and cellular HIV-1 DNA persist despite autologous hematopoietic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2013, 63:438-41. Deeks SG. HIV: Shock and kill. *Nature* 2012, 487:439-40.
- Deng K, Perteu M, Shan L et al. Stimulation of subdominant CTL response is required for the elimination of HIV- 1 latent reservoir. Abstract 142, 21th CROI 2014, Boston.
- Dinso JB, Kim SY, Wiegand AM, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009, 106:9403-8
- Dolgin E. Underestimate of HIV reservoirs threatens purging approach. *Nat Med* 2013, 19:384-5.
- Edelstein LC, Micheva-Viteva S, Phelan BD, Dougherty JP. Short communication: activation of latent HIV type 1 gene expression by suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), an HDAC inhibitor approved for use to treat cutaneous T cell lymphoma. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, 25:883-7.
- Elliott J, Solomon A, Wightman F, et al. The safety and effect of multiple doses of vorinostat on HIV transcription in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy. Abstract LB50, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Evering T, Mehandru S, Poles M, et al. The antiviral and immunological effects of intensification of suppressive ART with maraviroc, a CCR5 antagonist. Abstract 283, 17th CROI 2010, San Francisco.
- 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.
- 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.
- Gandhi RT, Bosch RJ, Aga E, et al. No evidence for decay of the latent reservoir in HIV-1-infected patients receiving intensive enfuvirtide-containing antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010, 201:293-6.
- Gandhi RT, Coombs RW, Chan ES, et al. No Effect of Raltegravir Intensification on Viral Replication Markers in the Blood of HIV-1-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *J AIDS* 2012, 59:229-235.
- Hatano H, Hayes TL, Dahl V, et al. A randomized, controlled trial of raltegravir intensification in antiretroviral- treated, HIV-infected patients with a suboptimal CD4+ T cell response. *J Infect Dis* 2011, 203:960-8.
- Hatano H, Strain MC, Scherzer R, et al. Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV infection: a randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2013, 208:1436-42..
- Hatano H, Yukl SA, Ferre AL et al. Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. *PLoS Pathog*. 2013, 9:e1003691.
- Hauber I, Hofmann-Sieber H, Chemnitz J et al. Highly significant antiviral activity of HIV-1 LTR-specific tre-recom- binase in humanized mice. *PloS Pathog*. 2013, 9:e1003587.
- Henrich TJ, Hanhauser E, Sirignano MN et al. HIV-1 rebound following allogeneic stem cell transplantation and treatment interruption. Abstract 144LB, 21th CROI 2014, Boston.
- Henrich TJ, Hu Z, Li JZ et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV type 1 reservoirs following reduced- intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *J Infect Dis* 2013, 207:1694-702.
- Ho YC, Shan L, Hosmane NN et al. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. *Cell* 2013, 155:540-51.
- Hocqueloux L, Avettand-Fénoël V, Jacquot S et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV- 1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*.2013, 68:1169-78.
- Horwitz JA, Halper-Stromberg A, Mouquet H et al. HIV-1 suppression and durable control by combining single broadly neutralizing antibodies and antiretroviral drugs in humanized mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013, 110:16538-43.
- Hunt PW, Shulman NS, Hayes TL, et al. The immunologic effects of maraviroc intensification in treated HIV- infected individuals with incomplete CD4+ T-cell recovery: a randomized trial. *Blood* 2013, 121:4635-46.
- 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.
- Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis*. 2013, 208:1202-11.
- Katlama C, Deeks SG, Autran B, et al. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet* 2013, 381:2109-17.
- 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.
- Ledford H. HIV rebound dashes hope of 'Mississippi baby' cure. *Nature* doi:10.1038/nature.2014.15535
- Lee E, Peterson J, et al. Raltegravir treatment intensification does not alter cerebrospinal fluid HIV-1 infection or immunoactivation in subjects on suppressive therapy. *J Infect Dis* 2011, 204:1936-45.
- 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.
- Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011, 25:885-97.
- Lindkvist A, Edén A, Norstrom MM, et al. Reduction of the HIV-1 reservoir in resting CD4+ T-lymphocytes by high dosage intravenous immunoglobulin treatment: a proof-of-concept study. *AIDS Res Ther* 2009, 6:15.
- Llibre JM, Buzon MJ, Massanella M, et al. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. *Antivir Ther* 2012, 17:355-64
- Lodi S, Meyer L, Kelleher AD, Rosinska M et al. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *Arch Intern Med*. 2012, 172:1252-5.
- 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.

## 188 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Maldarelli F, Palmer S, King MS, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. *PLoS Pathog* 2007, 3:e46.
- Markowitz M, Evering TH, Garmon D et al. A randomized open-label study of three- versus five-drug combination antiretroviral therapy in newly HIV-1 infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 [Epub ahead of print]
- Massanella M, Buzon M, Puig J, et al. Effect of RAL Intensification in HAART-suppressed Subjects without Proper CD4 T Cell Recovery. Abstract 545, 18th CROI 2011, Boston.
- 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.
- Nottet HS, van Dijk SJ, Fanoy EB, et al. HIV-1 can persist in aged memory CD4+ T lymphocytes with minimal signs of evolution after 8.3 years of effective highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2009, 50:345-53. Persaud D, Gay H, Ziemniak C et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med*. 2013, 369:1828-35.
- Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 91-7. Puertas MC, Massanella M, Llibre JM et al. Intensification of a raltegravir-based regimen with maraviroc in early HIV-1 infection. *AIDS* 2014, 28:325-34.
- Rasmussen TA, Schmeltz Sogaard O, Brinkmann C, et al. Comparison of HDAC inhibitors in clinical development: Effect on HIV production in latently infected cells and T-cell activation. *Hum Vaccin Immunother* 2013, 9(5).
- Reigadas S, Andréola ML, Wittkop L, et al. Evolution of 2-long terminal repeat (2-LTR) episomal HIV-1 DNA in raltegravir-treated patients and in in vitro infected cells. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:434-7.
- Richman DD, Margolis DM, Delaney M, et al. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009, 323:1304-7.
- Routy JP, Tremblay CL, Angel JB, et al. Valproic acid in association with highly active antiretroviral therapy for reducing systemic HIV-1 reservoirs: results from a multicentre randomized clinical study. *HIV Med* 2012, 13:291-6 Sâez-Ciri3n A, Bacchus C, Lodiueloux L, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013 Mar;9(3):e1003211.
- Sahu GK, Sango K, Selliah N et al. Anti-HIV designer T cells progressively eradicate a latently infected cell line by sequentially inducing HIV reactivation then killing the newly gp120-positive cells. *Virology* 2013, 446:268-75. 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.
- Sauzullo I, Lichtner M, Mengoni F, et al. Effect in vitro of CCR5 Antagonists on Innate Immune System: Maraviroc Inhibits the Migration of Neutrophils, Macrophages, and DC. Abstract 512, 17th CROI 2010, San Francisco. Shan L, Deng K, Durand C, et al. Elimination of the Latent Reservoir for HIV-1 Requires Induction of Cytolytic T Lymphocyte Responses. Abstract 153, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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.
- Sigal A, Kim JT, Balazs AB, Dekel E, Mayo A, Milo R, Baltimore D. Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy. *Nature* 2011, 477:95-8.
- 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. HIV-Eradication Strategies: Design, Assessment and Clinical Consequences. 20th CROI 2013 Siliciano R. New approaches for understanding and evaluating the efficacy of ARVs. Abstract 16, 16th CROI 2009 Montr3al.
- SPARTAC Investigators. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013, 368:207-17.
- Spivak A, Andrade A, Hoh R, et al. Safety and Feasibility of Using Disulfiram to Enhance HIV Transcription among Long-term ARV-treated Adults: Preliminary Results from a Pilot Study. Abstract 369, 19th CROI 2012, Seattle. Steel A, Clark S, Teo I, et al. No change to HIV-1 latency with valproate therapy. *AIDS* 2006; 20: 1681-2.
- Symons J, Vandekerckhove L, Hütter G, Wensing AM, van Ham PM, Deeks SG, Nijhuis M. Dependence on the CCR5 Coreceptor for Viral Replication Explains the Lack of Rebound of CXCR4-Predicted HIV Variants in the Berlin Patient. *Clin Infect Dis* 2014, 15:59:596-600.
- Sogaard OS et al. The HDAC inhibitor romidepsin is safe and effectively reverses HIV-1 latency in vivo as measured by standard clinical assays. 20th International AIDS Conference, abstract TUA0106LB, Melbourne, 2014. Tebas P, Stein D, Tang WW et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med*. 2014, 370:901-10.
- Wei G, Chiang V, Fyne E, et al. Histone deacetylase inhibitor romidepsin induces HIV in resting CD4+ T cells from ART-suppressed subjects at concentrations achieved by clinical dosing. Abstract 376, 20th CROI 2013, Atlanta. Wilkin T, Lalama C, Tenorio A, et al. Maraviroc intensification for suboptimal CD4+ cell response despite sustained virologic suppression: ACTG 5256. Abstract 285, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Xing S, Bhat S, Shroff NS, et al. Novel structurally related compounds reactivate latent HIV-1 in a bcl-2-transduced primary CD4+ T cell model without inducing global T cell activation. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:398-403.
- Yang H, Buisson S, Hancock G et al. Engineered TCR-redirected clearance of Gag-positive reservoir cells from ART-treated subjects. Abstract 430LB, 21th CROI 2014, Boston.
- Yilmaz A, Verhofstede C, D'Avolio A, et al. Treatment Intensification Has no Effect on the HIV-1 Central Nervous System Infection in Patients on Suppressive Antiretroviral Therapy. *J AIDS* 2010, 55:590-6.
- Yukl SA, Boritz E, Busch M, et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog* 2013, 9:e1003347

Yukl SA, Shergill AK, McQuaid K, et al. Effect of raltegravir-containing intensification on HIV burden and T-cell activation in multiple gut sites of HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:2451-60. Zou S, Glynn S, Kuritzkes D et al. Hematopoietic cell transplantation and HIV cure: where we are and what next? *Blood* 2013,122:3111-5.

## 6.5. Когда начинать АРТ?

CHRISTIAN HOFFMANN

Показания к антитретровирусной терапии базируются на трех критериях: клиническое течение заболевания, количество клеток CD4 и вирусная нагрузка. Они помогают принять решение в вопросе о том, стоит ли начинать АРТ или, в принципе, можно подождать еще. На первый взгляд все просто: чем выше вирусная нагрузка, тем быстрее снижается уровень клеток CD4 (CONERE 2014). Чем ниже уровень клеток CD4 и выше вирусная нагрузка, тем выше риск развития СПИДа (Mellors 1997, Lyles 2000) – и тем более срочным является назначение терапии.

Тем не менее, противоречивый вопрос об оптимальном времени начала терапии, особенно у пациентов с бессимптомным течением и нормальным уровнем клеток CD4, продолжает обсуждаться. Эти пациенты имеют низкий риск развития СПИДа, однако следует также учитывать риск вирусной резистентности, долгосрочной токсичности и, разумеется, стоимость лечения. Тем не менее, в последние годы сложилась четкая тенденция к раннему началу терапии, прежде всего, в США. Согласно информации, представленной в существующих руководствах, практически нет ситуаций, в которых лечение не следовало бы назначать. В Таблице 5.1 представлены современные рекомендации, принятые в США, Европе и Германии.

Таблица 5.1: Различные указания, касающиеся времени начала терапии

Клиническая стадия	Количество клеток CD4/мкл	Начало АРТ....
CDC B+C	Все значения	«рекомендуется» (DHSS, DÖ, EACS)
CDC A	< 350	«рекомендуется» (DHSS, DÖ, EACS)
CDC A	350-500	«рекомендуется» (DHSS) «возможно, при наличии дополнительных критериев – необходимо*» (DÖ) «должно рассматриваться», при наличии гепатита, злокачественных новообразований и подобных состояний – «рекомендуется» (EACS)
CDC A	> 500	«рекомендуется» (средняя степень доказательности), при наличии коинфекции вирусами гепатита и подобных состояний – «высокая степень доказательности» (DHSS) «возможно при наличии дополнительных критериев*» (DÖ) «должно рассматриваться», но при наличии гепатита, злокачественных новообразований и подобных состояний – «рекомендуется» (EACS)

DHSS: Министерство здравоохранения и социального обеспечения США. Рекомендации по применению антитретровирусных препаратов у ВИЧ-1-инфицированных взрослых и подростков. Май 2014. <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adult-andadolescentgl.pdf>

DÖ: Руководство Германии и Австрии по лечению ВИЧ-инфекции. Июнь 2014. [www.daignet.de](http://www.daignet.de)

\*К дополнительным критериям относится вирусная нагрузка более 100 000 копий/мл, HCV- или HBV-инфекция, беременность, возраст старше 50 лет, индекс по Фремингемской шкале более 20 %/10 лет, быстрое снижение количества клеток CD4, а также снижение вирулентности.

EACS: Европейское клиническое общество СПИД (EACS). Рекомендации по клиническому ведению и лечению ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов в Европе. Октябрь 2013. <http://www.eacs.eu>

Также меняется тактика лечения. В течение длительного времени в Европе медиана количества клеток CD4 на момент начала АРТ составляет 200/мкл, в то время как еще в 1998 году она составляла 270/мкл (May 2006). Однако в течение последних 2-3 лет опять наблюдается обратная тенденция: маятник качнулся назад. Ввиду постоянного улучшения качества и переносимости лекарственных препаратов, терапию стали начинать раньше. Тем не менее, в бедных странах ее продолжают начинать на показателях значительно ниже, чем



200 клеток CD4/мкл (Mugglin 2012). Имеющиеся в настоящее время рекомендации по лечению едины в том, что все пациенты с симптомным течением заболевания должны получать лечение, даже при уровне клеток CD4 менее 350/мкл. Между тем, в США показанием к назначению терапии уже считается даже снижение уровня CD4 менее 500/мкл, в рекомендациях ВОЗ также установлено именно это пороговое значение.

При недостаточном количестве данных рандомизированных исследований эти рекомендации базируются на результатах когортных исследований, метаанализа и анализа баз данных. Тем не менее, эти данные не лишены проблем, поскольку они часто не охватывают существенные аспекты терапии, такие как комплаентность, и относятся к гетерогенным популяциям пациентов. В ходе Кокрановского анализа были обнаружены лишь «доказательства среднего качества» в отношении того, что начало АРТ при уровне клеток CD4 выше 200 или 250/мкл снижает смертность у пациентов с бессимптомным течением заболевания (Siegfried 2010).

Таким образом, информация, представленная в руководствах, может служить только в качестве основы. Это не законы, выдолбленные на скрижалях. Несмотря на то, что они основываются на научных данных, реальные действия врача должны основываться, в том числе, на таких факторах, как сопутствующие заболевания или психосоциальная ситуация, и иногда эти действия будут отклоняться от официальных рекомендаций. В каждом конкретном случае АРТ разрешается начинать как раньше, так и позже обозначенных сроков. Не последнюю роль должна играть готовность пациента к АРТ. Прямой вопрос о «готовности» пациента является основой нового немецкого подхода к лечению, который выработался на основании опыта и клинической интуиции врачей.

## Насколько высок риск прогрессирования заболевания?

Имеет смысл гипотетическая оценка реального риска заболевания СПИДом для пациента при отсутствии АРТ. В Таблице 5.2 представлены выборочные данные о риске развития СПИДа в течение последующих 6 месяцев для более чем 3000 пациентов, относящихся к эре «до ВААРТ» (Phillips 2004). Риск прогрессирования, зависящий в данном случае только от возраста, количества клеток CD4 и вирусной нагрузки, варьировал от 0 до почти 50 %. Это поясняет, насколько полезны вспомогательные маркеры для оценки показаний к лечению.

Таблица 5.2: Процентный риск развития СПИДа в течение 6 месяцев *без терапии* в зависимости от возраста, величины вирусной нагрузки и количества клеток CD4 (данные получены в эру «до ВААРТ»)

	100 CD4/мкл	200 CD4/мкл	350 CD4/мкл
<b>35 лет</b>			
Вирусная нагрузка 10 000 копий/мл	5,3	2,0	1,1
Вирусная нагрузка 100 000 копий/мл	10,6	4,1	2,3
<b>55 лет</b>			
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.

Однако после начала АРТ значимые различия в степени риска сохраняются. В Таблице 5.3 представлены избранные данные о риске для различных возрастных групп после начала терапии. Данные представляют собой расчеты, выполненные для 12 когорт Европы и Северной Америки, в которые было включено более 20 000 пациентов, начавших АРТ в период с 1995 по 2003 год (May 2007). Следует отметить, что эти данные касаются только пациентов с бессимптомным течением заболевания, не употребляющих инъекционные наркотики. При уже существующем СПИДе или приеме наркотиков риск прогрессирования иногда может значительно повышаться. С другой стороны, это старые данные, иногда полученные на фоне применения препаратов, стоящих у истоков АРТ, и можно

## 192 Антиретровирусная терапия (АРТ)

предполагать, что сегодня, при использовании улучшенных комбинаций препаратов, риск ниже. Также к переоценке риска прогрессирования могло привести то обстоятельство, что не учитывались перерывы терапии (считалось, что каждый пациент, начавший терапию, получал ее постоянно). Таким образом, указанные в таблице данные о риске представляют собой только грубые цифры. Однако они могут иногда применяться в качестве аргументации при обсуждении данной проблемы с пациентом. С другой стороны, пациента нельзя запугивать или оказывать давление на него.

Таблица 5.3: Процентный риск развития СПИДа или наступления смерти в течение нескольких лет (в скобках: в течение ближайших 5 лет) после *начала АРТ*. Данные о риске представлены для пациентов без СПИДа, не употребляющих инъекционные наркотики

	< 25 CD4/мкл	25-49 CD4/мкл	50-99 CD4/мкл	100-199 CD4/мкл	200-350 CD4/мкл	>350 CD4/мкл
<b>16-29 лет</b>						
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)
<b>30-39 лет</b>						
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)
<b>40-49 лет</b>						
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)
<b>Старше 50 лет</b>						
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)

ВН = вирусная нагрузка (РНК ВИЧ, копий/мл)

Источник: <http://www.art-cohort-collaboration.org>

Проблема многих когортных исследований часто состоит в том, что не учитывается успех АРТ у каждого конкретного пациента. В ходе анализа данных почти 10000 пациентов, в который, наряду с исходными показателями, были включены значения, полученные через 6 месяцев (Chene 2003), было установлено, что решающее значение для сроков развития СПИДа и/или смерти имеет успех АРТ. Исходные значения показателей играют скорее второстепенную роль.

Если кто-то из вас желает ознакомиться с точными данными по отдельным случаям, можно найти примеры оценки индивидуального риска прогрессирования на основании нескольких показателей на сайте [www.art-cohort-collaboration.org](http://www.art-cohort-collaboration.org) (May 2007). На этом сайте также можно рассчитать риск, возникающий через 6 месяцев после начала АРТ, с учетом успеха терапии.

## Случаи из практики

Даже при наличии однозначных показаний к назначению АРТ необходимо предварительно выяснить, действительно ли пациент готов начать терапию. Начать терапию легко, а вот соблюдать ее – нет. Иногда решение бывает преждевременным. Назначение пациенту АРТ при первом же обращении к врачу чаще всего не является умным решением. Нужно ориентироваться на интересы пациента, при этом следует попытаться собрать информацию о его образе жизни и мотивах обращения к врачу, а также узнать, что он, собственно говоря, ждет от этого.

Часто встречаются случаи, когда врач оказывает на пациентов излишнее давление. Нельзя считать показанием к назначению АРТ ни однократное снижение уровня CD4, ни продолжительный грипп, который может навести на мысли об ослаблении иммунной системы («Со мной такого раньше не случалось»), ни весеннюю утомляемость, ни публикацию в газетах результатов новых исследований по перспективным препаратам («Я много слышал об ингибиторах проникновения»), ни начало терапии партнером пациента.

Особенно часто тяжело объяснить, что не каждый человек с ВИЧ-инфекцией нуждается в терапии, представителям других культур.

С другой стороны, необходимо уважать желание пациента получать терапию. Не нужно пытаться удержать пациента, у которого после подробного обсуждения АРТ возникло желание получать данную терапию, даже если лабораторные показатели в данном случае оправдывают выжидательную тактику. Для некоторых пациентов АРТ может выполнять функцию психологической поддержки. Не каждый человек может спать спокойно, зная, что в его организме ежедневно происходит продукция пары сотен миллионов вирусов и гибнет большое количество Т-хелперов. В ходе беседы с пациентом важно обсудить наличие у него полового партнера и желание иметь детей. Есть ли у пациента ВИЧ-отрицательный партнер? Следует отметить, что в немецко-австрийских руководствах указан такой аспект, как «снижение инфицирующей способности». Это само по себе может быть причиной начала АРТ.

Если пациент уезжает в отпуск, а лабораторные показатели не слишком плохие, лучше подождать, поскольку мониторинг успешности терапии и нежелательных явлений не может проводиться на расстоянии. С другой стороны, иногда пациент сам постоянно ищет повод, чтобы отложить лечение (стресс на работе, экзамены, смена работы). Многие пациенты испытывают страх перед СПИДом, но также часто встречается и страх перед терапией («Таблетки – это начало конца!»). Часто абсурдные представления возникают из-за недостатка информации – начало терапии не означает, что пациент будет ежедневно получать инфузии и станет нетрудоспособным! Приблизительную суть АРТ следует разъяснять каждому пациенту, даже при отсутствии текущей необходимости в АРТ. Кроме того, в случае с нерешительными пациентами имеет смысл определить индивидуальные пороговые показатели, при которых будет начата АРТ. Согласно нашему опыту, это мотивирует пациентов.

Как правило, перед началом терапии можно и нужно подождать. Самый комплаентный пациент – это информированный пациент! Мы рекомендуем эмоционально готовить пациента к началу АРТ на протяжении нескольких визитов. Исключениями являются только две ситуации: острая ВИЧ-инфекция (см. соответствующую главу) и тяжелый иммунодефицит (см. ниже). Но даже в этом случае речь не идет об отсутствии одного-двух дней на подготовку к терапии при желании пациента. Вернется ли пациент вообще? В этих случаях мы начинаем профилактику ПЦП и тратим первые дни на обследование пациента (осмотр глазного дна с фундус-линзой, рентген органов грудной клетки, УЗИ) и информационные беседы, в ходе которых, в том числе, выясняется вопрос о потенциальном участии пациента в научных исследованиях. Также должен быть уточнен психосоциальный статус пациента. Врач должен сказать пациенту о необходимости обязательного приема определенного количества таблеток и обстоятельствах их приема. Только после уточнения всех этих вопросов можно начинать АРТ.

Кроме того, мы склоняемся к тому, что у пациентов старше 50 лет следует начинать АРТ в более ранние сроки, поскольку способность иммунной системы к регенерации у пожилых людей значительно снижена (Lederman 2002, Grabar 2004). Скажем даже больше: риск ОИ зависит от возраста пациента (Phillips 2004). Это может пояснить пример вышеупомянутого исследования CASCADE (Таблица 5.3): 25-летний пациент с количеством CD4 100 клеток/мкл и вирусной нагрузкой 100 000 копий/мл имеет риск развития СПИДа в течение 6 месяцев около 10 %, в то время как 55-летний пациент имеет аналогичный риск при количестве CD4 150 клеток/мкл и вирусной нагрузке 30 000 копий/мл. В Таблице 5.3 приведены данные, четко отражающие возрастную зависимость. В настоящее время многие рекомендации, в том числе немецко-австрийские, указывают на то, что пациентам старше 50 лет следует предлагать терапию даже при высоких значениях CD4. Для пожилых пациентов характерно не только замедленное восстановление уровня CD4 – без АРТ наблюдается более быстрое дальнейшее снижение данного показателя (COHERE 2014).

Кроме того, имеющиеся руководства содержат рекомендации о начале терапии даже при высоких показателях CD4 у пациентов с коинфекцией вирусами гепатита, ВИЧ-ассоциированной нефропатией, повышенным сердечно-сосудистым риском и злокачественными новообразованиями.

### **Практические указания, касающиеся начала терапии**

#### **При уровне CD4 ниже 350 клеток/мкл и наличии СПИДа**

- Немедленно начать АРТ!
- Тем не менее, некоторое время нужно уделить знакомству с пациентом (и узнать, почему он пришел так поздно), обследованию и разъяснительной беседе, при крайне низком уровне CD4 (< 200 клеток/мкл) необходимо начать профилактику
- До начала терапии следует поговорить о страхах и предубеждениях пациента в отношении терапии
- При уровне CD4 > 200 клеток/мкл времени несколько больше, однако не следует обнадеживать пациента словами о том, что это состояние продлится вечно («съездите сначала в отпуск» и т. д.)

#### **При уровне CD4 более 350 клеток/мкл**

- На данном этапе беседа об АРТ также является своевременной, чтобы пациент мог иметь как минимум приблизительное понятие о том, что это
- Оптимальное время для определения пороговых значений лабораторных показателей, при которых пациент был бы согласен начать АРТ (согласно современным руководствам – это 350 клеток/мкл)
- Следует не только оценить абсолютное количество клеток CD4, но и обратить внимание на другие индивидуальные факторы: Течение заболевания? Быстрое снижение? Коинфекция? Возраст старше 50 лет? Злокачественные новообразования? Беременность? Тогда надо начинать раньше!
- Следует уважать желание пациента начать терапию
- Есть ли ВИЧ-отрицательный половой партнер? Желание иметь детей? Также обсудите снижение инфицирующей способности на фоне АРТ – это может быть достаточной причиной для начала АРТ
- Оптимальное время для того, чтобы выяснить вопрос о потенциальном участии пациента в клинических исследованиях!

Целесообразно обращать внимание не только на абсолютное, но и на относительное количество клеток CD4. При высоких абсолютных значениях процентная доля клеток CD4 является важным предиктором, определяющим риск развития СПИДа. Так в одном из исследований было установлено, что даже при уровне CD4 более 350 клеток/мкл риск прогрессирования повышает в 4 раза, если их относительное количество составляет менее 17 % (Hulgan 2005). Однако в некоторых исследованиях в случаях необычного снижения относительной доли клеток CD4, по сравнению с абсолютным количеством, было зарегистрировано лишь снижение иммунологического ответа, но не повышение клинического риска (Gompels 2008).

В конечном итоге, не стоит забывать, что уровень клеток CD4 – это только вспомогательный маркер, условно заменяющий клинические конечные точки. Поэтому данный показатель может лишь приблизительно отображать клиническую реальность. Несмотря на то, что чаще всего он исключительно информативен (и вообще уровень CD4 – это, вероятно, один из лучших вспомогательных маркеров, применяемых в медицине), он не является единственным критерием. Пациент должен быть обследован!

## Пациенты с бессимптомным течением и уровнем CD4 менее 350 клеток/мкл

Согласно информации, представленной в руководствах, в данной группе пациентов рекомендуют сразу начинать терапию. Даже с учетом отсутствия рандомизированных исследований с достаточной статистической мощностью и низкого риска развития СПИДа, в долгосрочной перспективе он остается повышенным (Emeru 2008). Следует учитывать тот факт, что лица с уровнем CD4 более 200 клеток/мкл не находятся в безопасности. Мы видели пациентов, у которых в данном диапазоне значений CD4 развивалась саркома Капоши, ПМЛ или лимфома. Для приблизительного расчета индивидуального риска необходимо взглянуть на вышеописанный калькулятор (May 2007): у 45-летнего пациента с бессимптомным течением заболевания, не принимающего наркотики, имеющего уровень CD4 200-350 клеток/мкл и вирусную нагрузку менее 100 000 копий/мл, риск развития СПИДа/смерти через 5 лет после начала АРТ составляет 8,7 %. При уровне CD4 на момент начала АРТ более 350 клеток/мкл риск снижается до 7,3 %. Если пациент старше 50 лет, а вирусная нагрузка составляет более 100 000 копий/мл, 5-летний риск снижается с 13,1 % до 11,0 %. Это «снижение» на 1-2 % на первый взгляд может показаться пограничным. Тем не менее, в настоящее время даже на фоне хорошо переносимой АРТ существует значимый риск заболевания СПИДом и смерти.

Действительно ли назначение терапии пациентам, не имеющим риска развития СПИДа, настолько оправдано в отношении качества жизни? При не очень низкой вирусной нагрузке средняя скорость снижения количества клеток CD4 составляет от 50 до 100 клеток/мкл/год – то есть за 1-3 года отсутствия терапии, вероятно, можно было бы сберечь 500-600 клеток CD4/мкл, чего в реальности хватит на 20-30 лет жизни. Стоит ли это необходимости решения проблемы долгосрочной токсичности? Но будет ли сегодняшним пациентам в 2040 году действительно важно, когда он начал получать терапию – в 2014 или 2015 году? Чем меньше они будут думать об этом в прошлом, чем раньше начнут АРТ в будущем.

В ходе рандомизированного исследования, проведенного на Гаити, было установлено, что в так называемых развивающихся странах целесообразно немедленное начало терапии: среди 812 пациентов при немедленном начале терапии на уровне CD4 200-350 клеток/мкл было зарегистрировано только 6 случаев смерти, в то время как в группе, начавшей АРТ позже, было зарегистрировано 23 летальных исхода. Также значительно снизилась частота туберкулеза: с 36 до 18 случаев (Severe 2010).

Обращают на себя внимание результаты исследования HTPN-052, проведенного в общей сложности на 1763 ВИЧ-дискордантных парах, проживающих в США, Африке и Азии. По критериям включения в исследование ВИЧ-инфицированный партнер не должен был получать АРТ и должен был иметь уровень CD4 от 350 до 550 клеток/мкл. Пары были рандомизированы на две группы: в первой из них ВИЧ-инфицированный партнер начинал получать АРТ немедленно, во второй – при снижении уровня CD4 ниже 250/мкл или при развитии проявлений СПИДа (Cohen 2011, Grinsztejn 2014). Несмотря на то, что первичной конечной точкой являлся только факт передачи ВИЧ, в группе немедленного начала АРТ по предварительным оценкам было зарегистрировано снижение количества тяжелых заболеваний и летальных исходов (57 и 77 случаев соответственно,  $p=0,07$ ). Также были зарегистрированы значительные различия в отношении количества случаев СПИДа (40 и 61 случай соответственно,  $p=0,03$ ). Однако эти различия были обусловлены, прежде всего, регистрацией случаев внелегочного туберкулеза (17 и 34 случая соответственно), которые чаще всего наблюдались в Индии.

## **Пациенты с бессимптомным течением и уровнем CD4 более 350 клеток/мкл**

Согласно немецко-австрийским рекомендациям, у этих пациентов «может» быть начата терапия, однако при наличии определенных дополнительных критериев «может» переходит в «должна». Дополнительные критерии являются следующими:

- Вирусная нагрузка более 100 000 копий/мл
- HCV- или HBV-коинфекция
- Беременность
- Возраст старше 50 лет
- Индекс по Фремингемской шкале более 20 % в течение следующих 10 лет
- Быстрое снижение уровня клеток CD4
- Необходимость (или желание пациента) снизить риск передачи инфекции

По-видимому, превышение этих значений уровня клеток CD4 уже находится в тесной связи с частотой развития СПИДа и смертью. В крупной британской когорте наивных пациентов при уровне CD4 350-499 клеток/мкл риск составил 24,9 на 1000 пациенто-лет, при уровне CD4 500-649 клеток/мкл – 15,4 на 1000 пациенто-лет, при уровне CD4 более 650 – 9,6 на 1000 пациенто-лет. В американской когорте HOPS были получены данные о преимуществах в отношении продолжительности жизни, наблюдавшихся в том случае, если АРТ была начата при уровне CD4 более 350 клеток/мкл (Palella 2003). Однако учитывались только пациенты, начавшие однокомпонентную или двухкомпонентную терапию. Вероятно, при использовании современных схем терапии различия были бы незаметны. Кроме того, было зарегистрировано снижение риска летального исхода. Согласно новым данным (Lichtenstein 2006), при уровне CD4 200-349 клеток/мкл он составляет 15,9/1000 пациенто-лет (350-500/мкл – 11,5; более 500/мкл – 7,5). В одном из новых исследований, проведенных в США, приняли участие в общей сложности 17517 пациентов с бессимптомным течением заболевания, начавших получать АРТ в период с 1996 по 2005 год (Kitahata 2009). В ходе комплексного анализа (сложного для разьяснения неспециалистам) также было выявлено преимущество начала терапии при уровне CD4 выше 500 клеток/мкл. В других исследованиях подобного преимущества, напротив, выявлено не было (Sterling 2003). Это было верно также для крупной объединенной когорты АРТ, в состав которой входит 15 когорт, насчитывающих более 20 000 пациентов преимущественно из Европы, которые начали получать АРТ после 1997 года. После превышения порога 450 клеток CD4/мкл преимущества раннего начала терапии отсутствовали (Sterne 2009).

То есть мы пришли к «еретическим» выводам о том, что раннее начало терапии приводит к улучшению результатов лечения в США, но не в Европе? Что является вероятной причиной такого расхождения? Методические проблемы когортного анализа или непосредственная статистическая погрешность? Рассуждать можно долго. Таким образом, необходимо проведение всемирного рандомизированного исследования по определению оптимального времени начала терапии у пациентов с бессимптомным течением заболевания и хорошим уровнем CD4. Часто цитируемое крупное рандомизированное исследование HTPN-035 (см. выше) для этих целей не подходит: у пациентов группы отсроченной АРТ на момент ее начала медиана уровня CD4 составила 230 клеток/мкл (Grinsztejn 2014), что соответствует относительно позднему началу терапии.

С некоторого времени внимание ученых всего мира обращено на проводимое в США так называемое исследование START: с 2009 года в нем приняли участие в общей сложности 4688 пациентов со всего мира, 312 из них – из Германии. Половина пациентов была рандомизирована в группу немедленного начала АРТ, вторая половина ждала, когда уровень CD4 упадет ниже 350 клеток/мкл, или появятся симптомы заболевания. Первые данные будут получены предположительно через два года. Положительные промежуточные результаты: независимый комитет по мониторингу данных по безопасности (DSMB) после проведенного в мае 2013 года анализа «с энтузиазмом» рекомендовал продолжение

исследования. Без сомнений: результаты исследования START дадут ответы на наши вопросы. А до тех пор будут сохраняться противоречия относительно повышения порогового уровня CD4 более 350 клеток/мкл, поэтому данное решение должно приниматься индивидуально.

#### **Факторы, на которые также следует обратить внимание при хорошем уровне CD4**

- Есть ли тенденция к снижению: как быстро происходит снижение? → также всегда следует обращать внимание на относительные (процентные) показатели и соотношение CD4/CD8, часто колебания абсолютных значений являются значительными
- Ввиду наличия этих колебаний, всегда следует контролировать абсолютное количество CD4 до начала терапии
- Насколько высока вирусная нагрузка? Вписывается ли это в общую картину? → при низкой вирусной нагрузке (< 10 000 копий/мл) «истинное» снижение уровня CD4 является скорее нетипичным
- Какой уровень наблюдался у пациента на начальном этапе? → пациент, у которого уровень CD4 всегда составлял около 1000, а в настоящее время снизился до 350, вероятно, имеет более выраженный иммунодефицит, чем тот, у которого исходный уровень CD4 составил 450 клеток/мкл
- Насколько готов пациент к терапии? Насколько он информирован и комплаентен? → чем более выражены страх и отрицательное отношение пациента к терапии, тем больше времени следует уделить на этапе беседы, чтобы лучше подготовить пациента к началу терапии
- Сколько лет пациенту? Способность иммунной системы к регенерации снижается с возрастом → чем больше возраст, тем раньше надо начинать лечение
- Есть ли симптомы, которые пациент не замечает или не считает нужным о них упоминать? → необходимо регулярное физикальное обследование на предмет выявления ВЛПП, кандидоза полости рта, грибковых заболеваний и т. д.
- Снижение более чем на 50-100 клеток CD4/мкл/год – это слишком много! В данной ситуации пациент не может больше ждать!

Важно отметить, что всем пациентам с бессимптомным течением заболевания, имеющим предположительно хорошие лабораторные показатели, все же необходим регулярный контроль. В базе данных COHERE имеется 34 384 случая наивных ВИЧ-инфицированных пациентов с «нормальным течением заболевания» на фоне отсутствия АРТ: среднее снижение количества CD4 у них составило -78,0 (95 % ДИ от -80,1 до -76,0) клеток/мкл/год. Подобные изменения были тесно связаны с вирусной нагрузкой. Каждому повышению вирусной нагрузки на 1 Log соответствовало снижение уровня CD4 на 37,6 клеток/мкл/год (COHERE 2014). Связь с полом и этническим происхождением пациентов, а также приемом наркотиков отсутствовала.

### **Поздно обратившиеся пациенты:**

#### **СПИД и/или менее 350 клеток CD4/мкл**

Несмотря на выраженное усовершенствование методов лечения, сохраняются проблемы со многими пациентами, которые обратились к врачу на поздних стадиях течения ВИЧ-инфекции. У этих пациентов вопрос об оптимальном времени начала АРТ даже не стоит: она должна быть начата в большей или меньшей степени срочно. Несмотря на то, что до настоящего времени нет четкого определения для поздно обратившегося пациента, используется именно этот новый для нашего языка термин. Чаще всего критерием данного состояния служит количество CD4 менее 200 клеток/мкл и/или появление СПИД-ассоциированных заболеваний на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции.

Однако различаются мнения о том, что вкладывать в понятие «на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции», ведь этот период может растягиваться от 3 месяцев до 3 лет. Кроме того, некоторые авторы, помимо «поздно обратившихся» пациентов, выделяют еще «поздно обследованных», «очень поздно обратившихся», а также «длительно не обращавшихся» пациентов.

На 2-ой конференции «ВИЧ в Европе», состоявшейся в ноябре 2009 года, было решено, что в будущем все пациенты, имеющие на момент первого обращения к врачу уровень CD4 ниже 350/мкл, должны рассматриваться как «поздно обратившиеся» (Antinori 2011). В США и Европе, а также, вероятно, в некоторых других странах их всегда больше половины (Althoff 2011, Mocroft 2013). В рамках анализа когорты COHERE, представляющей собой объединение многочисленных европейских когорт, в 2000 и 2011 году было обследовано в общей сложности 84524 пациента. Доля пациентов, имевших на момент первого обращения уровень CD4 менее 350 клеток/мкл, снижалась медленно: в 2000 году она составила 57,3 %, в 2010/2011 году – 51,7% (Mocroft 2013).

Политика здравоохранения в отношении выделения данной категории пациентов кажется оправданной, а данное им определение – целесообразным, поскольку данные пациенты обратились к врачу «поздно» и пропустили пороговое значение, рекомендованное для начала терапии. Для клинических исследований проблему может представлять то, что при этом обобщаются данные крайне гетерогенных групп пациентов, что может приводить к недооценке результатов позднего обращения. Поэтому в последующем данное понятие ограничивается пациентами, имеющими проявления СПИДа или уровень CD4 менее 200 клеток/мкл.

### **Частота и факторы риска поздней диагностики ВИЧ-инфекции**

Как часто мы наблюдаем действительно поздно обратившихся пациентов? С учетом отсутствия единого определения, в настоящее время сообщается, что частота данного явления в Европе и США составляет 10-44 %, при этом наблюдается легкая тенденция к снижению его частоты (Таблица 5.4). Точные, достоверные данные для Германии отсутствуют. Крупные проекты когортных исследований (ClinSurv, Kompetenznetz) позволяют выявить лишь неточную картину, поскольку включение в соответствующую когорту не следует приравнивать к первичному установлению диагноза ВИЧ-инфекции. Данные о стадии CDC и количестве клеток CD4, полученные в рамках рутинного мониторинга ВИЧ-инфекции, проведенного Институтом Роберта Коха, являются неточными, поскольку диагностика ВИЧ-инфекции и определение уровня CD4 чаще всего выполнялись в различные моменты времени и под руководством различных врачей. Таким образом, в первых сообщениях, полученных после 2001 года, в 72 % случаях отсутствовали данные о количестве клеток CD4. Несмотря на эти ограничения, новые данные РКИ и анализа когорты Clin-Surv свидетельствуют о том, что приблизительно половина пациентов на момент установления диагноза имеют уровень CD4 ниже 350 клеток/мкл (Zoufaly 2011). Факторами риска являются пожилой возраст, инфицирование через гетеросексуальный половой контакт и статус мигранта. Некоторая тенденция к снижению наблюдается для MSM, среди которых доля поздней диагностики (CD4 менее 350 клеток/мкл) с 1999 по 2010 год снизилась с 60 % до 45 %.

Факторам риска поздней диагностики в последние годы посвящено большое количество исследований (Таблица 5.5). Факторы, выявленные в Германии и других странах (пожилой возраст, статус мигранта, заражение через гетеросексуальный половой контакт), говорят о том, что причины поздней диагностики являются различными. Они могут быть обусловлены как поведением пациента (недостаточная доступность медицинской помощи в рамках системы здравоохранения, низкий уровень знаний, страх перед стигматизацией), так и поведением врача и других сотрудников службы здравоохранения (в том числе низкая «ВИЧ-настороженность» в определенных группах пациентов).



Таблица 5.4: Частота поздней диагностики в Европе

Страна	Временной интервал (n)	Определение поздней диагностики	% (СИЗ)	Тенденция с течением времени
Италия (Borghì 2008)	1992-2006 (884)	CD4 < 200 клеток/мкл или СПИД < 3 мес.	39 (24)	Снижение с 43 до 35 %
Франция (Delriege 2008)	1996-2006 (6805)	CD4 < 200 клеток/мкл или СПИД <1 года	38 (17)	Снижение с 43 до 32 %
Испания (Carnicer 2009)	1987-2006 (6186)	СПИД < 3 мес.	(44)	Н/д
Великобритания (HRA 2009)	2008 (7218)	CD4 < 200 клеток/мкл	32	Н/д
США (CDC 2009)	1996-2005 (281421)	CD4 < 200 клеток/мкл или СПИД <1 года	38	Снижение с 43 до 36 %
Великобритания (UK Chic 2010)	1996-2006 (15775)	CD4 < 200 клеток/мкл	27 (10)	Нет данных
Швейцария (Wolbers 2009)	1998-2007 (1915)	CD4 < 200 клеток/мкл	31	Отсутствие четкой тенденции

Разъяснение: СИЗ = СПИД-индикаторные заболевания. Мес. = месяц. Н/д = нет данных

Таблица 5.5: Факторы риска поздней диагностики в Европе

Страна (источник)	Факторы риска
Италия (Borghì 2008)	Пожилый возраст, мужской пол, иностранное происхождение
Франция (Wilson 2014)	Статус мигранта, заражение через гетеросексуальный половой контакт, пожилой возраст
Испания (Carnicer 2009)	Мужской пол, возраст до 30 лет или старше 40 лет, MSM или заражение через гетеросексуальный половой контакт. Фактор защиты: статус ПИН
США (CDC 2009)	Пожилый возраст, мужской пол, не белая раса
Великобритания (UK Chic 2010)	Заражение через гетеросексуальный половой контакт
Швейцария (Wolbers 2009)	Пожилый возраст, не белая раса. Факторы защиты: MSM, ПИН, одиноко проживающие
Германия (Zoufaly 2011)	Пожилый возраст, заражение через гетеросексуальный половой контакт, статус мигранта

По результатам многочисленных исследований существует обоснованное подозрение о том, что даже среди пациентов группы высокого риска возникают многочисленные случаи упущения возможности более ранней диагностики ВИЧ-инфекции (Duffus 2009, Jenness 2009). Так среди 263 пациентов африканского происхождения, проживающих в Лондоне, 76% в течение года до установления диагноза ВИЧ-инфекции обращались к своему семейному врачу, 38 % и 15 % пациентов обращались в службу скорой помощи или находились на стационарном лечении соответственно (Burns 2008).

### **Заболеваемость, смертность – последствия поздней диагностики ВИЧ-инфекции**

До 90 % СПИД-индикаторных заболеваний в настоящее время встречается у пациентов с вирусемией, чаще всего не получающих лечения. Это верно, прежде всего, для классической оппортунистической инфекции, такой как ПЦП или ЦМВ-ретинит, а также, в меньшей степени, для туберкулеза и неходжкинских лимфом (ART CC 2009). В немецкой когорте

## 200 Антиретровирусная терапия (АРТ)

пациентов с лимфомой приблизительно две трети пациентов с впервые диагностированной НХЛ ранее не получали АРТ. Почти у 40 % пациентов с данным СПИД-индикаторным заболеванием, которое и сегодня сопровождается высокой смертностью, НХЛ была диагностирована одновременно с установлением диагноза ВИЧ-инфекции (Hoffmann 2009). По результатам проведенного в Великобритании анализа 387 случаев летального исхода, зарегистрированных у ВИЧ-инфицированных пациентов в 2004/2005 гг., поздней диагностикой ВИЧ-инфекции обусловлено 24 % всех случаев смерти и 35 % случаев смерти от ВИЧ/СПИДа (Lucas 2008). Согласно данным экономического анализа, стоимость лечения пациентов, имеющих на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции уровень CD4 менее 200 клеток/мкл, выше на 200 % (Krentz 2004). Это также могло бы объясняться воспалительным синдромом восстановления иммунитета (ВСВИ), который часто регистрируется у поздно обратившихся пациентов (см. часть *СПИД*).

Не существует сомнений относительно того, что поздняя диагностика ВИЧ-инфекции может быть ассоциирована с повышением заболеваемости и смертности. Чем меньше количество клеток CD4 на момент начала терапии, тем выше риск (Egger 2002, Sterne 2009). В анализе данных наивных пациентов, полученных в ходе трех крупных европейских когортных исследований, среди пациентов, имевших на момент начала терапии уровень CD4 менее 200 клеток/мкл, было зарегистрировано 8,3 новых случая СПИДа на 100 пациенто-лет наблюдения. В то же время среди пациентов, имевших уровень CD4 не менее 350 клеток/мкл, частота составила только 1,8/100 пациенто-лет. Частота летальных исходов также была несколько повышенной и составила 2,9 и 0,7 случая/100 пациенто-лет соответственно (Phillips 2001). Во многих других когортных исследованиях также была выявлена четкая связь между количеством клеток CD4 на момент начала терапии и частотой развития СПИДа и наступления летального исхода (Cozzi-Lepri 2001, Kaplan 2003, Palella 2003, Braitstein 2006, Mocroft 2013). Чем ниже уровень клеток CD4, тем выше риск, который сохраняется в течение нескольких лет (Lanou 2007). Так при изначально резко сниженных значениях (менее 25 клеток CD4/мкл) даже через 6 лет после начала АРТ (и вероятно еще дольше) сохраняется повышенная смертность (ART CC 2007).

Кроме того, восстановление иммунной системы при ее исходно плохом состоянии редко бывает полным: чем слабее иммунная система, тем менее вероятно ее полное восстановление (Garcia 2004, Kaufmann 2005, Gras 2007). При этом долгосрочное подавление репликации вируса ничего не меняет. В одном из исследований на пациентах, имевших в течение как минимум 4 лет стойко низкую вирусную нагрузку (менее 1000 копий/мл) на фоне АРТ, 44 % пациентов с уровнем CD4 менее 100 клеток/мкл на момент начала АРТ не достигли нормального уровня (500 клеток/мкл) даже через 7,5 лет. Для пациентов, имевших уровень CD4 100-200 клеток/мкл, подобный риск составлял около 25 % (Kelley 2009). Наряду с низким уровнем клеток CD4, к первостепенным факторам риска также относится пожилой возраст, что часто наблюдается у поздно обратившихся пациентов. С увеличением возраста снижается регенерационная способность иммунной системы, что, вероятно, обусловлено дегенерацией тимуса (Lederman 2000, Viard 2001, Grabar 2004). Позднее начало терапии может привести к тому, что антигенспецифическое восстановление иммунитета останется слабовыраженным, как в отношении ВИЧ, так и в отношении возбудителей оппортунистических инфекций. Различные научные работы наводят на мысль, что качественное восстановление иммунитета часто не успевает за количественным (Gorochov 1998, Lange 2002). Это очевидно: если где-то когда-то была пустыня, то пройдет много времени, прежде чем здесь вновь появится цветник. А сначала вырастут сорняки. Теперь возникает только один вопрос: Почему тогда риск развития СПИДа так быстро и значительно снижается при повышении уровня CD4? Ведь кажется, что еще не должно быть даже сорняков. Почему даже у пациентов с тяжелой иммуносупрессией можно относительно безопасно прекратить профилактику при повышении уровня клеток CD4 до 200 клеток/мкл? Клинические наблюдения не подтверждают эту гипотезу как минимум в краткосрочной перспективе.

Актуальность ограниченного восстановления иммунитета в долгосрочной перспективе также остается неясной. Так недавно представленные данные анализа когорты ClinSurv внушают мысль о том, что дискордантный ответ (сохранение низких значений CD4 на фоне выраженного подавления репликации вируса) ассоциирован с повышением риска развития СПИДа только в течение первых месяцев. У пациентов с выраженным подавлением репликации вируса, очевидно, клетки CD4 больше не являются приемлемым вспомогательным маркером оценки риска развития СПИДа (Zoufaly 2009).

В отличие от иммунологического ответа, вирусологический ответ у поздно обратившихся пациентов чаще всего является неплохим. У 89% от 760 пациентов, имеющих СПИД-ассоциированные заболевания на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции, все же была достигнута вирусная нагрузка менее 500 копий/мл (Mussini 2008).

## **Начало АРТ – всегда незамедлительно?**

Пациенты с плохим иммунным статусом и/или симптомным течением заболевания должны начинать АРТ по возможности быстро. Это относится к стадии С по CDC (СПИД-индикаторные заболевания), а также ко всем заболеваниям стадии В.

Все еще отсутствуют окончательные разъяснения вопроса о том, как быстро следует начинать АРТ при наличии острой ОИ. До настоящего времени есть множество врачей, которые изначально настраиваются только на лечение ОИ и ждут несколько недель с назначением АРТ, чтобы избежать риска применения ненужных методов лечения ввиду потенциально большого количества осложнений на фоне терапии ОИ. Первое крупное рандомизированное исследование, посвященное данному вопросу, привело к изменению взглядов (Zolora 2009). Для участия в исследовании ACTG A5164 были рандомизированы 282 пациента с острыми ОИ (63 % ПЦП, случаи туберкулеза были исключены), которые начинали получать АРТ либо немедленно, либо не ранее момента завершения терапии ОИ. В группе «немедленного» лечения медиана времени начала АРТ составила 12 дней после начала терапии ОИ, в группе «отсроченного» лечения – 45 дней после начала терапии ОИ. Несмотря на сравнительно короткий промежуток времени, через 48 недель были выявлены значительные различия: в группе «немедленного» лечения было зарегистрировано значительно меньше случаев смерти и новых случаев СПИДа. Риск возникновения необходимости коррекции АРТ был несколько повышен, однако это не отражалось на увеличении количества тяжелых неблагоприятных исходов, частоты госпитализаций или случаев ВСВИ. Авторы пришли к выводу, что пациентам с острыми ОИ (по меньшей мере, ПЦП) лучше назначать АРТ немедленно. С конца 2011 года в Германии проводится исследование IDEAL, направленное на подтверждение этих выводов на примере пациентов с ПЦП и токсоплазмозом (контактная информация – адрес электронной почты: hoffmann@ich-hamburg.de).

Между тем, на пациентах с туберкулезом во всем мире уже проведено как минимум пять крупных рандомизированных исследований по вопросу оптимального времени начала АРТ (Abdool 2011, Blanc 2011, Havlir 2011, Török 2011, Wondwossen 2012). При этом были получены следующие данные: при немедленном начале терапии не наблюдалось существенного снижения смертности и СПИД-ассоциированной заболеваемости. Исключением, по-видимому, являлись только те пациенты, которые на момент установления диагноза ТВС имели уровень клеток CD4 менее 50 клеток/мкл. Этим пациентам следует рекомендовать немедленное начало терапии. При немедленном начале терапии всегда следует учитывать риск парадоксального ухудшения течения ТВС в рамках ВСВИ, частота данного явления в некоторых исследованиях достигала 30 %. Немедленное начало АРТ при туберкулезном менингите оказывает отрицательное влияние на продолжительность жизни (Török 2012). Это также относится к криптококковому менингиту (Makadzange 2010). Вероятно, в будущем этот вопрос должен решаться дифференцировано, в зависимости от типа ОИ (Lawn 2011). Также обсуждается противоречивый вопрос о том, когда следует

## 202 Антиретровирусная терапия (АРТ)

начинать АРТ у пациентов со злокачественными лимфомами и впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией: немедленно или сразу после прекращения химиотерапии (см. главу, посвященную лимфомам).

### **С какой схемы АРТ начинать лечение у поздно обратившихся пациентов?**

Наличие активной ОИ является обязательным критерием включения практически во все клинические исследования. Таким образом, при анализе клинических данных по эффективности эта группа пациентов рассматривается как стабильно нерепрезентативная. Вопрос о том, должны ли поздно обратившиеся пациенты получать какую-то особую антиретровирусную терапию, остается неясным, этот вопрос должен решаться в еще большей степени индивидуально, чем в отношении других пациентов (Manzardo 2007), см. также раздел *С какой схемы АРТ следует начинать?* Что касается иммунологического успеха, у поздно обратившихся пациентов не было выявлено значимых различий между схемами терапии на основе ННИОТ и ИП (Landay 2003, Samri 2007). Также нужно рассмотреть возможность применения новых классов лекарственных средств. Что касается ингибитором интегразы, наряду с низким потенциалом лекарственных взаимодействий и хорошей переносимостью, нужно, прежде всего, отметить быстрое снижение вирусной нагрузки, которое уже в течение первых недель достигает таких внушительных показателей, которые не регистрируются на фоне применения других схем терапии. Однако клинически значимого улучшения процесса иммунного восстановления ожидать не следует, при приеме маравирока или Т-20 он является одинаково слабовыраженным (в Европе они не разрешены для применения в рамках первичной терапии, см. также раздел 6.4.).

#### **Литература, посвященная началу терапии и поздно обратившимся пациентам**

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010, 362:697-706.
- Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1512-20.
- Antinori A, Coenen T, Costagliola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011, 12:61-4.
- 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.
- ART-CC, Mocroft A, Sterne JA, et al. 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. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011, 365:1471-81.
- Borghi V, Girardi E, Bellelli S, et al. Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 49:282-6.
- Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006, 367:817-24.
- Burns FM, Johnson AM, Nazroo J, et al. Missed opportunities for earlier HIV diagnosis within primary and secondary healthcare settings in the UK. *AIDS* 2008, 22:115-22.
- Carnicer-Pont D, de Olalla PG, Cayl JA; AIDS Working Group. HIV infection late detection in AIDS patients of an European city with increased immigration since mid 1990s. *Curr HIV Res* 2009, 7:237-43.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late HIV testing - 34 states, 1996-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58:661-5.
- Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505
- COHERE. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4(+) cell count in antiretroviral-naïve individuals. *AIDS* 2014, 28:1351-6.
- 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.
- Duffus WA, Youmans E, Stephens T, Gibson JJ, Albrecht H, Potter RH. Missed opportunities for early HIV diagnosis in correctional facilities. *AIDS Patient Care STDS* 2009, 23:1025-32.
- Egger M, May M, Chêne G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360:119-29.
- Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008, 197:1133-44.

- Garcia 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.
- Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm<sup>3</sup> or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm<sup>3</sup> or greater. *J AIDS* 2007, 45:183-92.
- Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud H, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:281-290.
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *NEJM* 2011, 365:1482-91.
- HPA (Health Protection Agency). HIV in the United Kingdom: 2009 Report. <http://www.hpa.org.uk>
- 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/mm<sup>3</sup>. *J Infect Dis* 2005, 192:950-7.
- Jenness SM, Murrill CS, Liu KL, Wendel T, Begier E, Hagan H. Missed opportunities for HIV testing among high-risk heterosexuals. *Sex Transm Dis* 2009, 36:704-10.
- 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.
- 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.
- 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.
- Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. *HIV Med* 2004, 5:93-8.
- Landay AL, Spritzler J, Kessler H, et al. Immune reconstitution is comparable in antiretroviral-naïve subjects after 1 year of successful therapy with a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor- or protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2003, 188:1444-54.
- 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.
- Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007, 12:89-96.
- Lawn SD, Torok ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011, 24:34-42.
- Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naïve 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.
- Lucas SB, Curtis H, Johnson MA. National review of deaths among HIV-infected adults. *Clin Med* 2008, 8:250-2.
- 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.
- Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1532-8.
- Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miro JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naïve HIV-infected individuals with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 46 Suppl 1:S9-18.
- 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.
- 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.
- Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med* 2013;10:e1001510.
- Mugglin C, Althoff L, Wools-Kaloustian K, et al. Immunodeficiency at the Start of ART: Global View. Abstract 100, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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.
- 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.
- 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.

## 204 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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, 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.
- Samri A, Goodall R, Burton C, et al. Three-year immune reconstitution in PI-sparing and PI-containing antiretroviral regimens in advanced HIV-1 disease. *Antivir Ther* 2007, 12:553-8.
- Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010, 363:257-65.
- Siegfried N, Uthman OA, Rutherford GW. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naïve adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 17;(3):CD008272.
- Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. *AIDS* 2001, 15:2251-7.
- Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009, 373:1352-63.
- Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. *CID* 2011, 52:1374-83.
- UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Steering Committee. Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS* 2010, 24:723-7.
- 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.
- Wilson Kd1, Dray-Spira R, Aubrière C, et al. Frequency and correlates of late presentation for HIV infection in France: older adults are a risk group - results from the ANRS-VESPA2 Study, France. *AIDS Care* 2014, 26 Suppl 1:S83-93.
- Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008, 9:397-405.
- Wondwossen AD, Lindquist L, Aderaye G, et al. Randomized Clinical Trial to Determine Efficacy and Safety of ART 1 Week after TB Therapy in Patients with CD4 Counts <200 Cells/pL. Abstract 144, 19th CROI 2012, Seattle. 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.
- Zoufaly A, an der Heiden M, Marcus U, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV Med* 2012, 13:172-81.

## 6.6. С какой схемы АРТ следует начинать?

CHRISTIAN HOFFMANN

Если решение о необходимости начала АРТ принято, возникает следующий вопрос: С чего начинать? Ввиду наличия более чем двух десятков препаратов, количество теоретически возможных комбинаций на первый взгляд кажется неограниченным. Согласно информации, представленной в большинстве руководств, в рамках первичной терапии у наивных пациентов имеют равноценное значение около десятка комбинаций. В немецко-австрийских рекомендациях более десятка различных препаратов обозначены как «рекомендуемые», остальные – как альтернативные.

Ввиду этой ситуации, желательно, чтобы каждый наивный пациент принял участие в клиническом исследовании. Только так можно улучшить качество антиретровирусной терапии. Иногда все же участие в исследованиях невозможно. Для того чтобы помочь этим пациентам, необходимо обобщить уже существующие данные.

### Рекомендуемая первичная терапия

В Таблице 6.1 представлены комбинации препаратов для первичной терапии, утвержденные в настоящее время (по состоянию на июнь 2014 года) как целесообразные. Кроме того, можно применять ряд других разрешенных комбинаций. Они не являются ошибочными (разумеется, в определенной мере) и могут быть приемлемы как в отдельных случаях, так и в рамках исследований по оптимизации терапии, тем не менее, они не включены в общие рекомендации. Ниже в данной главе представлена информация о проблематичных для первичной терапии комбинациях, которые лучше не применять.

Таблица 6.1: Приемлемые комбинации препаратов для первичной терапии – не в иерархическом порядке.

2 НИОТ	плюс	Третий препарат (ИП/г, ННИОТ или ИИ)
TDF + FTC		ИП/г: атазанавир/г, дарунавир/г, лопинавир/г
ABC <sup>1</sup> + 3ТС		ННИОТ: эфавиренз <sup>2</sup> , невирапин <sup>3</sup> , рилпивирин <sup>4</sup>
Альтернатива: TDF + 3ТС		ИИ: долутегравир, элвитегравир/с, ралтегравир

<sup>1</sup> Только после предварительного HLA-типирования, при высоком сердечно-сосудистом риске – с осторожностью

<sup>2</sup> С осторожностью у женщин детородного возраста, особенно желающих иметь детей (тератогенный эффект)

<sup>3</sup> С осторожностью при высоком уровне клеток CD4 (женщины > 250, мужчины > 400/мкл) из-за гепатотоксического эффекта

<sup>4</sup> Не при высокой вирусной нагрузке (> 100 000 копий/мл)

### Первая часть: Тактика первичной терапии – важные аспекты

Применяемые в настоящее время схемы первичной терапии состоят из двух НИОТ в комбинации с одним усиленным ИП, одним ННИОТ или ингибитором интегразы. Выявленного превосходства какой-либо одной специфической комбинации до настоящего времени установлено не было, поэтому *Золотой стандарт* отсутствует. Поэтому при выборе первичной терапии, наряду с противовирусной активностью и переносимостью, играет роль большое количество различных факторов. При принятии решения следует учитывать индивидуальную комплаентность, сопутствующие заболевания, одновременный прием других лекарственных препаратов, а также потребности пациента. Нужно сознавать, что первичная терапия имеет большое значение и требует хорошей подготовки. Тогда шансы на длительное подавление репликации вируса являются максимальными. Для пациентов это ключевое событие: многие знают, что теперь они, вероятно, будут получать терапию всю

оставшуюся жизнь, поэтому часто приходится иметь дело с нервозностью и предубеждениями пациентов. Нередко у них существуют совершенно нереальные представления о том, что вообще означает «получать терапию».

### **Практические методы первичной терапии**

- Первый удар должен снизить вирусную нагрузку ниже порога количественного определения – и это должно произойти не позднее чем через 3-6 месяцев!
- Дайте пациенту время – он должен быть готов к АРТ. Никакого малодушия в начале терапии! При наличии сомнений лучше подождать и дальше контролировать лабораторные показатели.
- Возможно, при первой беседе о терапии препараты были описаны не в равной степени. Достаточны ли знания пациента? Мотивирован ли он? Приходит ли он на приемы?
- Каждому пациенту нужно назначать только ту схему АРТ, которую он в состоянии принимать! Не следует настаивать на применении теоретически более целесообразных комбинаций.
- Преимущества и недостатки (побочные эффекты!) различных комбинаций можно обсуждать открыто – почти всегда для этого есть время. Каждый пациент имеет право знать, почему для него была выбрана та или иная схема терапии.
- Если пациент отдает предпочтение приему препаратов один раз в сутки, необходимо учитывать также его пищевые привычки и распорядок рабочего дня (посменная работа?)
- Профили токсичности препаратов по возможности не должны пересекаться: к примеру, не следует одновременно назначать несколько препаратов, вызывающих аллергию.
- Следует спросить об одновременном приеме других лекарственных препаратов (и употреблении наркотиков) – нужно ли ожидать клинически значимых лекарственных взаимодействий?
- Уточните наличие сопутствующих заболеваний – есть ли нарушения со стороны печени (гепатит?) и почек?
- Проводить ли анализ на наличие резистентности?
- Прием всех препаратов должен быть начат в один и тот же день – никакой постепенно усиливающейся однокомпонентной или двухкомпонентной терапии!
- Необходимо своевременно уточнить вопрос о потенциальном участии пациента в клиническом исследовании! Пациентов следует к этому мотивировать!

## **Что необходимо выяснить на предварительном этапе**

### **Условия приема препаратов**

Для многих пациентов количество принимаемых таблеток или связь приема таблеток с приемом пищи имеют решающее значение. Количество таблеток, рекомендованных для приема в рамках первичной терапии, варьирует от 1 до 5 таблеток/сутки. Для лиц, питающихся нерегулярно, будет неприемлемо принимать одну таблетку в одно и то же время в сочетании с приемом пищи, богатой жирами, что необходимо, к примеру, при приеме рилпивирин. Лица, не имеющие регулярного режима отхода ко сну или работающие посменно, не должны принимать эфавиренз.

Сегодня пациенты стали требовательнее. И имеют на это право. Имеется достаточно альтернативных схем терапии. Схема приема препаратов 3 раза в сутки, которая применялась на начальных этапах эры АРТ, вышла из употребления: сегодня, как правило, применяется схема приема препаратов 1 раз в сутки. Пожизненная АРТ должна быть по возможности оптимально приспособлена к повседневной жизни пациента и в минимальной степени нарушать ее. Здесь речь идет не о паре месяцев, а о годах и десятилетиях, поэтому следует подробно обсудить обстоятельства приема препаратов и уточнить, не кажутся ли они пациенту слишком жесткими.



## Приверженность лечению

Под приверженностью лечению понимают согласие пациента с терапией и следование ей. В середине 90-х годов из англо-американской языковой среды был позаимствован термин «комплаентность». С тех пор считается более политкорректным говорить о «комплаентности», данный термин используется и в настоящем источнике. Это термин должен подчеркивать тот факт, что не только пациент виноват в неудаче лечения. COMPLAINTNESS включает в себя многочисленные факторы, влияющие на «верное следование схеме терапии». Словарь Дудена не знает ни о «комплаентности», ни о «приверженности лечению», поэтому вопрос о том, какой термин применять, сохраняется. При этом следует учитывать три факта:

1. Когда пациент принимает таблетки нерегулярно, успех терапии находится под угрозой
2. Врачи переоценивают комплаентность своих пациентов
3. Чем сложнее схема терапии, тем ниже комплаентность

Может ли пациент принимать препараты самостоятельно? Понял ли он, что АРТ необходимо получать в течение длительного времени, и ее нельзя отменить, когда ему станет лучше? Понял ли он, что побочные эффекты надо не терпеть, а сообщать о них лечащему врачу, как и о любых других проблемах? Какое поведение пациента является реальным с учетом его профессиональной и социальной ситуации?

Приверженность лечению – это ахиллесова пята АРТ. Плохая приверженность лечению – это, вероятно, важнейший фактор неудачи в лечении и развития лекарственной резистентности (Turner 2002). Формированию резистентности способствует частичное подавление репликации вируса и недостаточная концентрация препаратов в крови. Препараты для АРТ не нужно принимать по отдельности. Или все сразу или ничего: принимая во внимание формирование резистентности, в таких случаях всегда лучше вообще не получать терапию. Прием более 90 % или менее 69 % таблеток сопровождается снижением риска развития резистентности (Sethi 2003).

Пациенты группы риска по плохой комплаентности – это не только лица, страдающие наркотической и алкогольной зависимостью или имеющие побочные эффекты. К ним также относятся пациенты с депрессией, одиноко живущие и молодые люди, которые в ряде исследований были выделены как проблемные группы (Murri 2001, Glass 2006). Благоприятное влияние на комплаентность оказывает опыт врача и вера пациента в АРТ, а также социальная поддержка. Раса, пол и стадия заболевания не играют никакой роли. Остальные факторы относятся к индивидуальному восприятию болезни и здоровья и приемлемости традиционной медицины, также играет роль страх перед побочными эффектами. Однако во всех этих вопросах существует вариабельность, и в конечном итоге в отдельных случаях комплаентность тяжело прогнозировать (Lerner 1998). Тут важны опыт и интуиция врача.

Многочисленные исследования показали, насколько большое значение имеет регулярный прием препаратов. Несколько важнейших из них должны быть описаны. В одном из исследований, проведенном на 99 пациентах, комплаентность которых контролировалась с помощью системы электронного мониторинга, частота вирусологической неудачи в лечении при как минимум 95 %-ной комплаентности (95 % принятых доз) составила только 22 %. При комплаентности 80-94 % и даже <80 % частота неудачи составила уже около 61 % (Paterson 2000). Однако следует обратить внимание на то, что это часто цитируемое исследование уже является относительно старым. Новые лекарственные средства, такие как дарунавир или долутегравир, имеющие длительный период полувыведения, высокий барьер к развитию резистентности и в целом благоприятные фармакокинетические свойства потенциально «прощают» более выраженную «некомплаентность» (Nelson 2010). В вышеназванном исследовании врачи неправильно оценивали комплаентность 41 % пациентов. У медсестер, очевидно, имевших лучший контакт с пациентами, частота ошибочной оценки составляла только 30 % (Paterson 2000). В другом исследовании комплаентность также была переоцененной (Miller 2002). Можно ли принуждать пациента к

## 208 Антиретровирусная терапия (АРТ)

хорошей комплаентности? В различных исследованиях изучался вопрос о том, является ли целесообразной тактика «терапии под прямым наблюдением» (DOT) или «прямой выдачи антиретровирусных препаратов» (DAART) у определенных пациентов. Согласно результатам исследования, проведенного в тюрьме штата Флорида, у 100 % пациентов, получавших терапию по схеме DOT, вирусная нагрузка через 48 недель составила менее 400 копий/мл, в то время как в контрольной группе, принимавшей АРТ без непосредственного наблюдения, частота достижения данного показателя составила 81 % (Fischl 2001). Результаты одного из рандомизированных исследований свидетельствуют о повышении ответа на лечение у лиц с наркозависимостью, получавших терапию по схеме DAART (Maru 2009). Однако другие данные указывают на то, что эффект как минимум схем терапии на основе ИП является пограничным и быстро исчезает, как только пациенты вновь начинают принимать препараты самостоятельно (Gross 2009, Smith-Rohrberg 2009, Berg 2011). Кроме того, в рандомизированных исследованиях, в которых использовалась схема DOT, не всегда наблюдалось улучшение вирусологического ответа (Nachega 2010, Berg 2011, Nahvi 2012).

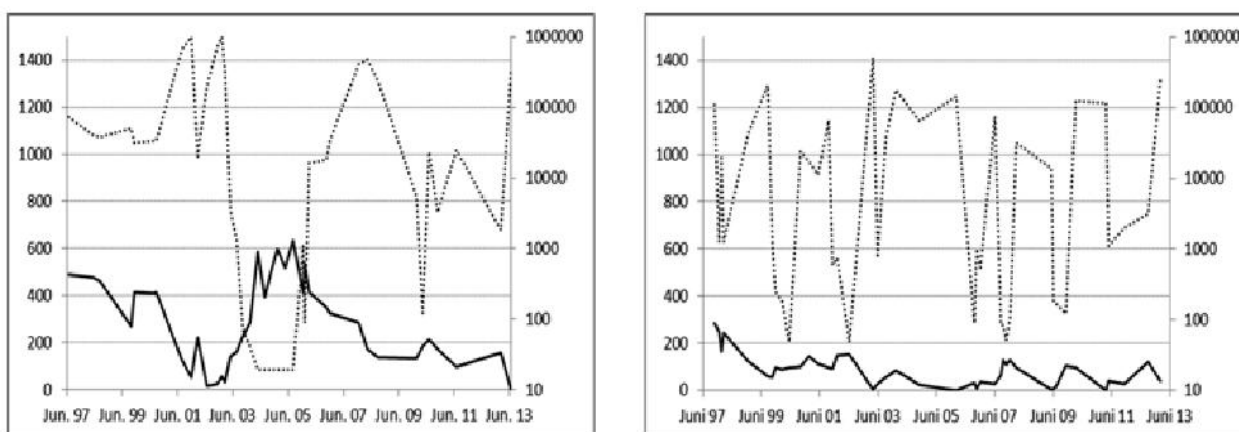


Рисунок 1: Динамика уровня клеток CD4 и вирусной нагрузки у двух пациентов, имеющих значительные проблемы приверженности лечению. Жирной линией показана динамика абсолютного количества клеток CD4/мкл (первичная система координат слева), пунктирной линией показана вирусная нагрузка в количестве копий РНК (вторичная система координат справа, данные представлены в логарифмической форме). Слева – последовательный прием АРТ начат только в 2003-2005 году, с этого момента непрерывное иммунологическое ухудшение. Справа – повторный краткосрочный прием АРТ, который привел к краткосрочному слабовыраженному подъему уровня CD4. В настоящее время оба пациента имеют многочисленные ВИЧ-ассоциированные проблемы, к сожалению, обнаружены мутации резистентности.

Плохая комплаентность означает не только вирусологическую неудачу. Она приводит к отрицательным иммунологическим последствиям (Mannheimer 2002), а вспомогательные маркеры указывают также на клинические последствия. У пациентов, не принявших более 10 % таблеток в испанском исследовании, наблюдалось повышение риска летального исхода почти в 4 раза (Garcia 2002). В других исследованиях у некомплаентных пациентов также было зарегистрировано повышение смертности и продолжительности пребывания в стационаре (Maher 1999, Paterson 2000, Wood 2004). Кроме того, нужно считаться с тем, что некомплаентность пациентов повышает риск передачи резистентных вирусов, поэтому пациентам должна разъясняться основная информация о развитии резистентности. Информирование продолжает играть важнейшую роль (Chung 2011)! Хорошо запоминается пациентом указание врача на то, что однократно сформированная резистентность уже не исчезает, и что в этом отношении ВИЧ-инфекция значительно отличается от других хронических заболеваний. Хорошо зарекомендовал себя пример таких заболеваний, как сахарный диабет или гипертензия: если при этих заболеваниях пропуск одной таблетки простителен, то при ВИЧ-инфекции все иначе. Гликемия или артериальное давление могут быть снижены до нормальных значений на следующий день, в отношении ВИЧ этого

гарантировать нельзя. Даже краткосрочные небрежности в приеме препаратов могут иметь необратимые последствия, а с появлением каждой новой мутации резистентности терапия усложняется.

Это указание должно время от времени повторяться и стать неотъемлемым компонентом рутинного лечебного процесса. Кроме того, были изучены различные стратегии поддержания комплаентности. Они варьируют от использования дополнительных медсестер и создания сообществ (обзор: Кенуа 2011) до регулярных звонков пациентам. Эффект подобных звонков в значительной мере различался, что, вероятно, зависит от ряда индивидуальных факторов (Collier 2005, Chung 2011, Pop-Eleches 2011).

Хорошо зарекомендовал себя метод сотрудничества с организациями типа СПИД-помощь, которые предлагают выдачу препаратов по времени. В качестве особенно положительного примера можно привести неустанную работу Мюнхенской «горячей линии»: <http://www.muenchner-aidshilfe.de/index.php?ord=beratung&dat=hiv>

## 12 способов улучшить комплаентность

- Каждому пациенту должен быть выдан план лечения (написанный разборчиво!), в конце беседы его необходимо еще раз пересмотреть. На плане должен быть написан телефон врача, по которому пациент сможет с ним связаться в случае возникновения вопросов.
- План лечения должен устраивать и врача, и пациента. Сомнения и скептические вопросы пациента необходимо обсудить сразу.
- Пациент должен чувствовать, что терапия выбрана не случайно, а составлена с учетом его индивидуальных потребностей.
- Начало новой терапии или коррекция старой терапии требуют времени для разъяснения, подобные беседы не должны проводиться в последние минуты перед уходом пациента – он должен получить ответы на все свои вопросы.
- Пациенту следует в общих чертах объяснять, почему важна комплаентность (и не только в моменты начала или коррекции терапии)! Повторные беседы о комплаентности должны стать частью рутинного лечебного процесса.
- Следует объяснить, с какими побочными эффектами может столкнуться пациент, и что он может предпринять в подобных случаях.
- Должна упоминаться или обсуждаться возможность обращения в группы поддержки или другие организации.
- Важно сказать пациенту, что он может и должен немедленно прийти к врачу, если возникнут какие-либо проблемы с АРТ – лучше вместе попытаться что-либо изменить, чем позволить пациенту решать эту проблему дома в одиночку.
- Пациент должен знать, что терапию ни в коем случае нельзя частично ослаблять («В прошлом месяце я перестал принимать большие таблетки»)
- Выдача рецептов должна регистрироваться. В случае ее нерегулярности необходимо открыто спросить об этом у пациента.
- Сразу после того, как будет зарегистрировано снижение вирусной нагрузки или увеличение количества клеток CD4, необходимо сообщить пациенту об успехе.
- Депрессия лечится!

### Если комплаентность остается низкой

У некоторых пациентов, несмотря на все попытки, не получается улучшить комплаентность. Лечащих врачей в подобных случаях просят не принимать низкую комплаентность на свой счет. Никого не должно оскорблять, что пациент не хочет пользоваться успехами медицины. Несмотря на то, что иногда очень сложно принять другие взгляды на жизнь, в том числе в вопросах болезни и лечения, врач должен проявлять толерантность и понимание. Настаивать на принципах традиционной медицины чаще всего не имеет смысла. Оказывать давление на

## 210 Антиретровирусная терапия (АРТ)

пациента – еще меньше смысла. Важно отметить, что пациент в таких случаях четко отстаивает свою точку зрения и хорошо ее обосновывает.

На вопрос о том, нужно ли назначать АРТ некомплаентным пациентам, не всегда легко ответить. С одной стороны, есть пациенты, которым будет полезна даже неэффективная терапия; с другой стороны, эти препараты имеют крайне высокую стоимость и не должны раздаваться пациентам необдуманно. При периодическом приеме может развиваться и резистентность вируса, которая в последующем передается другим лицам. Если низкая комплаентность выявляется уже при первой беседе с пациентом, врач должен вести себя сдержанно. Нужно быть начеку в отношении криминальных махинаций – от пациентов поступает множество сообщений о сделках с фармацевтами (паршивая овца найдется в любом стаде!), которые в обмен на рецепт выдавали пациентам другие препараты (в том числе метадон) или деньги. Выписка рецепта должна быть указана в документации. При наличии обоснованных сомнений в комплаентности и честности пациента можно назначить анализ на измерение плазменной концентрации препаратов (по возможности без предупреждения).

### **Секта дуесбергианцев**

Особым случаем является отказ пациента от АРТ из принципа. Часто эти пациенты «лечатся» у таких же врачей, направляющих пациентов по неверному пути и называющих себя «дуесбергианцами» (в честь американского вирусолога-диссидента Питера Дуесберга, который все еще отрицает связь между заражением ВИЧ и заболеванием СПИДом). Часто тяжело видеть таких пациентов, осознанно ведущих себя к смерти. Ниже приведен пример из реальной клинической практики:

40-летний пациент, давно знающий о наличии у себя ВИЧ-инфекции, никогда не получал АРТ и поступил в стационар с уровнем CD4 30 клеток/мкл и токсоплазмозом головного мозга, который разрешился через 4 недели экстренной терапии. Будучи полностью адекватным в психическом плане, пациент категорически отказался от начала настоятельно рекомендуемой АРТ, поскольку ранее семейный врач обоснованно отговорил его от этого («от AZT можно умереть, да и другие препараты не лучше»). Профилактическую терапию токсоплазмоза он также не мог продолжать, тем более что с первого дня пребывания в больнице он страдал от поноса (примечание: криптоспоридиоз?), проблем с кожей (себорейный дерматит, молочница?) и быстрой потери массы тела (МАС?). Он считал, что ему нужно просто немного отдохнуть.

В таких случаях, как этот, мы просим пациента подписать информированное согласие. Каждый пациент может и должен принимать решение самостоятельно (если он психически адекватен), однако он должен быть в достаточной мере информирован о том, что он делает. Важно сказать пациенту следующее: «Если вы передумаете (и это естественно, если не брать в расчет вышеуказанный саркастический пример, когда у пациента возник рецидив токсоплазмоза), приходите снова!» Наш опыт свидетельствует о том, что содержательная дискуссия с врачами-дуесбергианцами ни к чему не приводит. Картина мира этих сектантов чрезвычайно замкнута. Спор против подобных молитве «древнейших принципов» – это только пустая трата времени и сил.

К счастью, подобные случаи стали встречаться реже. Первоначально распространившиеся скептические взгляды на АРТ заметно уменьшились вследствие выдающихся успехов последних лет. И (слава Богу) о Петере Дуесберге стали меньше говорить, по крайней мере, о его взглядах на ВИЧ. В настоящее время количество последователей секты сокращается.

### **Резистентность**

До начала АРТ должен быть выполнен как минимум один генотипический анализ на резистентность. В Европе около 10-15 % пациентов имеют ранее существующие мутации резистентности, переданные им при заражении вирусом, хотя пациент еще не получал АРТ (см. главу, посвященную резистентности). Эта резистентность, естественно, должна

учитываться при выборе терапии. Наличие даже одной мутации, такой как, к примеру, K103N, уже могло бы серьезно пошатнуть схему терапии на основе ННИОТ, кроме того, существует опасность, что вскоре возникнут новые мутации. У лиц, давно страдающих ВИЧ-инфекций, но не получавших лечения, могут использоваться старые результаты анализа, поскольку некоторые мутации, снижающие способность к репликации (к примеру, M184V), могут исчезать с течением времени. В ходе повторного анализа они могли бы быть не выявлены, поэтому результат раннего анализа будет потенциально точнее. Если до настоящего времени анализ на наличие резистентности не проводился, следует мотивировать пациента на данное обследование.

### Сопутствующие заболевания

До начала терапии следует уточнить вопрос о наличии сопутствующих заболеваний (сбор анамнеза, обследование). Эта информация имеет большое значение для последующего выбора типа АРТ (Таблица 6.2).

Несколько примеров: пациенты с диареей не должны получать усиленные ИП. При заболеваниях почек следует соблюдать осторожность в назначении тенофовира, который входит в состав всех комбинаций фиксированных доз. Прием атазанавира также потенциально ассоциирован с нарушением функции почек (Mocroft 2010). При панкреатите или полинейропатии противопоказан DDI (в рамках первичной терапии он и без того редко применяется). Латентный сахарный диабет на фоне приема ИП может стать инсулин-потребным. Пациентам с клиническими проявлениями остеопороза следует избегать приема тенофовира.

Некоторые эксперты рекомендуют избегать назначения абакавира пациентам с инфарктом миокарда (Behrens 2010), однако новые данные по этому вопросу являются противоречивыми (см. раздел, посвященный Абакавиру). Также следует обращать внимание на наличие заболеваний печени, таких как хронический гепатит. Риск тяжелых проявлений гепатотоксичности теоретически повышается при приеме невирапина или ритонавира (Sulkowski 2000). Однако у наших ко-инфицированных пациентов мы этого не наблюдаем (Mauelshagen 2012).

При наличии HBV-коинфекции нужно назначать ЗТС или (еще лучше) тенофовир+FTC, активные в отношении HBV (Avihingsanon 2010). На фоне приема тенофовира возможен долгосрочный контроль HBV-инфекции в течение нескольких лет (de Vries-Sluijs 2010). Тем не менее, в схему АРТ нужно всегда включать два препарата, активных в отношении HBV, чтобы избежать развития резистентности HBV: так при гепатите В лучше не применять препараты Комбивир<sup>®</sup> или Кивекса<sup>®</sup> (в них содержится только относительно слабый ЗТС) до тех пор, пока в практику не будут внедрены дополнительные препараты для лечения HBV-инфекции. Наконец, следует учитывать потенциальное желание иметь детей, поэтому женщинам детородного возраста следует на всякий случай отказаться от эфавиренза.

Таблица 6.2: Сопутствующие заболевания, при которых следует соблюдать осторожность в отношении назначения определенных препаратов. Эти указания не следует воспринимать как абсолютные противопоказания, разумеется, они имеют значение не только для первичной терапии

Заболевание	Назначать с осторожностью
Гепатит В в фазе репликации	Невирапин, усиленные ИП (благоприятно: тенофовир+FTC!)
Гепатит С в фазе репликации	Невирапин, усиленные ИП
Активное потребление наркотиков, заместительная терапия	ННИОТ, ритонавир (благоприятно: ралтегравир)
Анемия	AZT, возможно также ЗТС
Артериальная гипертензия	Индинавир
Хроническая диарея, заболевания кишечника	Лопинавир, фосампренавир
Сахарный диабет	ИП

## 212 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Таблица 6.2: Сопутствующие заболевания, при которых следует соблюдать осторожность в отношении назначения определенных препаратов. Эти указания не следует воспринимать как абсолютные противопоказания, разумеется, они имеют значение не только для первичной терапии (продолжение)

<b>Заболевание</b>	<b>Назначать с осторожностью</b>
Инфаркт миокарда	ИП, абакавир, DDI, (благоприятно: невирапин)
Заболевания почек	Тенофовир, атазанавир, элвитегравир/кобицистат
Панкреатит	DDI
Полинейропатия	DDI
Психоз, другие заболевания ЦНС	Эфавиренз, возможно также рилпивирин
Остеопороз	Тенофовир

### **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и наркотиками**

Лекарственные взаимодействия играют важную роль в выборе схемы терапии. Следует различать взаимодействие антиретровирусных препаратов между собой и с препаратами для терапии сопутствующих заболеваний (см. главу *Лекарственные взаимодействия*). Часто о них известно мало. Насколько сильными могут быть эти взаимодействия, поясняют результаты исследования, в котором изучались взаимодействия АРП и липидоснижающих препаратов. У здоровых субъектов на фоне приема ритонавира или саквинавира наблюдалось повышение плазменной концентрации симвастатина на 3,059 % (Fichtenbaum 2002). Продолжает возрастать количество сообщений о тяжелых случаях рабдомиолиза при приеме различных статинов в сочетании с такими ИП, как атазанавир или лопинавир (обзор: Chauvin 2013), поэтому в целом настороженность в отношении усиленных ИП оправдана. Также описаны тяжелые побочные эффекты на фоне химиотерапии, прежде всего, с применением винка-алкалоидов. Они не должны комбинироваться с фармакоэтансерами, такими как ритонавир или кобицистат. Это же относится к некоторым ИП и препаратам для лечения гепатита, а также ПППД (к примеру, даклатасвир).

С АРП не следует комбинировать ряд различных лекарственных веществ, поскольку это может приводить к значительным взаимодействиям, выраженность которых может не поддаваться количественной оценке. Сюда относятся, в том числе, определенные контрацептивы. Даже те препараты, для которых, на первый взгляд, наличие проблем не предполагается, могут играть отрицательную роль: так при одновременном приеме капсул с чесночным маслом плазменная концентрация саквинавира снижается приблизительно в два раза (Piscitelli 2002). При одновременном применении стероидсодержащих противоастматических препаратов и ИП наблюдались случаи синдрома Кушинга (Saberli 2013), и даже такое внешне безвредное вещество, как витамин С, может в значительной мере снижать плазменную концентрацию индинавира (Slain 2005).

Также проблемой может быть прием маркумара; ритонавир значительно снижает его плазменную концентрацию (Libre 2002). К другим типичным «проблемным» медикаментам относятся средства против мигрени, прокинетики и седативные/снотворные препараты. На фоне одновременного приема эрготамина и ритонавира описаны случаи летальных исходов (Pardo 2003). Также опасность представляет одновременный прием АРП и ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил, варденафил, тадалафил), подробную информацию см. в главе *Сексуальная дисфункция при ВИЧ/СПИДе*.

Наркотики или алкоголь также могут взаимодействовать с антиретровирусными препаратами (обзор: Neuman 2006, Maas 2006). К примеру, при приеме невирапина и эфавиренза на фоне заместительной терапии метадонном может значительно повышаться потребность в метадононе. В меньшей мере это относится к ритонавиру и нелфинавиру. Данные по лопинавиру являются неоднородными, при его приеме может потребоваться коррекция дозы. Ралтегравир, напротив, по-видимому, не оказывает подобного эффекта (Anderson 2010).

Другие лекарственные взаимодействия приводят к еще более опасным последствиям. Так были опубликованы данные о нескольких случаях смерти на фоне одновременного приема

ритонавира и амфетамина или MDMA/экстази, а также популярного наркотика «свободного времени» гамма-гидроксibuтирата (Самсонит® или «жидкий экстази») (Henry 1998, Harrington 1999, Hales 2000). В частности, ритонавир ингибирует метаболизм амфетамина (или MDMA/экстази), кетаминов и ЛСД (обзор: Antoniou 2002). Таким образом, до начала терапии врач и пациент должны провести открытую беседу о наркотиках. В то же время марихуана и гашиш (THC), вероятно, обладают крайне низким потенциалом лекарственных взаимодействий (Kosel 2002). Очевидно, что амфетамины особенно вредны для ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе ввиду их нейротоксичности (Chana 2006). На данном этапе выбрать какой-либо конкретный препарат нельзя. Многие из них упомянуты в разделах, посвященных отдельным лекарственным средствам, и главе «Лекарственные взаимодействия». Тем не менее, рекомендуется всегда руководствоваться специальной информацией. Начало АРТ – это хороший повод поразмышлять над терапией сопутствующих заболеваний.

### **Добавочная токсичность**

При выборе схемы терапии также должна приниматься во внимание добавочная токсичность. При потребности в применении миелотоксичных препаратов (валганцикловир или ко-тримоксазол) необходимо соблюдать осторожность в назначении AZT. При применении интерферонов и рибавирина в рамках лечения гепатита С обязательно следует избегать приема DDI, а по возможности также AZT и D4T. В основном, эти нуклеозидные аналоги больше не должны применяться из-за их потенциальной токсичности. При приеме потенциально нефротоксичных препаратов следует, прежде всего, соблюдать осторожность в отношении тенофовира. Кобицистат и долутегравир, не являясь нефротоксичными сами по себе, могут вызывать ингибирование канальцевой секреции креатинина с ложным снижением СКФ, это может затруднять мониторинг ранее существующих заболеваний почек.

Наконец, при потребности в противoinфекционной профилактике ко-тримоксазолом или другими сульфаниламидами является неблагоприятным применение потенциально аллергенных средств в рамках первичной АРТ. К ним относятся все ННИОТ, абакавир, а также дарунавир и фосампренавир. От этих АРП лучше отказаться в пользу «спокойной» профилактики, в конце концов, есть выбор других препаратов. В противном случае может быть тяжело безошибочно идентифицировать, на какой именно лекарственный препарат возникла сыпь.

В целом токсичность новых антиретровирусных препаратов, в сравнении с предшествующими, значительно снижена. Частота отмены препаратов вследствие нежелательных явлений также значительно снизилась (см. главу, посвященную побочным эффектам).

### **Литература, касающаяся приверженности лечению и практических аспектов первичной терапии**

- Anderson MS, Mabalot Luk JA, Hanley WD, et al. Effect of Raltegravir on the Pharmacokinetics of Methadone. *J Clin Pharmacol* 2010, 50:1461-6.
- Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002, 36:1598-613.
- Avihingsanon A, Lewin SR, Kerr S, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine compared with emtricitabine alone in antiretroviral-naïve HIV-HBV coinfection in Thailand. *Antivir Ther* 2010, 15:917-22.
- Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23:9-14.
- Berg KM, Litwin A, Li X, Heo M, Arnsten JH. Drug Alcohol Depend 2011, 113:192-9. Directly observed antiretroviral therapy improves adherence and viral load in drug users attending methadone maintenance clinics: a randomized controlled trial.
- Berg KM, Litwin AH, Li X, Heo M, Arnsten JH. Lack of sustained improvement in adherence or viral load following a directly observed antiretroviral therapy intervention. *Clin Infect Dis* 2011, 53:936-43.
- Chana G, Everall IP, Crews L, et al. Cognitive deficits and degeneration of interneurons in HIV+ methampheta- mine users. *Neurology* 2006;67:1486-9.
- Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet AM. Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2013 May 24.

## 214 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Chung MH, Richardson BA, Tapia K, et al. A randomized controlled trial comparing the effects of counseling and alarm device on HAART adherence and virologic outcomes. *PLoS Med* 2011, 8:e1000422.
- 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.
- de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010, 139:1934-41.
- 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 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.
- 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.
- 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.
- Gross R, Tierney C, Andrade A, et al. Modified directly observed antiretroviral therapy compared with self-administered therapy in treatment-naïve HIV-1-infected patients: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009, 169:1224-32.
- Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* 2000, 5:19.
- 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.
- Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998, 352:1751-2.
- Kenya S, Chida N, Symes S, Shor-Posner G. Can community health workers improve adherence to highly active antiretroviral therapy in the USA? A review of the literature. *HIV Med* 2011, 12:525-34.
- Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* 2002, 16:543-50.
- Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Ann Intern Med* 1998, 129:573-8.
- Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002, 36:621-3.
- 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;2:533-43.
- 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.
- 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.
- Mauelshagen A, Horst HAH, Stellbrink HJS, Hoffmann C. Long-term safety and tolerability of nevirapine and efavirenz-containing regimens in HIV/HCV-coinfecting patients. *Journal of the International AIDS Society* 2012, 15(Suppl 4):18416
- 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.
- Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010, 24:1667-78.
- 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.
- Nachege JB, Chaisson RE, Goliath R, et al. Randomized controlled trial of trained patient-nominated treatment supporters providing partial directly observed antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:1273-80.
- Nahvi S, Litwin AH, Heo M, Berg KM, Li X, Arnsten JH. Directly observed antiretroviral therapy eliminates adverse effects of active drug use on adherence. *Drug Alcohol Depend*. 2012, 120:174-80.
- Nelson M, Girard PM, Demasi R, et al. Suboptimal adherence to darunavir/ritonavir has minimal effect on efficacy compared with lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-infected patients: 96 week ARTEMIS data. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:1505-9.
- 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.
- Pardo REY C, Yebra M, Borralló M, et al. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e72-3.
- 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.
- 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.
- Pop-Eleches C, Thirumurthy H, Habyarimana JP, et al. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS* 2011, 25:825-34.
- Saber P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med* 2013, 14:519-29.
- Schwarze S. Getretener Quark wird breit, nicht stark: Was man von den „AIDS-Skeptikern“ wirklich lernen kann. 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.



- 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-Rohrberg 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.
- 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.
- Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185 Suppl 2: S143-51. 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.

## Вторая часть: Какие группы препаратов применять?

При выборе соответствующей первичной терапии нужно учитывать практические аспекты. Рекомендованная в настоящее время первичная терапия содержит два НИОТ + один ИП, или один ННИОТ, или один ингибитор интегразы. Третий или четвертый НИОТ (трехкомпонентная и четырехкомпонентная нуклеозидная терапия) больше не назначаются, эта стратегия обсуждается лишь в отдельных регионах.

Все остальные комбинации в настоящее время (июнь 2014) не разрешены к применению вне рамок клинических исследований или не зарегистрированы. Нуклеозид-сберегающая или двухкомпонентная терапия может быть еще не рекомендована для применения в рамках рутинной клинической практики, перечисленные ниже комбинации являются экспериментальными. Преимущества и проблемы, связанные с применением классических комбинаций, см. в Таблице 6.3.

Информация о крупных клинических исследованиях, в которых эти стратегии или классы АРТ напрямую сравнивались между собой, представлена в Таблице 6.4.

Бросается в глаза то, что различные препараты применяются с различной частотой. В качестве препарата группы ННИОТ практически всегда применяется эфавиренз, ведущий препарат последних лет. Для невирапина и особенно для рилпивирина набор данных в этом отношении значительно меньше. Из ИП применяются преимущественно атазанавир/г и дарунавир/г. Исследования по сравнению различных классов лекарственных препаратов с лопинавиром/г группы ИП, которые проводятся преимущественно в бедных регионах, также частично представлены в таблице.

Более ранние базовые исследования, такие как исследование Atlantic (van Leeuwen 2003), актуальность которых ограничена ввиду применения устаревших комбинаций препаратов, больше не упоминаются.

Таблица 6.3: Преимущества и недостатки выбора определенных классов лекарственных средств

2 НИОТ + ИП/г	2 НИОТ + ННИОТ	2 НИОТ + ингибитор интегразы
↑ обширные данные в отношении клинических конечных точек, в том числе у пациентов с выраженной иммуносупрессией	↑ подавление репликации вируса равноценно наблюдаемому при приеме ИП и даже выше	↑ крайне высокая эффективность, отличная переносимость
↑ хорошие долгосрочные результаты	↑ небольшое количество принимаемых таблеток. Возможен прием один раз в сутки	↑ менее выраженные лекарственные взаимодействия
↑ высокий генетический барьер к развитию резистентности	↑ остаются открытыми возможности для назначения ИП	↑ сохраняются возможности для назначения других препаратов
↓ увеличение количества принимаемых таблеток, достаточно строгие предписания по отпуску препаратов, прием 1 раз в сутки чаще всего не разрешен	↓ клинический эффект не доказан однозначно (только исследования по вспомогательным маркерам)	↓ Отсутствие 5-летних данных
↓ часто возникают лекарственные взаимодействия	↓ мало данных по применению при выраженной иммуносупрессии	↓ прием один раз в сутки (в сочетании с ралтегравиром) не возможен
↓ перекрестная резистентность с некоторыми ИП, дальнейшие возможности назначения лекарственных препаратов ограничены	↓ очень быстро развивается полная перекрестная резистентность, низкий барьер к развитию резистентности	↓ отсутствие данных в отношении клинических конечных точек, отсутствие долгосрочных данных
↓ долгосрочная токсичность и дислипидемия характерны для большинства ИП	↓ на начальных этапах необходим тщательный мониторинг (прежде всего, при приеме NVP), часто возникают аллергические реакции	↓ иногда относительно низкий барьер к развитию резистентности

Таблица 6.4: Рандомизированные исследования по сравнению различных классов лекарственных средств у наивных пациентов

Исследование	3-ий препарат (n)	Существенные результаты, касающиеся вирусологической неудачи (ВН) и нежелательных явлений (НЯ)
<b>Крупные исследования с достаточной статистической мощностью</b>		
<b>ННИОТ в сравнении с ИП</b>		
ACTG 5142 (Riddler 2008)	EFV в сравнении с LPV/r (250 + 253)	Частота ВН ниже на фоне приема EFV, частота тяжелых НЯ сравнима (но на фоне приема EFV регистрируется больше случаев липоатрофии)
ACTG 5202 (Daar 2011)	EFV в сравнении с ATV/r (929 + 928)	Частота ВН сравнима, частота тяжелых НЯ на фоне приема EFV выше (в комбинации с ABC+3ТС), однако это сопровождается улучшением липидного профиля
ARTEN (Soriano 2011)	NVP в сравнении с ATV/r (376 + 193)	Частота ВН сравнима, частота тяжелых НЯ и резистентности на фоне приема NVP выше, однако это сопровождается улучшением липидного профиля
<b>ННИОТ в сравнении с ИИ</b>		
STARTMRK (Rockstroh 2011)	EFV в сравнении с RAL (282 + 281)	Частота ВН сравнима, в целом на фоне приема EFV частота НЯ выше
GS 236-102 (Wohl 2014)	EFV в сравнении с ELV/c (352 + 348)	Частота ВН и переносимость сравнимы (на фоне приема EFV регистрируется больше поражений ЦНС, меньше случаев тошноты)
SINGLE (Walmsley 2013)	EFV в сравнении с DTG (419 + 411)	На фоне приема DTG регистрируется меньше ВН, на фоне приема EFV – больше НЯ и случаев отмены терапии
<b>ИИ в сравнении с ИП</b>		
GS 236-103 (Clumeck 2014)	ELV/c в сравнении с ATV/r (353 + 355)	Частота ВН и переносимость сравнимы
FLAMINGO (Clotet 2014)	DTG в сравнении с DRV/r (217 + 200)	На фоне приема DRV/r частота ВН ниже (отсутствует резистентность!), переносимость несколько ниже
ACTG 5257 (Landovitz 2014)	RAL в сравнении с ATV/DRV/r (603 + 1206)	Частота ВН сравнима, переносимость RAL выше, чем переносимость обоих ИП
<b>Небольшие исследования, исследования, проведенные в бедных странах или отдельные подгруппы</b>		
ALTAIR (Puls 2010)	EFV в сравнении с ATV/r (114 + 105)	Частота ВН и НЯ сравнима (на фоне приема EFV несколько менее выражено увеличение количества подкожного жира)
KISS (Maggiolo 2009)	EFV в сравнении с ATV/r (124 + 62)	Частота ВН и НЯ сравнима
PHIDISA II (2010)	EFV в сравнении с LPV/r (888 + 883)	Частота ВН сравнима, показатели клинических конечных точек – аналогично (Южная Африка, < 200 клеток CD4/СПИД)
Sierra-Madero (2010)	EFV в сравнении с LPV/r (95 + 94)	Частота ВН на фоне приема EFV ниже, липидный профиль – лучше (Мексика, < 200 клеток CD4)

## 218 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Таблица 6.4: Рандомизированные исследования по сравнению различных классов лекарственных средств у наивных пациентов (продолжение)

<b>Небольшие исследования, исследования, проведенные в бедных странах или отдельные подгруппы</b>		
NEWART (De Jesus 2010)	NVP в сравнении с ATV/r (75 + 77)	Частота ВН сравнима, липидный профиль лучше на фоне приема NVP
OCTANE II (Lockman 2012)	NVP в сравнении с LPV/r (249 + 251)	Частота ВН сравнима, на фоне приема NVP регистрировалось больше тяжелых НЯ (африканские женщины, < 200 клеток CD4)
Lubumbashi (Clumeck 2012)	NVP в сравнении с LPV/r (425)	Частота ВН на фоне приема NVP была выше, показатели клинических конечных точек – сравнимы (Конго)

Примечания: применялись различные базовые комбинации на основе НИОТ (иногда рандомизированно), иногда в исследовании существовали другие группы. ВН = вирусологическая неудача, НЯ = нежелательные явления. Результаты исследования MERIT не представлены. Маравирик не зарегистрирован как препарат для первичной терапии.

В большинстве исследований по сравнительной оценке различных классов лекарственных препаратов противовирусная мощность была в некоторой мере сравнима в отношении частоты снижения вирусной нагрузки ниже порога количественного определения. Даже если регистрировались некоторые различия, прежде всего, в отношении переносимости, полученные к настоящему моменту результаты недостаточны для того, чтобы ухудшить мнение о каком-либо из трех классов лекарственных препаратов.

### **ННИОТ в сравнении с ИП/s**

Тем не менее, в исследовании ACTG 5142 после 96 недель лечения было установлено превосходство эфавиренза над лопинавиром/r (более 12 % имели вирусную нагрузку менее 50 копий/мл). На фоне неудачи АРТ резистентность регистрировалась чаще, чем в группе LPV/r, кроме того, при приеме LPV/r в большей степени возрастало количество клеток CD4. Так в исследовании ACTG 5142 было установлено, что ННИОТ потенциально несколько более эффективны, чем усиленные ИП, поскольку они несколько лучше переносятся. Однако на фоне приема ННИОТ резистентность развивается быстрее и чаще, чем на фоне приема ИП, что, вероятно, обусловлено низким барьером к развитию резистентности. Этот феномен наблюдался и в других исследованиях, таких как FIRST, ARTEN и ACTG 5202 (Gardner 2008, Soriano 2011).

Это наблюдение было подтверждено в ходе систематического анализа результатов 20 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 7940 пациентов (Таблица 6.5). Все пациенты получали либо один ННИОТ, либо один усиленный ИП, кроме того, все пациенты получали ЗТС или FTC. Вирусологические неудачи регистрировались с одинаковой частотой: 4,9 % в группе ННИОТ, 5,3 % в группе ИП (p=0,50). Тем не менее, у пациентов с вирусологической неудачей были выявлены существенные различия в отношении генотипической резистентности. Мутации обнаруживались значительно чаще на фоне приема ННИОТ. Это было верно как для ключевых мутаций резистентности к НИОТ, таких как M184 и K65R, так и для мутаций резистентности к ННИОТ и ИП.

Таблица 6.5: Резистентность на фоне неудачи первичной терапии, содержащей ННИОТ или ИП, процентные доли (Gupta 2008)

	<b>ННИОТ</b>	<b>ИП</b>	<b>P</b>
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 3-ему препарату (ННИОТ или ИП)	53,0 (46-60)	0,9 (0-6,2)	< 0,001

## **ИИ в сравнении с ННИОТ или ИП**

В крупных рандомизированных исследованиях STRTMRK, GS102 и SINGLE три различных ингибитора интегразы (ралтегравир, элвитегравир/с и долутегравир) сравнивались с препаратом для стандартной терапии эфавирензом (Rockstroh 2011, Wohl 2014, Walmsley 2013). Все три ингибитора интегразы имели более высокую переносимость, эфавиренз уступал им, прежде всего, на основании более высокой частоты отмены препарата вследствие нежелательных эффектов со стороны ЦНС, в случае с долутегравиром в исследовании SINGLE наблюдаемое превосходство было четко выраженным.

В исследованиях FLAMINGO, GS103 и ACTG 5257 ингибиторы интегразы сравнивались с усиленными ИП, такими как атазанавир/г и дарунавир/г (Clotet 2014, Clumeck 2014, Landovitz (2014)). При этом долутегравир и ралтегравир характеризовались превосходством, прежде всего, в отношении переносимости, что также отражалось на общем ответе на лечение.

Тем не менее, в этих исследованиях следует обратить внимание на то, что переносимость зависит от соответствующих условий проведения исследования – так во многих исследованиях последнего времени бросается в глаза повышение частоты отмены эфавиренза вследствие нежелательных явлений со стороны ЦНС – в исследовании SINGLE данный показатель составил 10 %! Вероятно, при увеличении выбора «граница толерантности» для пациентов и врачей снижается, поэтому, по понятным причинам, отмена плохо переносимой терапии происходит в более ранние сроки, чем раньше.

Как выглядят результаты данного исследования в отношении основных конечных точек при вирусологической неудаче с развитием резистентности? Результаты применения таких ингибиторов интегразы, как ралтегравир и элвитегравир, указывают на то, что при первичной терапии имеется тенденция к снижению резистентности (1-2 %), по сравнению с применением ННИОТ (согласно результатам исследования она составляет 1-9 %). Тем не менее, в сравнении с ИП частота развития резистентности несколько выше. К примеру, один из случаев был зарегистрирован в трехгрупповом исследовании ACTG 5257 (или ARDENT). Ралтегравир превосходил дарунавир/г и атазанавир/г (оба ИП), прежде всего, в отношении переносимости (Landovitz 2014), однако на фоне приема ралтегравира наблюдалось несколько больше случаев развития резистентности (18/603 = 3 %).

Для нового ингибитора интегразы долутегравира, напротив, до сих пор не было выявлено случаев развития резистентности, вероятно, его барьер к развитию резистентности такой же высокий, как и у ИП. В исследовании FLAMINGO не было обнаружено ни одной мутации резистентности у пациентов с неудачей в лечении ни на фоне приема долутегравира, ни на фоне приема дарунавира/г. Для терапии ВИЧ-инфекции – это абсолютное новшество (Clotet 2014). Таким образом, каждая стратегия по-прежнему имеет свои «за» и «против» – соревнование за лучшую схему первичной терапии продолжается.

При этом следует предостеречь от так называемого «прямого перекрестного сравнения результатов» различных исследований. Лечащие врачи могут охотно использовать этот метод в качестве маркетинговой стратегии, чтобы продемонстрировать особую эффективность определенного типа АРТ («мы единственные достигли более чем 90%-ной частоты ответа на лечение в нашем исследовании»). В ходе систематического анализа результатов 10 крупных рандомизированных исследований, в которых принял участие 2341 наивный пациент, было установлено, что на фоне терапии AZT+3ТС+эфавиренз частота успеха в лечении (снижение вирусной нагрузки менее 50 копий/мл после 48 недель лечения, согласно данным ПТТ-анализа) составила от 37 до 77 % (заметьте, как варьирует частота ответа на одну и ту же комбинацию у наивных пациентов). Также в значительной мере различалась частота нежелательных явлений.

Подобные различия, вероятно, обусловлены использованием гетерогенных популяций пациентов и дизайнов исследований (различные определения неудачи в лечении), а также различиями приверженности лечению (Hoffmann 2007). Дополнительными факторами, которые могут играть роль, являются опыт лечащего врача и переносимость терапии.

## 220 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Далее будут подробно обсуждаться различные стратегии первичной терапии. К ним относятся:

- 2 НИОТ + один ННИОТ
- 2 НИОТ + один ингибитор протеазы
- 2 НИОТ + один ингибитор интегразы
- Экспериментальные комбинации («нуклеозид-сберегающая терапия», а также методы интенсивного лечения)
- 3-4 НИОТ («трехкомпонентная нуклеозидная терапия», «четерехкомпонентная нуклеозидная терапия»)
- Проблематичные варианты первичной терапии, которых следует избегать

## 1. 2 НИОТ + один ННИОТ

ННИОТ-содержащие режимы по своей противовирусной активности как минимум аналогичны комбинациям на основе ИП. Во многих рандомизированных исследованиях ННИОТ показали хороший результат: так схемы терапии на основе эфавиренза характеризовались превосходством над схемами терапии, содержащими усиленные ИП, такими как индинавир или нелфинавир (Staszewski 1999, Robbins 2003), и были как минимум аналогичны схемам терапии на основе лопинавира/г (Riddler 2008) или атазанавира/г (Daar 2011). Схемы терапии на основе эфавиренза характеризовались неполным превосходством над схемами терапии, содержащими ингибиторы интегразы, прежде всего, над долутегравиром (Rockstroh 2011, Walmsley 2013, Wohl 2014). Схемы терапии на основе невирапина были абсолютно равноценны схемам терапии на основе атазанавира/г или лопинавира/г (Soriano 2011, Lockman 2012). Однако данные варианты терапии не изучались в сравнении с ингибиторами интегразы, данных так же мало, как для режимов терапии на основе рилпивирина.

Преимуществами ННИОТ-содержащих режимов терапии являются небольшое количество принимаемых таблеток и хорошая долгосрочная переносимость. Тем не менее, в отличие от ИП, отсутствуют исследования по оценке клинических конечных точек. Отрицательной особенностью ННИОТ является быстрое развитие резистентности, что теоретически могло бы считаться недостатком для пациентов с высокой вирусемией – тем не менее, это до сих пор не доказано в клинических исследованиях. Однако резистентность при вирусологической неудаче на фоне приема ННИОТ встречалась в целом чаще, чем на фоне приема ИП (Gupta 2008, см. выше).

При приеме любых ННИОТ нередко могут наблюдаться аллергические реакции, но на фоне приема невирапина они, вероятно, возникают чаще, чем на фоне приема эфавиренза или рилпивирина. Поэтому доза невирапина должна титроваться, кроме того, данный препарат следует применять с осторожностью у иммунокомпетентных пациентов с высоким уровнем клеток CD4. Что касается приема эфавиренза, следует упомянуть нарушения со стороны ЦНС и тератогенный эффект. В исследовании 2NN между эфавирензом и невирапином в комбинации с D4T+3TC отсутствовали значимые различия в отношении эффективности (van Leth 2004). По-видимому, при высокой вирусной нагрузке рилпивирин действует несколько слабее.

**TDF+FTC плюс эфавиренз:** это одна из часто используемых комбинаций, в том числе представленная в форме комбинированного таблетированного препарата Атрипла®. В течение многих лет она была стандартом терапии и применялась в многочисленных рандомизированных исследованиях в качестве терапии контрольной группы, вследствие чего она характеризуется несколько большим количеством данных. В течение последних лет данную комбинацию стали применять меньше, поскольку возрастает количество случаев прекращения терапии вследствие типичных для эфавиренза нежелательных явлений со стороны ЦНС. Ранее допустимые проблемы, такие как нарушение сна и головокружение, уже не воспринимаются так, как раньше. Это привело к тому, что изначально очень хорошие результаты (в сравнении с рилпивиринем и ИП) перестали считаться таковыми (в сравнении с ингибиторами интегразы, см. выше). Несмотря на аналогичную биоэквивалентность, зарегистрированные показания для применения препарата Атрипла® ограничены пациентами «с вирусной нагрузкой... < 50 копий/мл... на протяжении более чем трех месяцев». Кроме того, «следует знать о том, что обязательным критерием является отсутствие в вирусном штамме мутаций, которыми обусловлена значительная резистентность к трем компонентам препарата Атрипла®». Ввиду потенциальной регрессии нужно обращать внимание на несколько преувеличенные ограничения по назначению препарата, тем более что прием TDF+FTC (Трувада®) и эфавиренза (Сустива®) означает увеличение количества таблеток, принятых в течение дня, лишь на одну. Кроме того, в ближайшее время следует рассматривать возможность применения генерических препаратов

## 222 Антиретровирусная терапия (АРТ)

эфаविренза, поскольку истекает срок действия патента. В качестве альтернативы FTC можно также использовать ЗТС, который также существует в генерической форме. В двойном слепом рандомизированном исследовании 903 эта комбинация характеризовалась менее выраженной токсичностью, чем D4Т+ЗТС + эфаविренз (Gallant 2004). Тем не менее, она применяется крайне редко, поскольку отсутствуют комбинированные препараты, содержащие TDF+ЗТС.

**TDF+FTC плюс невирапин:** Все еще используется часто, однако данных значительно меньше, чем по эфавирензу. В небольших исследованиях наблюдался повышенный риск неудачи в лечении и развития резистентности, особенно при высокой вирусной нагрузке (Lapadula 2008, Rey 2009). В крупном исследовании ARTEN на фоне приема комбинации TDF+FTC+невирапин наблюдалось повышение риска развития резистентности, однако эффективность при этом была сравнима с наблюдаемой на фоне приема комбинации TDF+FTC+атазанавир/г (Soriano 2011). У африканских женщин она была практически такой же, как у схемы терапии на основе лопинавира/г, однако для последней было характерно некоторое повышение частоты случаев отмены вследствие нежелательных явлений. Невирапин, прием которого в течение первых недель характеризуется определенным риском тяжелых аллергических реакций и проявлений гепатотоксичности, обеспечивает, в частности, улучшение липидного профиля (Podzamczek 2012) и отличную долгосрочную переносимость. С 2011 года существуют таблетки невирапина замедленного высвобождения, которые можно принимать один раз в сутки. Для старой таблетированной формы, представляющей собой таблетки по 200 мг, предназначенные для приема 2 раза в сутки, доступны генерические аналоги, стоимость которых значительно ниже.

**TDF+FTC плюс рилпивирин:** С момента регистрации комбинированного таблетированного препарата Эвиплера® в ноябре 2011 года возможности терапии расширились. В двойном слепом рандомизированном исследовании (ECHO) эта комбинация была практически так же эффективна, как TDF+FTC+эфавиренз, но ее применение сопровождалось некоторым улучшением переносимости в плане улучшения липидного профиля и снижения количества нежелательных явлений со стороны ЦНС (Molina 2011, Cohen 2011). В исследовании STaR препарат Эвиплера® с вирусологической точки зрения был эквивалентен конкурентному препарату Атрипла® но характеризовался более высокой переносимостью: через 48 недель лечения частота прекращения терапии составила 2,5 % и 8,7 % соответственно (Cohen 2014). Липидный профиль при этом был лучше, чем наблюдавшийся на фоне приема эфавиренза (Tebas 2014). Тем не менее, случаи развития резистентности или вирусологических неудач на фоне резистентности регистрировались несколько чаще, особенно у пациентов с высокой вирусемией. В связи с этим официальное применение препарата Эвиплера® ограничено наивными пациентами с вирусной нагрузкой менее 100 000 копий/мл. Принимать препарат рекомендуется одновременно с приемом пищи, чтобы обеспечить достаточную резорбцию. Это может представлять собой проблему для отдельных пациентов.

**ABC+ЗТС плюс эфавиренз:** После внедрения в практику HLA-типирования, которое может достоверно позволить избежать РГЧ на фоне абакавира, эта комбинация рассматривается в качестве альтернативы первичной терапии. Комбинация ABC+ЗТС+эфавиренз успешно изучалась во многих крупных рандомизированных исследованиях, таких как CNA30024 (DeJesus 2004), ZODIAC (Moyle 2005) и ABCDE (Podzamczek 2006). Тем не менее, в новых исследованиях, таких как ACTG 5202 и ASSERT, зарегистрировано некоторое снижение эффективности, по сравнению с контрольной схемой терапии (Post 2010, Daar 2011). В исследовании ASSERT наблюдалось меньше нежелательных явлений со стороны почек и костной ткани, чем на фоне применения комбинации TDF+FTC (Post 2010, Stellbrink 2010). Для комбинации ABC+ЗТС в сочетании с невирапином или рибавирином данные практически отсутствуют.



**AZT+3ТС плюс эфавиренз или невирапин:** В течение длительного времени эта схема терапии относится к наиболее часто используемым, к настоящему времени она изучалась в ряде исследований (006, Combine, ACTG 384, 5095, 934). Следует обратить внимание на нежелательные явления, многие из которых обусловлены приемом AZT. В исследовании 934 иногда регистрировались серьезные анемии и нарушения со стороны ЖКТ, при этом эффективность AZT+3ТС была ниже, чем TDF+FTC (Arribas 2008). При переключении на TDF+FTC наблюдалось значительное снижение частоты липидных нарушений и липоатрофий (Fisher 2010). Дополнительный аргумент, свидетельствующий против данной комбинации, заключается в том, что AZT необходимо принимать 2 раза в сутки – прием 1 раз в сутки недопустим. Применение данной схемы в рамках первичной терапии рекомендовано только в тех случаях, когда имеются существенные основания для отказа от тенофовира или абакавира. В настоящее время для AZT+3ТС, как и для невирапина (старые галеновые препараты), существуют генерические аналоги, имеющие более низкую стоимость.

## 2. 2 НИОТ + один ингибитор протеазы

Это единственная трехкомпонентная комбинация, эффект которой в отношении клинических конечных точек доказан в рандомизированных исследованиях (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Ввиду высокого барьера к развитию резистентности и надежности усиленных ИП многие эксперты сегодня склоняются к применению данной комбинации в рамках первичной терапии, особенно у пациентов с высокой вирусемией и СПИДом. Применяется три основных препарата группы ИП: дарунавир/г, лопинавир/г и атазанавир/г. Лопинавир имеет форму, усиленную ритонавиром, дарунавир и атазанавир могут быть усилены кобицистатом: в таких случаях вместо 100 мг ритонавира препарат содержит 150 мг кобицистата. Саквинавир и фосампренавир уже практически не играют роли, нелфинавир и ампренавир в настоящее время отозваны с рынка. Типранавир выполняет свою функцию только в рамках резервной терапии.

Таблица 6.6: Аспекты, которые могут играть роль в выборе ИП

	DRV/r/c	LPV/r	ATV/r/c	(SQV/r)	(FPV/r)
Количество таблеток/сутки	3	4	2	6	4
Возможен ли прием 1 раз/сутки?	да	да	да	нет	нет (да - США)
Прием во время еды?	Все равно	Все равно	да	да	Все равно
Основные побочные эффекты	Диарея (легкой степени)	Диарея	Гипербилирубинемия, желтуха	Диарея (легкой степени)	Диарея
Основное исследование	ARTEMIS	Diverse	CASTLE	GEMINI	KLEAN

На фоне приема усиленных ИП резистентность встречается значительно реже, чем на фоне приема НИОТ, резистентность к ИП является наиболее низкой, по сравнению с ранее регистрируемыми данными (Gupta 2008). Недостатком ИП-содержащей схемы первичной терапии является некоторое увеличение количества принимаемых таблеток и повышение частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ – и то, и другое снижает комплаентность. Выбор определенного типа ИП характеризуется лишь небольшими особенностями (см. также Таблицу 6.6). Наиболее часто применяются следующие комбинации:

**TDF+FTC плюс дарунавир/г:** С февраля 2009 года данная комбинация официально зарегистрирована и указана как рекомендованная для применения в рамках первичной терапии в большинстве руководств. В исследовании ARTEMIS данная комбинация была как минимум так же эффективна, как TDF+FTC+лопинавир/г. Преимущества в отношении переносимости (менее выраженная диарея, менее выраженные изменения липидного профиля) были зафиксированы уже после 192 недель лечения (Ortiz 2008, Orkin 2013). В

## 224 Антиретровирусная терапия (АРТ)

небольшом исследовании метаболический профиль был сравним с наблюдаемым у атазанавира (Aberg 2013). Барьер к развитию резистентности крайне высок, развитие резистентности на фоне первичной терапии является в высшей степени маловероятным. Препарат хорошо переносится, чаще всего регистрируются жалобы со стороны ЖКТ. Прием дарунавира в исследованиях FLAMINGO и ACTG 5257 (в комбинации с TDF+FTC или ABC+3TC) сопровождался некоторым ухудшением результатов, по сравнению с приемом ингибиторов интегразы, таких как долутегравир или ралтегравир (Clotet 2014, Landovitz 2014). С 2014 года дарунавир также может применяться в усиленном виде: в комбинации с фармакоэнтхансером кобицистатом; данная лекарственная форма появилась в конце года. Биоэквивалентность обеих лекарственных форм уже была подтверждена (Kakuda 2014).

**TDF+FTC плюс атазанавир/г:** В исследовании CASTLE была установлена эквивалентность атазанавира/г и лопинавира/г в вирусологическом отношении. Применение указанной комбинации сопровождалось благоприятными изменениями липидного профиля при сходной переносимости (Molina 2010). Несмотря на то, что в рандомизированных исследованиях не было выявлено различий между усиленным и неусиленным атазанавиром (Malan 2008, Squires 2009), рекомендуется применять ритонавир с целью усиления. Существенными аргументами для применения данной комбинации является уменьшение количества принимаемых таблеток и благоприятный липидный профиль в сравнении с лопинавиром (в этом отношении отсутствуют отличия от дарунавира) (Aberg 2013). Основным недостатком является гипербилирубинемия, которая нередко является безвредной, однако при этом манифестирует желтуха. В исследовании ACTG 5257 8% пациентов прекратили прием атазанавира/г (в комбинации с TDF+FTC или ABC+3TC) по причине желтухи (Landovitz 2014). С целью усиления атазанавира также можно применять кобицистат, эффективность и переносимость которого сравнима с аналогичными характеристиками ритонавира (Gallant 2013). Подобная лекарственная форма разрабатывается для дарунавира.

**TDF+FTC или ABC+3TC плюс лопинавир/г:** Во многих руководствах данную комбинацию продолжают относить к предпочтительным, поскольку она характеризуется достаточно обширным набором данных. Тем не менее, после получения результатов исследований CASTLE, ARTEMIS и ACTG 5142 (см. выше) в США ее статус (DHSS) был понижен до «альтернативной комбинации». Применение в качестве базовой комбинации TDF+FTC характеризуется большим количеством данных, однако в исследовании HEAT не было выявлено актуальных отличий от ABC+3TC (Smith 2009). С 2009 года лопинавир/г зарегистрирован в качестве препарата для приема 1 р/сутки у пациентов, ранее не получавших лечение, после того как в нескольких исследованиях была подтверждена сравнимая эффективность и переносимость обеих схем терапии (Molina 2007, Gathe 2009). Тем не менее, существуют признаки, свидетельствующие о более слабом эффекте при приеме препарата 1р/сутки (Ortiz 2008, Flexner 2010). Превосходство лопинавира над другими усиленными ИП, заключавшееся в отсутствии необходимости хранения в прохладном месте, перестало существовать после внедрения в практику таблеток Норвир в 2010 году. Основной проблемой данной комбинации являются слабовыраженные поносы, которые нередко становятся причиной отмены терапии. В последнее время было проведено несколько исследований по двухкомпонентной терапии лопинавир/г+3TC, предусматривающей отказ от применения других НИОТ, таких как тенофовир или абакавир (информацию о нуклеозид-сберегающей терапии см. ниже). Компания AbbVie интенсивно работает над производством комбинированного препарата, применение которого могло бы помочь уменьшить экономические издержки и долгосрочную токсичность.

**ABC+3TC (или TDF+FTC) плюс фосампренавир/г:** в исследовании KLEAN данная комбинация была практически эквивалентна по эффективности и переносимости комбинации ABC+3TC+лопинавир/г. Тем не менее, также нередко встречаются случаи диареи или повышения уровня холестерина (Eron 2006). В исследовании ALERT

фосампренавир/г был практически так же эффективен, как атазанавир/г, при использовании базовой комбинации TDF+FTC (Smith 2006). Тем не менее, четкая аргументация для применения данной комбинации отсутствует. Кроме того, в Европе данный препарат не разрешен к применению с частотой 1р/сутки, несмотря на то, что эта комбинация также эффективна, и при этом достаточно дозы ритонавира 100 мг (Hicks 2009, Cohen 2010). Эта комбинация применяется редко и фигурирует в немецко-австрийских руководствах только как «альтернативная».

**TDF+FTC плюс саквинавир/г:** Саквинавир – это первый ИП, для которого было выявлено преимущество в отношении продолжительности жизни (Stellbrink 2000). В относительно небольшом исследовании GEMINI применение саквинавира/г при использовании базовой комбинации TDF+FTC не уступало лопинавиру/г (Walmsley 2009). В небольшом исследовании BASIC прием препарата 1р/сутки (1000 мг/100 мг) также характеризовался эффектом в отношении липидного профиля, сравнимым с наблюдаемым на фоне приема атазанавира/г (Vrouenraets 2009). Недостатком, отличающим саквинавир от других ИП, является прием 2 р/сутки и относительно большое количество принимаемых таблеток. На основании информации об удлинении интервала QT фирма-производитель направила предупреждение о необходимости ЭКГ-контроля и постепенного повышения дозы саквинавира в течение недели. Таким образом, эта комбинация, которая еще применяется в крупных медицинских учреждениях и у длительно получающих терапию пациентов, больше не должна применяться в рамках первичной терапии.

### 3. 2 НИОТ + один ингибитор интегразы

Ралтегравир, появившийся в 2009 году стал первым ингибитором интегразы, зарегистрированным в качестве препарата для первичной терапии, в настоящее время на рынке представлены еще два препарата этого же класса – элвитегравир и долутегравир. Предшествующая переносимость и эффективность данной схемы терапии была отличной, однако долгосрочные данные по ее применению более 5 лет отсутствуют. Тем не менее, сейчас стоит предполагать, что терапия на основе ингибиторов интегразы будет играть все большую роль в первичной терапии.

**TDF+FTC (TDF+3TC) плюс ралтегравир:** В крупном исследовании STARTMRK ралтегравир был как минимум так же эффективен, как эфавиренз (Lennox 2010). В группе ралтегравира вирусная нагрузка снижалась быстрее, а количество клеток CD4 увеличивалось в большей степени. Кроме того, это сопровождалось улучшением переносимости терапии, а ее эффект сохранялся более 196 недель (Rockstroh 2011). Следует обратить внимание на то, что до настоящего времени представлены исключительно данные по применению ралтегравира в составе TDF-содержащих схем на основе НИОТ, данные по применению комбинации ABC+3TC или других базовых комбинаций все еще крайне ограничены. Тем не менее, в ходе пилотного исследования по ралтегравиру в комбинации с ABC+3TC отрицательного эффекта выявлено не было (Young 2010). В отличие от большинства схем первичной терапии, в данном случае прием 1р/сутки не возможен (Vispo 2010, Eron 2011). Тем не менее, в настоящее время разрабатывается новая лекарственная форма ралтегравира для приема 1р/сутки (1 x 2 таблетки по 600 мг). Наряду с хорошей переносимостью, к преимуществам терапии ралтегравиром относится, в частности, низкий потенциал лекарственных взаимодействий с препаратами для сильнодействующей сопутствующей терапии (препараты для химиотерапии, туберкулостатики и т. д.).

**TDF+FTC плюс элвитегравир/кобицистат:** В июне 2013 года данная схема была зарегистрирована в качестве режима приема одной таблетки 1 р/сутки (Стрибилд®). В двух крупных исследованиях III фазы эффективность комбинации элвитегравир/кобицистат на протяжении более чем 144 недель была сравнима с эффективностью эфавиренза или атазанавира (Clumeck 2014, Wohl 2014). Комбинация характеризовалась хорошей переносимостью, чаще всего наблюдались такие нежелательные явления, как тошнота и

диарея. Определенной проблемой является наличие в составе данной комбинации потенциально нефротоксичного тенофовира и кобицистата. Последний ингибирует канальцевую секрецию креатинина и приводит к повышению плазменного уровня креатинина (чаще легкой степени), что не является признаком нарушения функции почек (German 2012). В любом случае рекомендуется тщательный мониторинг. Элвитегравир в форме монопрепарата (зарегистрирован, но не доступен на рынке) должен применяться совместно с усиленными ИП, таким образом, его применение в рамках первичной терапии редко является целесообразным.

**АВС+3ТС (или TDF+FTC) плюс долутегравир:** Долутегравир, доказавший свою крайне высокую эффективность с момента своей регистрации в начале 2014 года, быстро приобрел большое значение даже в первичной терапии. В исследовании SPRING-2, имеющем двойной слепой дизайн, было установлено, что данный препарат не уступает ралтегравиру (Raffi 2013). Особенно впечатляют данные исследования FLAMINGO, в котором его применение сопровождалось не только в некоторой мере усиленным ответом на лечение, по сравнению со схемой терапии на основе ИП/г (дарунавир), но и отсутствием мутаций резистентности (Clotet 2014). Препарат характеризуется хорошей переносимостью, нежелательные явления со стороны ЖКТ наблюдаются редко. В исследовании SINGLE комбинация АВС+3ТС+долутегравир характеризовалась более высокой эффективностью и переносимостью, чем Атрипла® (Walmsley 2014). Вскоре будет доступен комбинированный препарат Триумек® - основа первой схемы приема одной таблетки один раз в сутки без тенофовира. Тем не менее, как и для всех абакавир-содержащих схем терапии, обязательно выполнение предварительного HLA-типирования. При использовании комбинации TDF+FTC следует обратить внимание на то, что при применении долутегравира возможно легкое повышение уровня креатинина вследствие ингибирования канальцевой секреции. Определенным недостатком следует считать отсутствие долгосрочного опыта применения этих еще молодых комбинаций препаратов.

#### 4. Экспериментальные комбинации препаратов

Новые варианты антиретровирусной терапии должны характеризоваться повышением переносимости и эффективности. Несмотря на появление новых методов лечения, основанных на применении ингибиторов интегразы и ингибиторов проникновения, должны продолжать изучаться и классические схемы АРТ. В настоящее время максимальный интерес представляют два метода лечения: применение комбинаций, не содержащих НИОТ (нуклеозид-сберегающая терапия), и так называемая индукционная терапия. Оба метода обсуждаются ниже.

##### «Нуклеозид-сберегающая терапия» и «двухкомпонентная терапия»

Тот факт, что все классические схемы АРТ содержат два НИОТ («нуклеозидная базовая комбинация»), обусловлен исторически: НИОТ были первыми препаратами на рынке, и когда были разработаны ННИОТ и ИП, двухкомпонентная терапия НИОТ уже стала стандартом. С учетом возрастающих данных о митохондриальной токсичности НИОТ стала изучаться «нуклеозид-сберегающая терапия», не содержащая НИОТ, в том числе ее применение в рамках первичной терапии. Легкой модификацией данного подхода является «двухкомпонентная терапия», при которой в комбинации оставляют только один нуклеозидный препарат. Чаще всего это 3ТС, поскольку он малотоксичен, и на протяжении нескольких лет на рынке представлены его генерические аналоги.

В одном из разделов будет обсуждаться применение нуклеозид-сберегающей и двухкомпонентной терапии у пациентов, ранее получавших лечение (см. раздел *Когда следует менять схему АРТ?*), здесь обсуждаются только данные, касающиеся первичной терапии (Таблица 6.7). До настоящего времени они ограничены, тем не менее, опубликованные в 2014 году результаты исследований MODERN и NEAT001, проведенные в двух различных регионах, предположительно сформируют новую тактику в этой сфере.

Таблица 6.7: Нуклеозид-сберегающая терапия у наивных пациентов и пациентов, ранее получавших терапию низкого уровня, в проспективных исследованиях, согласно ITT-анализу

	n	Комбинация (исследование)	Доля < 50 копий/мл
<b>ННИОТ + ИП</b>			
Staszewski 1999	148*	EFV+IDV (исследование 006)	47 % через 48 недель
Boyd 2003	61*	EFV+IDV/r (HIVNAT 009)	69 % через 96 недель
Allavena 2005	86*	EFV+LPV/r (BIKS)	73 % через 48 недель (< 400)
Riddler 2008	253	<b>EFV+LPV/r (ACTG 5142)</b>	83 % через 96 недель
Harris 2009	14	NVP+LPV/r (CTN 177)	78 % через 48 недель
Ward 2006	63	EFV+ATV/r (BMS 121)	63 % через 48 недель
<b>ИИ/CCR5 + ИП</b>			
Mills 2013	60	MVC+ATV/r (A4001078)	75 % через 48 недель
Calcagno 2013	19	MVC+LPV/r (VEMAN)	83 % через 12 недель
Taiwo 2013	24	MVC+DRV/r (MIDAS)	88 % через 24 недели
Stellbrink 2014	396	<b>MVC+DRV/r (MODERN)</b>	77 % через 48 недель
Kozal 2012	63	RAL+ATV (SPARTAN)	75 % через 24 недели
Reynes 2012	103	<b>RAL+LPV/r (PROGRESS)</b>	66 % через 96 недель
Taiwo 2011	112	RAL+DRV/r (ACTG 5262)	26 % ВН через 48 недель
Raffi 2014	401	<b>RAL+DRV/r (NEAT 001)</b>	89 % через 96 недель

\* все пациенты были ИП-наивными, но некоторые из них ранее получали НИОТ.

ВН = вирусологическая неудача. Жирный шрифт: Основные исследования

**ННИОТ плюс ИП:** Эти комбинации уже изучаются в течение длительного времени, однако исследования с достаточной статистической мощностью не проводились. Первым крупным исследованием, в котором были представлены убедительные данные по нуклеозид-сберегающей терапии, стало исследование ACTG 5142 (Riddler 2008, Haubrich 2011, см. выше). Его результаты свидетельствовали о том, что комбинация лопинавира/г и эфавиренза не уступала сочетанию лопинавира/г или эфавиренза с двумя НИОТ. В небольшом рандомизированном исследовании недостатков терапии выявлено не было (Harris 2009), в другом исследовании на жителях Африки, напротив, были выявлены недостатки нуклеозид-сберегающей терапии (различные ННИОТ + ИП) по сравнению со стандартным режимом (Duvivier 2008). В целом, количество данных является ограниченным. В настоящее время вопрос о том, действительно ли нуклеозид-сберегающие схемы терапии имеют более низкую частоту побочных эффектов, остается открытым. Результаты исследования HIVNAT009 свидетельствуют об обратном развитии липоатрофии (Boyd 2005), а в исследовании CTN 177 нуклеозид-сберегающая терапия оказывала благоприятное влияние на содержание лактата в крови (Harris 2005). В исследовании ACTG 5142 наблюдалось снижение частоты липоатрофии (Haubrich 2009), тем не менее, переносимость данной терапии была выше, чем переносимость традиционных режимов терапии. При этом чаще наблюдалась дислипидемия (Riddler 2008). Предпринимались попытки применения стратегий на основе двух ИП, однако ввиду плохого ответа на лечение исследования были прекращены (Landman 2009, Ulbricht 2011). В целом, применение нуклеозид-сберегающих комбинаций ИП+ННИОТ осталось экспериментальным вариантом первичной терапии. Подобные варианты должны рассматриваться только в исключительных случаях.

**ИИ плюс ИП:** В этой области проведено много исследований на наивных пациентах, прежде всего, они касаются применения ралтегравира в комбинации с тремя важнейшими усиленными ИП: лопинавиром/г, атазанавиром/г или дарунавиром/г. В последующих исследованиях будет изучаться, прежде всего, долутегравир. Далее будет представлено обобщение актуальных данных:

В рандомизированном исследовании PROGRESS, проведенном на 206 наивных пациентах, в течение 48 недель изучалась комбинация лопинавира/г+ралтегравир. Было установлено, что противовирусный эффект и переносимость данной комбинации были сравнимы с аналогичными характеристиками, наблюдаемыми в контрольной группе

TDF+FTC+лопинавир/г; при приеме комбинации лопинавир/г+ралтегравир регистрировалось быстрое снижение вирусной нагрузки, как и при приеме всех комбинаций, содержащих ингибитор интегразы. Несмотря на некоторое повышение уровня креатинкиназы, положительный эффект лечения оставался стабильным на протяжении более чем 96 недель (Reynes 2012).

В исследовании NEAT001, крупнейшем из проведенных к настоящему времени, приняли участие в общей сложности 805 пациенток, которые открыто получали нуклеозид-сберегающую комбинацию дарунавир/г+ралтегравир или стандартную терапию TDF+FTC+дарунавир/г (Raffi 2014). После 96 недель терапии случаи вирусологической неудачи в обеих группах регистрировались практически с одинаковой частотой (19 % и 15 % соответственно), переносимость терапии также была сравнимой. Тем не менее, было установлено, что нуклеозид-сберегающая терапия сопровождается небольшим недостатком в вирусологическом отношении у пациентов с низким уровнем CD4 и высокой вирусной нагрузкой. В общей сложности у 5/401 пациентов, получавших дарунавир/г+ралтегравир, развилась резистентность к ингибиторам интегразы, все пять пациентов имели высокую вирусную нагрузку. Также в группе нуклеозид-сберегающей терапии наблюдалась тенденция к ухудшению липидного профиля и некоторому повышению СКФ. Таким образом, в исследовании NEAT001 были представлены доказательства, свидетельствующие о том, что нуклеозид-сберегающая терапия, содержащая дарунавир+ралтегравир, является равноценной в вирусологическом отношении схемой терапии, как минимум у пациентов с уровнем CD4 более 200/мкл. Также были опровергнуты опасения о повышении резистентности, возникшие в пилотном исследовании (ACTG 5262, Taiwo 2011).

ИП всегда должны быть усилены: в исследовании SPARTAN на фоне терапии ралтегравиром и неусиленным атазанавиром (300 мг 2 раза в сутки) резистентность к ралтегравиру развилась у 4/63 пациентов (6,3 %) (Kozal 2012). Это исследование было преждевременно прекращено. Также бросалась в глаза высокая частота тяжелых гипербилирубинемий (21 %), в то время как в группе сравнения, получавшей TDF+FTC+атазанавир/г, подобные случаи были единичными. Таким образом, данной комбинации следует избегать.

**Антагонисты CCR5 плюс ИП/г:** Первые многообещающие результаты свидетельствовали об отсутствии резистентности при применении комбинации атазанавира/г, лопинавира/г или дарунавира/г с низкими дозами маравирока (Calcagno 2013, Mills 2013, Taiwo 2013). В исследовании MODERN, первом крупном исследовании по изучению маравирока и дарунавира/г, были получены, к сожалению, неутешительные результаты (Stellbrink 2014). После 48 недель нуклеозид-сберегающей терапии частота снижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл составила 77 %, в то время как в стандартной группе, получавшей TDF+FTC+дарунавир/г, она составила 87 %. Было установлено, что нуклеозид-сберегающая терапия четко уступает стандартной, особенно при высокой вирусной нагрузке, превышающей 100 000 копий/мл (65 % и 80 % соответственно). Несмотря на то, что полученные результаты не зависели от применения анализа на тропизм (генотипирование или Трофайл®), предполагается, что анализ на тропизм, выполняемый в рамках исследования MODERN (как и в некоторых ранее проведенных исследованиях по маравироку), не во всех случаях показывал валидные результаты. Переносимость препарата в обеих группах была сравнимой. К счастью, при неудаче в лечении случаев резистентности выявлено не было, однако вопрос о применении концепции нуклеозид-сберегающей терапии, содержащей маравирик+ИП/г, может быть снят, как минимум у наивных пациентов. В целом, данная терапия несколько слабее стандартной, а на сегодняшний момент частота вирусологического успеха, равная 77 %, считается слишком низкой.

**Нуклеозид-сберегающая терапия с одним НИОТ (двухкомпонентная терапия):** 3ТС – это препарат, доступный в генерической форме и представляющий интерес для различных типов комбинаций. Оптимальные данные на настоящий момент получены для лопинавира/г. Так двухкомпонентная комбинация, содержащая лопинавир/г+3ТС (400/100+150 2р/сутки), изучалась в исследовании GARDEL на примере 426 пациентов в сравнении со схемой

терапии, содержащей лопинавир+2 НИОТ (Cahn 2014). После 48 недель лечения частота снижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл в группе двухкомпонентной терапии составила 88 % и 84 % соответственно (при высокой вирусной нагрузке даже 87 и 79 % соответственно), причем в группе стандартной АРТ наблюдалось больше случаев отмены терапии вследствие нежелательных явлений. Таким образом, комбинация лопинавир/г+ЗТС представляет собой интересную терапевтическую возможность, которая нуждается в дальнейшем изучении. Ее применение в бедных странах могло бы снизить экономические издержки.

### **Монотерапия, альтернирующая терапия**

Возможно ли дальнейшее упрощение терапии? Летом 2003 года была представлена авангардистская концепция монотерапии усиленными ИП. Ввиду высокого барьера к развитию резистентности применение усиленных ИП сопровождалось значительным успехом (Gathe 2009). В частности, данная терапия позволила избежать развития липоатрофии (Kolta 2011). Тем не менее, при этом чаще всего сохраняется низкий, но определяемый уровень вирусии. Так частота достижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл после 48 недель исследования MONARK составила только 64 % на фоне применения лопинавира/г (по сравнению с 75 % на фоне применения комбинации AZT+ЗТС+лопинавир/г) (Delfraissy 2008). После 96 недель лечения данный показатель составил 47 % (Ghosn 2010). В небольшом пилотном исследовании была установлена слабая эффективность дарунавира/г (Patterson 2009). Монотерапия несколько менее эффективна, в связи с чем не может быть рекомендована к использованию в качестве первичной терапии. Ввиду большого выбора хорошо переносимых комбинаций, тяжело найти аргументы для монотерапии, даже с учетом снижения экономических издержек.

Еще одним методом, который больше не рекомендуется сегодня, является альтернирующая терапия. В исследовании SWATCH принял участие 161 пациент, все пациенты были рандомизированы в группы, одна из которых получала D4T+DDI+эфавиренз, вторая – AZT+ЗТС+нелфинавир (Martinez-Picado 2003). Третья группа в течение 3 месяцев чередовала обе схемы терапии. После 48 недель лечения частота достижения вирусологической неудачи в группе альтернирующей терапии была значительно снижена. В отношении других показателей (количество клеток CD4, нежелательные явления) различий выявлено не было. Несмотря на то, что схемы терапии, применяемые в исследовании SWATCH, уже устарели, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что чередование схемы АРТ, как правило, является возможным.

Ввиду хорошей переносимости современных схем терапии, подобные альтернирующие стратегии, которые могут привести к дезориентировке пациента, не приобретут большого значения. В ближайшее время следует ожидать новых исследований по данному вопросу.

### **Интенсивная (индукционная) терапия с применением 4-5 лекарственных препаратов**

Сегодня периодически также поднимается вопрос о том, обязательно ли применять у пациентов с высокой вирусной нагрузкой более интенсивную терапию, чем традиционные трехкомпонентные комбинации. Из-за проблем с быстро возникающей резистентностью некоторые врачи в данных случаях начинают с «индукционной» терапии, включающей в себя 4 или даже 5 лекарственных препаратов, а затем, при достижении выраженного подавления репликации вируса, упрощают терапию до трехкомпонентной комбинации. Данная неутвержденная концепция базируется на теоретическом превосходстве или результатах модельных исследований, свидетельствующих о более быстром снижении вирусной нагрузки при применении интенсивной комбинированной терапии, по сравнению со стандартной терапией (Ramratnam 2004). Нужно отличать схемы лечения, в состав

которых входит большее количество отдельных лекарственных веществ, от схем лечения, в состав которых входит три класса лекарственных веществ вместо двух.

**Увеличение количества отдельных лекарственных средств:** Метод практически лишен преимуществ. Применение двух ИП вместо одного или двух ННИОТ вместо одного приводит даже к отрицательным последствиям (Katzenstein 2000, van Leth 2004). Также отсутствуют аргументы для применения трех НИОТ вместо двух (Orkin 2005, Mallolas 2008, Hammer 2010). В исследовании ACTG 5095, проведенном на 765 пациентах, каких-либо различий между схемами терапии Комбивир®+эфаавиренз и Тризивир®+эфаавиренз выявлено не было, в том числе при высокой вирусной нагрузке (Gulick 2005).

**Увеличение количества классов лекарственных средств:** Имеющиеся данные по вопросу о том, следует ли применять три класса лекарственных средств вместо двух, не являются столь же однозначными. Тем не менее, были проведены крупные исследования по данной теме, в том числе ACTG 388 (Fischl 2003), ACTG 384 (Robbins 2003, Shafer 2003), INITIO (Yeni 2006) и FIRST (MacArthur 2006), в которых изучались устаревшие на сегодняшний день комбинации. Основным ИП чаще всего был нелфинавир, базовая комбинация включала в себя DDI+D4T. Таким образом, информативность этих данных ограничена. Результаты нового рандомизированного исследования свидетельствуют о том, что дополнительное применение T-20 в течение 24 недель приводит к определенному положительному влиянию на вирусную нагрузку у поздно обратившихся пациентов, однако после 48 недель данный эффект больше не определялся (Joly 2013). Тем не менее, в одном небольшом исследовании, в котором приняли участие пациенты с относительно свежей инфекцией, не было выявлено каких-либо преимуществ интенсивной терапии на основе ИП/т, дополнительно усиленной маравироком и ралтегравиром (Markovitz 2013).

Вывод: При интенсификации терапии наблюдается только увеличение материальных издержек и токсичности. В вышеупомянутых исследованиях ожидаемое усиление эффекта (которое чаще всего вообще не наблюдалось) нивелировалось увеличением выраженности нежелательных явлений. Существует также опасность того, что подобная терапия будет предъявлять к пациентам повышенные требования. Таким образом, в настоящее время вопрос о том, для каких категорий пациентов целесообразна интенсификация первичной терапии, и какие препараты следует для этого выбрать, остается открытым. Исключением могут быть пациенты, которые еще до начала терапии являлись носителями вируса, обладающего множественной резистентностью – до настоящего времени подобные случаи регистрируются крайне редко.

## 5. Три или четыре НИОТ – «Трехкомпонентная или четырехкомпонентная нуклеозидная терапия»

Чистая нуклеозидная терапия, состоящая из трех НИОТ (трехкомпонентная нуклеозидная терапия), однозначно слабее, чем комбинации препаратов, относящихся к различным классам. Несмотря на то, что это, возможно, не будет относиться к четырехкомпонентной терапии, чистая нуклеозидная терапия вряд ли будет применяться. Она больше не должна рассматриваться в качестве первичной терапии, и здесь описана только кратко.

**AZT+3ТС+ABC:** В одной таблетке Тризивир® (предназначена для приема 2 раза в сутки) содержится классическая трехкомпонентная нуклеозидная схема. По последним данным, полученным в исследовании ACTG 5095, Тризивир® не более чем эквивалентен (Gulick 2004) терапии AZT+3ТС+эфаавиренз и однозначно слабее по эффективности. Эти данные относятся к так называемым развивающимся странам, в которых Тризивир® еще иногда пропагандируется (Munderi 2010).

**AZT+3ТС+TDF:** Очевидно, AZT оказывает протективный эффект в отношении тенофовир-ассоциированных мутаций, наличие которых сопряжено с различными механизмами



резистентности (Mauss 2005, см. главу, посвященную лекарственной резистентности). Тем не менее, крупные исследования не проводились.

**AZT+3TC+ABC+TDF:** В некоторых исследованиях сообщается о низкой частоте вирусологических неудач на фоне четырехкомпонентной нуклеозидной терапии (Moyle 2006, Gulick 2007). Тем не менее, до настоящего времени данную схему не начали внедрять в практику, поскольку в двух рандомизированных исследованиях было зарегистрировано большое количество случаев отмены терапии вследствие нежелательных явлений (Mallolas 2008, Puls 2010), а в исследовании ALTAIR данная схема была менее эффективна, чем классическая схема АРТ (Puls 2010). Кроме того, слишком мало данных о долгосрочной токсичности и эффективности.

**TDF+3TC+ABC/DDI:** Данной комбинации следует избегать (Jemsek 2004, Gallant 2005, Khanlou 2005). При этом пациенту угрожает ранняя вирусологическая неудача, вероятно, вследствие низкого генетического барьера к развитию резистентности (Landman 2005). Это также относится к пациентам, ранее получавшим лечение, у которых применение данных комбинаций рассматривается как «упрощение» АРТ (Hoogewerf 2003, Perez-Elias 2005).

## 6. Неблагоприятные варианты первичной терапии

К неблагоприятным комбинациям относятся все виды моно- и двухкомпонентной терапии, в частности, два НИОТ, а также один НИОТ + один ННИОТ (Montaner 1998). При назначении НИОТ следует обращать внимание на то, чтобы они не конкурировали за один и тот же тип азотистого основания. Два тимидиновых аналога (AZT+D4T), как и два цитидиновых аналога (FTC+3TC), характеризуются даже антагонистическим эффектом (Pollard 2002). В марте 2011 года компания BMS направила предупреждение о необходимости избегать назначения D4T.

Следует избегать применения ритонавира в полной дозировке (не в качестве усиления!) ввиду плохой переносимости. Назначение DDI, индинавира или саквинавира (удлинение QT!) не будет считаться врачебной ошибкой, однако больше нет рациональных причин для их применения в рамках первичной терапии. Т-20, маравирик, этравирин и типранавир не зарегистрированы в качестве препаратов для первичной терапии. Такие препараты, как ампренавир (Агенераза®), DDC (ХИВИД®), капсулы саквинавира в мягкой оболочке (Фортоваза®) и нелфинавир, в настоящее время отозваны с рынка.

### Ошибки, которые можно предотвратить: чего не следует назначать в рамках первичной терапии

- Моно- или двухкомпонентная терапия (кроме клинических исследований), а также терапия медленно нарастающей интенсивности: всегда следует начинать с полной АРТ!
- Постепенное увеличение дозы (кроме невирапина!)
- Т-20, делавирдин, типранавир, этравирин, маравирик (все они не зарегистрированы в Европе в качестве препаратов для первичной терапии)
- DDC (ХИВИД®), SQV-SGC (Фортоваза®), ампренавир (Агенераза®), нелфинавир (Вирасепт®) – производство прекращено
- Ритонавир (непереносимость – только в качестве фармакоэнхансера)
- AZT+D4T и 3TC+FTC (антагонистический эффект)
- D4T в целом
- TDF+DDI (комплекс причин), D4T+DDI (слишком высокая токсичность), DDI+FTC (слишком низкая эффективность)
- TDF в рамках трехкомпонентной нуклеозидной терапии (прежде всего без тимидиновых аналогов)
- Одновременное начало терапии ABC и ННИОТ без предварительного HLA-типирования (потенциальная аллергия)

- Эфавиренз + невирапин (слишком высокая токсичность)
- Эфавиренз или невирапин + ралтегравир (низкий барьер к развитию резистентности)

**Комбинации ННИОТ:** оказывают неконкурентное действие на одну и ту же мишень. Все они могут вызывать кожную сыпь, при которой сложно провести дифференциальную диагностику. На фоне приема невирапина наблюдается значительное снижение плазменной концентрации эфавиренза (Veldkamp 2001). В исследовании 2NN применение данной комбинации было отвергнуто, прежде всего, по причине более высокой токсичности, чем наблюдаемая в группе сравнения (Van Leth 2004).

**Трехкомпонентная нуклеозидная терапия, содержащая TDF:** Тенофовир не должен применяться в рамках трехкомпонентной нуклеозидной терапии (см. выше). Во многих исследованиях наблюдался слабовыраженный ответ на лечение, в частности, на ABC+3TC (Hoogewerf 2003, Jemsek 2004, Khanlou 2005, Gallant 2005).

**TDF+DDI:** Как минимум в пяти исследованиях, в которых изучалась комбинация TDF+DDI + ННИОТ, была зарегистрирована высокая частота вирусологической неудачи (Leon 2005, Podzamczar 2005, Maitland 2005, van Lunzen 2005, Torti 2005), особенно у пациентов с выраженным иммунодефицитом и высокой вирусной нагрузкой. Компания BMS даже направила предупредительное письмо в отношении TDF+DDI. Также к настоящему моменту получены сообщения о неблагоприятном действии на уровень клеток CD4 (Kakuda 2004). Потенциальной причиной является неблагоприятные взаимодействия между TDF и DDI. Также получены сообщения об усилении токсического эффекта, особенно резко проявляющегося в отношении развития панкреатита (Blanchard 2003, Martinez 2004), ввиду этого комбинация TDF+DDI больше не играет какой-либо роли в АРТ. В новом исследовании также были получены данные, свидетельствующие против дальнейшего применения FTC+DDI (Campbell 2013).

**Медленное нарастание интенсивности терапии:** Прием всех лекарственных препаратов должен быть начат одновременно. Существуют значительные различия между пациентами, которые изначально получают все три препарата или только два препарата (Gulick 1998, Ait-Khaled 2002). В последней группе риск вирусологической неудачи по прошествии нескольких лет остается повышенным в 2 раза, даже если период двухкомпонентной терапии продолжается только в течение нескольких недель (Phillips 2002). Метод «проб и ошибок», который иногда применяется на практике из-за возможных нежелательных явлений, также является вредным и опасным. То же самое относится и к дозировке препаратов: все препараты должны применяться в полной дозе (исключение: невирапин!).

#### Литература

- Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, 28:1184-95.
- 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 inhibitorsparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients. *J AIDS* 2005, 39:300-6.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74-8.
- Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23:9-14.
- 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, 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.
- Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J AIDS* 2009;51:20-28.
- Calcagno A, Nozza S, de Requena DG, et al. Pharmacokinetics of maraviroc administered at 150 mg once daily in association with lopinavir/ritonavir in HIV-positive treatment-naïve patients. *J Antimicrob Chemother* 2013, 68:1686-8
- 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.

- Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, et al. Efficacy and safety of three antiretroviral regimens for initial treatment of HIV-1: a randomized clinical trial in diverse multinational settings. *PLoS Med* 2013, 9:e1001290. 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. Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet AM. Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2013 May 24.
- Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014, 383:2222-31.
- Clumeck N, Molina JM, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:e121-e124. Clumeck N, Mwamba C, Kabeya K, et al. First-line ART with Lopinavir/ritonavir vs Nevirapine with Tenofovir/ Emtricitabine or Zidovudine/Lamivudine in a Developing Country: Week 96 of a Prospective Randomized Trial. Abstract 88LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Cohen C, DeJesus E, Lamarca A, et al. Similar virologic and immunologic efficacy with fosamprenavir boosted with 100 mg or 200 mg of ritonavir in HIV-infected patients: results of the LESS trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:239-47. Cohen C, Molina J, Cahn P et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: Pooled results from the phase 3 double-blind, randomized ECHO and THRIVE trials. *JAIDS*. 2012 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 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, Mills A, Bhatti L, Conner C, Storfer S. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve patients. *Int J Clin Pract* 2011, 65:1240-9.
- DeJesus E, Mills A, Bhatti L, et al. Nevirapine (NVP) vs ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) combined with tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) in first-line therapy: NEWART 48-week data. P4, 10th Int CDTHI 2010, Glasgow. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:385-93.
- 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.
- Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011, 154:445-56.
- 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.
- Eron JJ Jr, Rockstroh JK, Reynes J, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:907-15.
- Fischl MA, Ribaud 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.
- Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J AIDS* 2009, 51:562-8.
- Flexner C, Tierney C, Gross R, et al. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naïve patients: results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1041-52.
- 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, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013, 208:32-9.
- 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, da Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily lopinavir/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, 50:474-81.
- German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J AIDS* 2012, 61:32-40.
- Ghosn J, Flandre P, Cohen-Codar I, et al. Long-term (96-week) follow-up of antiretroviral-naïve HIV-infected patients treated with first-line lopinavir/ritonavir monotherapy in the MONARK trial. *HIV Med* 2010, 11:137-42. Gulick RM, Lalama CM, Ribaud 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.

## 234 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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, Ribaud H, 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.
- Hammer SM, Ribaud H, Bassett R, et al. ACTG 372A. A randomized, placebo-controlled trial of abacavir intensification in HIV-1-infected adults with virologic suppression on a protease inhibitor-containing regimen. *HIV Clin Trials* 2010, 11:312-24.
- 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.
- 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.
- Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1109-18.
- Haubrich RH, Riddler SA, Ribaud H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:2269-78.
- 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
- Hoogwerf 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 naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. Abstract 51, 11th CROI 2004, San Francisco.
- Joly V, Fagard C, Grondin C, et al. Intensification of antiretroviral therapy through addition of enfuvirtide in naïve HIV-1-infected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a randomized multicenter trial (ANRS 130 Apollo). *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57:758-65.
- 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.
- Kakuda TN, Van De Castele T, Petrovic R, et al. Bioequivalence of a darunavir/cobicistat fixed-dose combination tablet versus single agents and food effect in healthy volunteers. *Antivir Ther*. 2014 Jun 25.
- 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-naïve HIV-infected patients. *AIDS Pat Care STD* 2005, 19:135-40.
- Kolta S, Flandre P, Van PN, et al. Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir. Results of the MONARK trial. *Curr HIV Res* 2011, 9:31-9.
- Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials* 2012, 13:119-30.
- Landman R, Capitant C, Descamps D, et al. Efficacy and safety of ritonavir-boosted dual protease inhibitor therapy in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the 2IP ANRS 127 study. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:118-25.
- Landovitz RJ, Ribaud H, Ofotokun I, et al. Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/TDF: ACTG A5257. Abstract 85.21st CROI 2014, Boston.
- 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-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1127-9.
- Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J AIDS* 2010, 55:39-48.
- Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:796-806.
- Leon A, Martinez E, Mallolas J, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005, 19:213-5.
- Lockman S, Hughes M, Sawe F, et al. Nevirapine- versus lopinavir/ritonavir-based initial therapy for HIV-1 infection among women in Africa: a randomized trial. *PLoS Med* 2012, 9:e1001236.
- 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.
- 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.
- Mallolas J, Pich J, Penaranda M, et al. Induction therapy with trizivir plus efavirenz or lopinavir/ritonavir followed by trizivir alone in naïve HIV-1-infected adults. *AIDS* 2008;22:377-84.
- Markowitz M, Evering TH, Garmon D, et al. A randomized open-label study of 3- versus 5-drug-combination antiretroviral therapy in newly HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014, 66:140-7.

- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection. *J AIDS* 2009, 52:350-6.
- 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, Negredo E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 81-9.
- Mauss 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.
- Mills A, Mildvan D, Podzamczar D, et al. Maraviroc once-daily nucleoside analog-sparing regimen in treatment-naïve patients: randomized, open-label pilot study. *J AIDS* 2013, 62:164-70.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/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, Andrade-Villanueva J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J AIDS* 2010, 53:323-32.
- Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378:238-46.
- Molina JM, Podzadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/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.
- Mollan K, Daar ES, Sax PE, et al. HIV-1 amino acid changes among participants with virologic failure: associations with first-line efavirenz or atazanavir plus ritonavir and disease status. *J Infect Dis* 2012, 206:1920-30.
- 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 ziagen once daily in antiretroviral combination study. *J AIDS* 2005, 38:417-425.
- Munderi P, Walker AS, Kityo C, et al. Nevirapine/zidovudine/lamivudine has superior immunological and virological responses not reflected in clinical outcomes in a 48-week randomized comparison with abacavir/zidovudine/lamivudine in HIV-infected Ugandan adults with low CD4 cell counts. *HIV Med* 2010, 11:334-44.
- Nozza S, Galli L, Antinori A, et al. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. *CDB325, 5th IAS 2011, Rome.*
- Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013, 14:49-59.
- 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 darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008, 22:1389-1397.
- Patterson P, Krolewiecki A, Tomaka F, et al. A Phase II, open-label trial in treatment naïve HIV-1-infected subjects who received DRV/RTV as induction monotherapy. Abstract PS4/4, 12th EACS 2009, Cologne.
- 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.
- Phidisa II Writing Team. A randomized factorial trial comparing 4 treatment regimens in treatment-naïve HIV-infected persons with AIDS and/or a CD4 cell count <200 cells/pL in South Africa. *J Infect Dis* 2010; 202:1529-37.
- Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011, 12:374-82.
- Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther* 2005, 10:171-7.
- Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, et al. Less lipodystrophy 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.
- Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J AIDS* 2010, 55:49-57.
- Puls RL, Srasuebkul P, Petoumenos K, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naïve, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:855-64.

## 236 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014, Aug 5, pub ahead of print
- 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.
- 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.
- Reynes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/Ritonavir Combined with Raltegravir or Tenofovir/Emtricitabine in Antiretroviral-Naïve Subjects: 96-Week Results of the PROGRESS Study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Aug 3. [Epub ahead of print]
- 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.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J AIDS* 2013, 62:483-6.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *J AIDS* 2013, 63:77-85.
- Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *CID* 2011, 53:807-16.
- Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med* 2013, 14:519-29.
- 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.
- 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.
- Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, et al. Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+<200 cell/mm<sup>3</sup> in Mexico. *J AIDS* 2010, 53:582-8.
- 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 KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009, 23:1547-56.
- Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011, 16:33948.
- Squires K, Young B, DeJesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir (ATV) compared to ATV/ritonavir (RTV, r), each in combination with abacavir/lamivudine (ABC/3TC), after initial suppression with ABC/3TC + ATV/r in HIV-1 infected patients: 84 week results of the ARIES trial. Abstract WELBB103, 5th IAS 2009, Cape Town.
- 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.
- 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.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:963-72.
- Stellbrink HJ, Pulik P, Szlavik J, et al. Maraviroc (MVC) once daily with darunavir/ritonavir (DRV/r) in a 2-drug regimen compared to emtricitabine/tenofovir (TDF/FTC) with DRV/r: 48-week results from MODERN (Study A4001095). Abstract TUAB0101, 20th IAC 2014, Melbourne
- Taiwo B, Acosta EP, Ryscavage P et al. Virologic Response, Early HIV-1 Decay and Maraviroc Pharmacokinetics with the Nucleos(t)ide-free Regimen of Maraviroc plus Darunavir/ritonavir in a Pilot Study. *J AIDS* 2013 Jun 21.
- Taiwo B, Swindells S, Berzins B, et al. Week 48 results of the maraviroc plus darunavir/ritonavir study (MIDAS) for treatment-naïve patients infected with R5-tropic HIV-1. TUPE099, XIX IAC 2012, Washington.
- Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011, 25:2113-22.
- 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.
- Ulbricht KU, Behrens GM, Stoll M, et al. A Multicenter, Open Labeled, Randomized, Phase III Study Comparing Lopinavir/Ritonavir Plus Atazanavir to Lopinavir/Ritonavir Plus Zidovudine and Lamivudine in Naïve HIV-1- Infected Patients: 48-Week Analysis of the LORAN Trial. *Open AIDS J*. 2011;5:44-50.
- 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 teno- fovir + 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.
- Vispo E, Barreiro P, Maida I, et al. Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir: the ODIS trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:197-204.
- Vrouenrats SM, Fernandez Garcia E, Jackson A. Both once-daily saquinavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir, when combined with tenofovir/ emtricitabine, conserve adipose tissue, only modestly affect lipids and exhibit mild reduction in glomerular filtration over 48 weeks: the BASIC trial. Abstract LBPS10/6, 12th EACS 2009, Cologne.
- Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J AIDS* 2009 Feb 12.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013, 369:1807-18.
- 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.
- Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J AIDS* 2014;65:e118-e120.
- Yeni P, Cooper DA, Aboulker 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.
- Young B, Vanig T, Dejesus E, et al. A pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48-week results of the SHIELD trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:260-9.
- Zhu L, Buttreron J, Persson A, et al. Pharmacokinetics and safety of twice-daily atazanavir 300 mg and raltegravir 400 mg in healthy individuals. *Antivir Ther* 2010, 15:1107-14.
- Zolopa A, Sax PE, Dejesus E, Mills A, et al. A Randomized Double-Blind Comparison of Coformulated Elvitegravir/ Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 96 Results. *J AIDS* 2013, 63:96-100.

## 6.7. Когда следует менять схему АРТ?

CHRISTIAN HOFFMANN

Часто возникает потребность в модификации антиретровирусной терапии. В последние годы количество случаев коррекции и отмены терапии снизилось, однако осталось на клинически значимом уровне. В исследовании Euro-SIDA, проведенном на почти 1200 пациентах, начавших АРТ после 1999 года, были получены следующие данные: после одного года лечения 70 % пациентов продолжали первичную терапию, 24 % – скорректировали схему АРТ, 6 % – прекратили терапию (Mocroft 2005). В швейцарской когорте, которая насчитывала 1318 пациентов, начавших АРТ в период с 2005 по 2008 год, в 42 % случаев АРТ была модифицирована в течение одного года, 22 % из них – вследствие нежелательных явлений (Elzi 2010). Среди причин изменения схемы терапии (перерывы в терапии будут обсуждаться отдельно) следует назвать, прежде всего, следующие:

- Острые нежелательные явления
- Долгосрочная токсичность или беспокойство врача о ее возможных проявлениях
- Вирусологическая неудача

### 6.7.1. Изменение схемы терапии при острых нежелательных явлениях

Не всегда коррекция схемы терапии должна проводиться немедленно. Легкую тошноту или диарею в начале лечения пациент может и должен переносить нормально. Нежелательные явления со стороны ЖКТ, возникающие в первые недели, не несут никакой опасности, могут хорошо поддаваться лечению (см. главу, посвященную побочным эффектам), и часто их выраженность уменьшается с течением времени. Это относится также к нарушениям со стороны ЦНС, возникающим на фоне приема эфавиренза, и к легким аллергическим реакциям. Тем не менее, при возникновении определенных проблем (см. материал в рамке) коррекция АРТ должна выполняться немедленно, чтобы ликвидировать угрозу для пациента.

#### **Нежелательные явления, практически всегда требующие коррекции терапии**

- Тяжелая диарея, которая сохраняется в течение нескольких недель, несмотря на прием лоперамида (наиболее характерно для нелфинавира, лопинавира, фосампренавира)
- Выраженная тошнота, которая сохраняется, несмотря на прием метоклопрамида, требует длительного приема лекарственных препаратов или ведет к потере массы тела (наиболее характерно для AZT, DDI)
- Стойкие нарушения сна (эфавиренз)
- Полинейропатии (D4T, DDI и, возможно, ЗТС – крайне медленное восстановление)
- Тяжелая анемия (AZT)
- Тяжелая прогрессирующая мышечная слабость (D4T! DDI!)
- Панкреатит (DDI, DDI+TDF!, D4T+DDI!, редко также лопинавир/r)
- Лактацидоз (наиболее характерно для D4T+DDI, а также всех остальных НИОТ)
- Тяжелые аллергические реакции с поражением слизистых оболочек и/или лихорадкой (наиболее характерно для ABC, ННИОТ, реже – для фосампренавира, дарунавира)
- Почечная недостаточность (тенофовир/STR, индинавир), нефролитиаз (индинавир)
- Удлинение интервала QT (саквинавир, но теоретически характерно и для ряда других препаратов)
- Гепатотоксичность с подъемом уровня трансаминаз >100 МЕ/л (невирапин, типранавир)
- Желтуха (невирапин, атазанавир, индинавир, типранавир)
- Рабдомиолиз (ралтегравир)



- Тяжелые рецидивирующие паронихии (индинавир и, возможно, ЗТС)
- Депрессия, психозы (эфавиренз и, возможно, AZT)

## 6.7.2. Изменение схемы терапии из соображений, связанных с долгосрочной токсичностью

Многие врачи в последние годы заменяют эффективные в вирусологическом отношении комбинации из соображений, связанных с долгосрочной токсичностью, которая проявляется, прежде всего, в виде липодистрофии и дислипидемии. В данном разделе будут обсуждаться основные исследования по переключению терапии.

### Замена ингибиторов интегразы другими препаратами

Применение ИП сопровождается рядом долгосрочных побочных эффектов, таких как липодистрофия, нарушения со стороны ЖКТ, а также дислипидемия. В ходе комплекса исследований по замене эффективного в вирусологическом отношении ИП на препараты других классов были получены данные, которые сформировали следующую картину: замена подобного типа абсолютно безопасна с вирусологической точки зрения в случае стойкого подавления вирусной нагрузки и отсутствия резистентности (Таблица 7.1).

Замена ИП оказывает благоприятное влияние на липидный профиль. Эффект в отношении липодистрофии однозначно слабее и до настоящего времени недостаточно хорошо описан. Улучшение липидного профиля наиболее характерно для замены ИП на рилпивирин, невирапин и ингибитор интегразы, менее всего это характерно (если вообще характерно) для эфавиренза. В группах переключения многих исследований наблюдалось значительное улучшение качества жизни и уровня удовлетворенности терапией, вероятно, это обусловлено, в том числе, уменьшением количества принимаемых таблеток.

Таблица 7.1: Рандомизированные исследования по переключению с ИП на другой препарат

Источник	Препарат переключения	n	Влияние переключения на следующие показатели	
			Вирусологический контроль	Уровень липидов крови (Л), выраженность липодистрофии (ЛД)
<b>ИП → ННИОТ</b>				
Barreiro 2000	NVP	138	Превосходство	Л – без изменений, ЛД – улучшение
Ruiz 2001	NVP	106	н/з	Л – улучшение, ЛД – без изменений
Arranz-Caso 2005	NVP	160	н/з	Л – улучшение, ЛД – улучшение
Becker 2001	EFV	346	Превосходство	Л – без изменений
Molina 2005	EFV	355	Превосходство	Л/ЛД – нет данных, НЯ – без изменений
Negredo 2002	EFV/NVP	77	н/з	Л – улучшение только при приеме NVP, ЛД – без изменений
Calza 2005	EFV/NVP	130	н/з	Л – ухудшение (если в группе ИП применялись липидоснижающие препараты)
Parella 2014	RPV	476	н/з	Л – улучшение
<b>ИП → трехкомпонентная нуклеозидная терапия</b>				
Clumeck 2001		211	Превосходство	Л – улучшение, ЛД – субъективное улучшение
Opravil 2002		163	Тенденция к ухудшению	Л – улучшение, ЛД – без изменений
Katlama 2003		209*	н/з	Л – улучшение, ЛД – улучшение
<b>ИП → ННИОТ или трехкомпонентная нуклеозидная терапия</b>				
Martinez 2003	EFV/NVP/ABC	460	Тенденция не в пользу ABC	Л – улучшение только при приеме ABC, ЛД – без изменений
<b>ИП → ингибитор интегразы</b>				
Eron 2010	RAL	350	Ухудшение	Л – улучшение
Martinez 2010+2012	RAL	139	н/з	Л – улучшение, также наблюдалось в отношении некоторых биомаркеров
Arribas 2014	EVG/c	433	Превосходство	НЯ – в целом без изменений

## 240 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Результаты всех рандомизированных исследований (кроме: Martinez 2003) четко свидетельствуют не в пользу продолжения терапии ИП. Представлены 48-недельные данные. Все пациенты на момент переключения получали ИП в течение нескольких месяцев и имели неопределяемую вирусную нагрузку. Вирусологический контроль в группе переключения сравнивался с группой продолжения терапии ИП.

n/z = незначимые изменения.

\* только 62 % пациентов получали один ИП, остальные получали ННИОТ или трехкомпонентную нуклеозидную терапию.

Таблица 7.2: Пример того, что может происходить при коррекции схемы терапии

Дата	(ВА)АРТ	Клетки CD4	Вирусная нагрузка
1996-98	AZT+DDC	Нет данных	Нет данных
с 1998	AZT+3ТС+NFV (ниже порога количественного определения)	Нет данных	Нет данных
ноябрь 2002	Результаты первого обследования после коррекции терапии: четко выраженная липодистрофия/ липоатрофия, в остальном – хорошее самочувствие	688	< 50
февраль 2003	ABC+3ТС+NFV*	788	< 50
апрель 2003	ABC+TDF+NVP (= плановая АРТ, см. комментарии)	871	< 50
май 2003	Резко выраженная кожная сыпь, уровень трансаминаз > 500 МЕ/л	Нет данных	< 50
июнь 2003	ABC+TDF+3ТС		
август 2003	Анализ на резистентность: M41L, D67N, M184V, L210W, T215Y	679	37 400
сентябрь 2003	AZT+3ТС+NFV	Нет данных	59 100
октябрь 2004		743	< 50

\* Из-за липодистрофии с февраля 2003 года планировалось переключение на комбинацию ABC+TDF+NVP. Ввиду возможных аллергических реакций на ABC и NVP переключение проводилось в два этапа. В действительности в апреле 2003 года на фоне приема NVP появилась кожная сыпь, которая сопровождалась изменением функции печени, в связи с чем была выполнена замена на 3ТС – трехкомпонентная нуклеозидная терапия! Разумеется, выявленная резистентность частично сформировалась уже на стадии приема AZT+DDC, но на фоне терапии ИП сохранялось достаточное подавление репликации вируса. После возобновления первоначальной терапии наблюдался удивительно хороший ответ на лечение.

Коррекция терапии или замена ИП сопровождается определенным риском. Нельзя достоверно сказать, сохранится ли подавление репликации вируса на фоне новой схемы терапии (но это нельзя достоверно сказать и о старой схеме терапии). Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно при наличии в анамнезе многолетней терапии. Пример того, что может происходить при «стратегическом» переключении, представлен в Таблице 7.2. Этот случай показывает, насколько осторожными надо быть при переключении терапии, если у пациента в анамнезе имеется недостаточно эффективная терапия. Лед может быть очень тонок, даже при длительном подавлении репликации вируса!

Замена на абакавир или назначение чистой нуклеозидной терапии особенно хорошо помогает при предшествующей терапии на основе НИОТ и повышенном риске вирусологической неудачи (Vommenell 2011). Последний вариант также наблюдался на фоне терапии ралтегравиром в исследованиях SWITCHMRK (Eron 2010). В этих крупных исследованиях II фазы приняли участие в общей сложности 702 пациента, получавшие стабильную и эффективную терапию на основе лопинавира/г. Пациенты были рандомизированы в группы замены на ралтегравир или продолжения терапии лопинавиrom/г. При замене препарата было зарегистрировано улучшение липидного профиля, однако результаты, полученные через 24 недели, «не могли подтвердить превосходства лопинавира/г над ралтегравиром в отношении подавления вирусной нагрузки». Через 24 недели только 82 % пациентов, получавших ралтегравир, достигли вирусной нагрузки менее 50 копий/мл, в то время как в группе, продолжавшей терапию ИП, их доля составила 88 %. Вирусологические рецидивы регистрировались в основном у пациентов, ранее получавших длительное лечение и имеющих терапевтическую неудачу в анамнезе. В небольшом, открытом, рандомизированном исследовании, проведенном в Испании,

подобных наблюдений сделано не было, тем не менее, вирусная нагрузка у испытуемых в течение длительного времени была неопределяемой (Martinez 2010).

В исследовании STRATEGY-PI, аналогичном исследовании по элвитегравирu/c, пациенты либо продолжали схему терапии на основе ИП, либо были переключены на Стрибилд®<sup>®</sup>, при этом вирусологических рецидивов не наблюдалось. Следует отметить, что из участия в исследовании были предварительно исключены лица, ранее получавшие комплексное лечение, как и в исследовании SWITCHMRK (Arribas 2014). На фоне приема препарата Стрибилд®<sup>®</sup> наблюдалось уменьшение выраженности диареи, тем не менее, тошнота регистрировалась у большего количества пациентов. Таким образом, следует обратить внимание на потенциальные побочные эффекты новых препаратов, на которые осуществляется переключение: при переключении на невирапин следует учитывать (хоть и реже, чем у наивных пациентов) возможность появления сыпи или гепатотоксического эффекта, при назначении эфавиренза – возможность нарушений со стороны ЦНС. При назначении абакавира без предварительного HLA-типирования существует риск развития РГЧ. Данные по переключению схемы терапии на основе ИП путем назначения маравирока и долутегравира отсутствуют.

ИП не обязательно должен быть заменен на препарат другого класса. При наличии дислипидемии на фоне приема лопинавира или фосампренавира также может рассматриваться замена на атазанавир, который имеет сравнительно благоприятный липидный профиль (Gatell 2007, Soriano 2008, Mallolas 2009). Это также было зарегистрировано при приеме дарунавира (Aberg 2012), однако по данному препарату исследования переключения не проводились.

Прием атазанавира может сопровождаться потенциально благоприятным влиянием на липидный профиль при применении в неусиленной форме или отказе от ритонавира. По-видимому, для ранее получавших лечение пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой это является относительно безопасным (Sension 2009, Ghosn 2010, Wohl 2014). В настоящее время существует альтернативный препарат для усиления атазанавира (а также дарунавира) – кобицистат. Следует обратить внимание на типичную для атазанавира желтуху, о которой пациенты должны быть информированы.

### Замена тимидиновых аналогов другими НИОТ

Помимо ИП, может требоваться переключение определенных тимидиновых аналогов, таких как D4Т и AZT (которым приписывают ключевую роль в митохондриальной токсичности). Их часто заменяют другими НИОТ (см. Таблицу 7.3).

Таблица 7.3: Рандомизированные исследования по замене D4Т или AZT на другие препараты

Источник	n	Переключение	Нед. Эффект переключения
Carr 2002 Martin 2004	106	ABC вместо D4Т или AZT	104 ЛА – улучшение, липидный профиль – без изменений
John 2003	37	AZT вместо D4Т и ABC вместо ИП	48 ЛА верхних и нижних конечностей – некоторое улучшение, липидный профиль и абдоминальное ожирение – без изменений
Moyle 2003	30	ABC вместо D4Т или ИП/НИОТ, или AZT+ABC вместо D4Т+PI	48 ЛА – улучшение (при замене D4Т), липидный профиль – улучшение (при замене ИП)
McComsey 2004*	118	AZT или ABC вместо D4Т	48 ЛА – улучшение, уровень лактата – улучшение
Moyle 2006	105	TDF или ABC вместо D4Т или AZT	48 ЛА – улучшение, липидный профиль при приеме TDF – улучшение
Valantin 2010	91	TDF+FTC вместо 2 НИОТ	16 Липидный профиль - улучшение
Fisher 2009	234	TDF+FTC вместо AZT+3TC	48 Липидный профиль - улучшение, ЛА – улучшение

## 242 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Таблица 7.3: Рандомизированные исследования по замене D4Т или AZT на другие препараты (продолжение)

Ribera 2013	80	TDF+FTC вместо AZT+3TC	72	ЛА – улучшение
Ribera 2008	62	TDF вместо D4Т	48	Липидный профиль – улучшение, уровень лактата – улучшение, ЛА – медленное улучшение
McComsey 2011	50	TDF или уридин вместо AZT или D4Т	48	ЛА – улучшение, снижение костной плотности
Tebas 2009	101	ABC или нуклеозид-сберегающая терапия вместо D4Т или AZT	48	ЛА – улучшение
Milinkovic 2007	58	TDF или снижение дозы D4Т до 30 мг вместо стандартной дозы D4Т	24	ЛА, липидный профиль – улучшение (усиление эффекта TDF, по сравнению со снижением дозы D4Т)

Ни в одном из исследований не было выявлено различий в отношении частоты вирусологической неудачи. Нед. = недели, ЛА = липоатрофия.

В исследованиях McComsey 2004 и Moyle 2005 изучались только пациенты с ЛА.

\* Исследование было нерандомизированным.

Несмотря на неоднородность популяций пациентов и применяемых стратегий были получены однозначные данные: после замены D4Т и AZT наблюдалось уменьшение выраженности липоатрофии (обзор: Curran 2011). Прежде всего, увеличивается содержание подкожной жировой ткани в верхних и нижних конечностях, однако подобное улучшение часто не выявлялось клиническими методами и обнаруживалось лишь на DEXA-сканировании (Martin 2004). Результаты гистологических исследований свидетельствуют о том, что после прекращения приема D4Т нормализуется повышенная интенсивность апоптоза адипоцитов (Cherry 2005, McComsey 2005).

В случае отсутствия динамики состояния следует заменить D4Т на другой НИОТ. В предупреждающем письме компании BMS в отношении D4Т, которое вышло в марте 2011 года, говорится о том, что данный препарат должен применяться в том случае, «если другие антиретровирусные препараты не могут применяться, а продолжительность лечения должна быть по возможности ограничена максимально коротким периодом времени». Также пациенты должны «при наличии первой же возможности быть переключены на соответствующую альтернативную терапию». Подобные высказывания означают конец эры использования данного препарата. И клинические исследования, как минимум представленные здесь, ничего не изменят, однако полученные результаты свидетельствуют о снижении выраженности нежелательных явлений при снижении дозы – эта стратегия могла бы еще играть какую-то роль в бедных регионах (McComsey 2008). Что касается AZT, возможность переключения терапии должна рассматриваться не позднее того, как появится клинически выраженная липоатрофия. До переключения на абакавир обязательно уточнение генотипа по HLA, в ином случае проблемой могут стать РГЧ (Carr 2002).

### Коррекция терапии и замена тенофовира

В исследованиях на наивных пациентах тенофовир характеризовался менее выраженной митохондриальной токсичностью, чем D4Т или AZT (Gallant 2004+2006). Таким образом, переключение на тенофовир также могло бы помочь снизить выраженность нежелательных явлений. В исследовании 903 при замене D4Т на тенофовир наблюдалось улучшение липидного профиля, а через 3 года было зарегистрировано значительное увеличение содержания жировой ткани в конечностях (Madrugá 2007). В многочисленных дополнительных исследованиях, в том числе рандомизированных, были получены аналогичные результаты. На фоне приема тенофовира наблюдалось улучшение липидного профиля, уменьшение выраженности липоатрофии и митохондриальной токсичности, а также повышение степени удовлетворенности пациентов лечением (Milinkovic 2007, DeJesus

2008, Ribera 2008, Fisher 2010, McComsey 2011, Martinez 2012). Положительный эффект также был зарегистрирован при переключении с ABC+3ТС на TDF+FTC (Behrens 2012, Campo 2013).

В проведенном недавно двойном слепом рандомизированном исследовании ACTG A5206 были получены впечатляющие результаты: даже простое добавление тенофовира к текущей схеме АРТ способствовало улучшению липидного профиля, по сравнению с плацебо (Tungsiripat 2010). За счет чего развивается данный липидоснижающий эффект, по-прежнему неизвестно. В одном из ретроспективных исследований наряду с улучшением липидного профиля наблюдалось улучшение показателей печеночных проб (Schewe 2006).

Тем не менее, замену на тенофовир не стоит выполнять необдуманно, следует отметить, что подобная коррекция терапии может привести и к отрицательным эффектам. У пациентов, ранее не получавших лечение, в рандомизированных исследованиях наблюдалось, в том числе, уменьшение плотности костной ткани, более выраженное, чем при использовании других НИОТ (Martin 2009, Stellbrink 2010). Этот отрицательный эффект также наблюдался при переключении на тенофовир (McComsey 2011, Haskelberg 2012, Rasmussen 2012) и постепенно исчезал при повторной замене тенофовира на ралтегравир (Bloch 2012). Также следует обратить внимание на потенциальную нефротоксичность тенофовира.

Замены на тенофовир-содержащие тройные нуклеозидные комбинации из вирусологических соображений следует избегать. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что после многолетнего подавления репликации вируса замена на подобные комбинации (Hoogewerf 2003, Perez-Elias 2005) сопровождается высоким риском повторного повышения вирусной нагрузки. Барьер к развитию резистентности при этом является слишком низким, о чем свидетельствует представленный выше пример (Таблица 7.2.).

На практике замена ИП и/или D4Т/AZТ также часто выполняется из соображений долгосрочной токсичности, то же можно сказать о замене DDI. Эта тактика основана на результатах лабораторных исследований, которые свидетельствуют о различиях митохондриальной токсичности в клеточных культурах на фоне приема различных НИОТ. Также появляются критические отзывы и результаты рандомизированных исследований, свидетельствующие об обязательности замены эфавиренза (Achhra 2014).

В настоящее время ученые обращают много внимания на методы упрощения терапии, в рамках которых разрабатывается возможность применения монотерапии или нуклеозид-сберегающей терапии. Тем не менее, однозначных доказательств положительного клинического эффекта до сих пор не обнаружено. Таким образом, при отсутствии жалоб коррекция схемы лечения до монотерапии или нуклеозид-сберегающей терапии только на основании теоретических преимуществ едва ли оправдана. Далее будут обсуждаться актуальные данные по этой теме.

### **Коррекция до нуклеозид-сберегающей терапии**

Нуклеозид-сберегающая терапия – это попытка полностью или частично (двухкомпонентная терапия) убрать НИОТ из антиретровирусной терапии. В последние годы нуклеозид-сберегающая терапия усиленно изучается на примере пациентов, ранее получавших лечение и имеющих выраженное подавление репликации вируса до переключения на данную схему. Далее см. информацию об исследованиях по нуклеозид-сберегающей терапии, в том числе частично посвященных ее переносимости, проведенных на пациентах с вирусологической неудачей. При этом по комбинациям ИП+ННИОТ дополнительной информации получено не было, а в случае лопинавира/г в сочетании с эфавирензом или невирапином были получены противоречивые результаты, иногда даже наблюдалось увеличение количества нежелательных явлений и случаев вирусологических неудач (Fischl 2007, Tebas 2007+2009). Эти методы так и не были внедрены в практику.

**ИП плюс ингибитор интегразы:** В недавно проведенном исследовании NEAT у наивных пациентов была зарегистрирована высокая эффективность комбинации

## 244 Антиретровирусная терапия (АРТ)

дарунавир/г+ралтегравир (см. выше). Это говорит о том, что вопрос о применении подобных схем терапии также может рассматриваться у лиц, ранее получавших лечение и имеющих выраженное подавление репликации вируса. Тем не менее, данные по этому вопросу являются недостаточными и в значительной мере ограничены применением ралтегравира в качестве ингибитора интегразы. В большинстве неконтролируемых исследований по применению атазанавира или дарунавира/г в комбинации с ралтегравиром не было получено отрицательных сигналов в отношении подавления репликации вируса (Ruane 2009, Allavena 2009, Ripamonti 2009). В данный момент проводятся масштабные исследования. В исследовании KITE у 60 пациентов на фоне приема комбинации лопинавир/г + ралтегравир было зарегистрировано подавление репликации вируса, однако это сопровождалось выраженной гипертриглицеридемией. Неблагоприятное влияние данной комбинации на липидный профиль было также выявлено в исследовании SECOND-LINE, проведенном на пациентах ранее получавших лечение и перенесших вирусологическую неудачу (см. ниже), тем не менее, данный побочный эффект сопровождался благоприятной динамикой липодистрофии и плотности костной ткани (Martin 2013). В исследовании SPARE на фоне применения комбинации дарунавир/г + ралтегравир улучшения функции почек выявлено не было (Nishijima 2014). До настоящего времени остается неясным, улучшает ли эта стратегия долгосрочную переносимость АРТ. Положительного влияния на дислипидемию в каждом конкретном случае ожидать не следует.

**ННИОТ плюс ингибитор интегразы (плюс, возможно, маравирок):** В одном из небольших французских исследований, проведенном на 39 пациентах, была подтверждена (на первый взгляд, недостаточно достоверно) выдающаяся эффективность комбинации ралтегравир+невирапин. Все его участники ранее получали терапию в течение нескольких лет, при этом находились на стандартной невирапин-содержащей схеме АРТ на протяжении как минимум 6 месяцев и имели неопределяемую вирусную нагрузку. В ходе исследования проводилась ИП/г: частично – ралтегравиром, частично – TDF+FTC. На протяжении более чем 27 месяцев после переключения на двухкомпонентную терапию был зарегистрирован только один случай вирусологической неудачи (Reliquet 2014). Аналогичная картина наблюдалась в пилотном исследовании и в ретроспективном анализе, в которые были включены пациенты (25 пациентов и 91 пациент соответственно), получавшие ралтегравир+этравирин (Monteiro 2014, Calin 2013). Комбинация ННИОТ+ралтегравир с потенциальным дополнительным приемом маравирока до настоящего времени продолжает изучаться преимущественно в условиях резервной терапии. Имеющиеся данные относятся в основном к комбинации этравирин+ралтегравир+маравирок. В одном из итальянских исследований у 25/26 пациентов через 4 года терапии вирусная нагрузка сохранялась на неопределяемом уровне (Nozza 2014).

**Нуклеозид-сберегающая терапия, не содержащая ИП, ННИОТ:** Это экспериментальная комбинация; в недавно проведенном одnogруппном пилотном исследовании ROCnRAL, в котором приняли участие 44 пациента с липодистрофией, было установлено, что ее эффективность может быть сомнительной (Katlama 2014). Медиана продолжительности АРТ в анамнезе у данных пациентов составила 15 лет, а медиана пребывания в статусе неопределяемой вирусной нагрузки составила более 5 лет. После переключения на «нуклеозид/ИП-сберегающую терапию», включавшую в себя ралтегравир+маравирок, терапевтическая неудача была зарегистрирована в общей сложности у 7 пациентов, у 3 из которых была выявлена резистентность к RAL, в связи с чем исследование было преждевременно прекращено. Результаты исследования ROCnRAL и опыт итальянских ученых (Nozza 2014), к сожалению, были категоричными, они свидетельствовали о том, что не все так хорошо, и даже при крайне длительном подавлении репликации вируса следует соблюдать осторожность. Проводимое в настоящее время исследование NNNB («NoNucNoBoost», «Без нуклеозидов и усиления») направлено на изучение вопроса о возможности применения подобной комбинации в отсутствие проблем резистентности и

длительной терапии в анамнезе. В данном исследовании принимали участие наивные пациенты, которые изначально получали 4-компонентную терапию, включавшую в себя TDF+FTC+маравирик+ралтегравир, а после 24 недель лечения при выраженном подавлении репликации вируса были переключены на упрощенную терапию ралтегравир+маравирик. В пилотном исследовании 10/10 пациентов имели вирусную нагрузку менее 50 копий/мл до 48 недели, в последующем в данное исследование было дополнительно включено еще 30 пациентов (Cotte 2013).

**Двухкомпонентная терапия, содержащая ЗТС:** Удивительно благоприятная картина, наблюдаемая в исследовании GARDEL у наивных пациентов (см. выше), наблюдалась также у пациентов, ранее получавших лечение. В двух испанских исследованиях OLE и SALT приняли участие пациенты (239 и 286 пациентов соответственно), которые более 6 месяцев получали классическую АРТ на основе двух НИОТ и имели неопределяемую вирусную нагрузку. В ходе исследований пациенты были переключены на лопинавир/г+ЗТС/FTC или атазанавир/г+ЗТС или продолжали стандартную терапию, содержащую ИП/г + 2 НИОТ. После 48 недель лечения обе схемы двухкомпонентной терапии были признаны такими же эффективными, как комбинация, содержащая 2 НИОТ. При этом не наблюдалось учащения скачков вирусной нагрузки, однако улучшения переносимости также зарегистрировано не было (Gatell 2014, Perez-Molina 2014). В настоящее время компания AbbVie усиленно работает над созданием комбинированного препарата, содержащего ЗТС. Факторы риска неудачи в лечении еще не разработаны с достаточной точностью, тем не менее, это необходимо, чтобы иметь возможность рекомендовать двухкомпонентную терапию для более широкого применения.

**Вывод:** У пациентов, ранее получавших лечение и имеющих выраженное подавление репликации вируса, предполагается наличие хорошей приверженности лечению и отсутствие проблемы резистентности. Но это же не все факторы! Таким образом, данная схема терапии не должна применяться вне рамок клинических исследований и без достаточных оснований. В течение первых нескольких месяцев рекомендуется тщательный мониторинг, направленный на максимально возможную минимизацию риска развития резистентности. К примеру, до сих пор отсутствуют доказательства того, что данная схема терапии уменьшает выраженность липодистрофии. В целом, общее состояние данных все еще является крайне сомнительным. В настоящее время лучшим вариантом считается двухкомпонентная терапия, включающая в себя усиленный ИП и ЗТС.

### 6.7.3. Коррекция терапии при вирусологической неудаче в лечении

Коррекция терапии при вирусологической неудаче в лечении требует врачебной интуиции и решительности. А также опыта. Здесь можно совершить много ошибок. С одной стороны, при вирусологической неудаче, естественно, возникает угроза развития резистентности (если ее еще нет), с другой стороны, для неопытного врача часто характерна тенденция к слишком быстрому переключению терапии, что не всегда является правильным решением. Часто пациент может запутаться в различных вариантах терапии. Если пациент по каким-либо причинам неправильно принимает АРТ – при назначении новой терапии часто бывает то же самое. В таких случаях переключение терапии только порождает новые недоразумения и дальнейшую резистентность. Всегда важно объяснять скептически настроенным пациентам, когда и почему необходимо поменять лечение («Не должен ли я оставить какие-то препараты на потом?»).

Тем не менее, основное правило может быть следующим: при отсутствии подавления репликации вируса и/или повторном подъеме плазменной вирусной нагрузки схему АРТ следует менять немедленно, иначе при определенных обстоятельствах могут быть потеряны будущие терапевтические варианты. На недостаточное подавление репликации вируса или вирусологическую неудачу нужно ориентироваться в случаях отсутствия повторного

снижения вирусной нагрузки ниже порога количественного определения. Проблема временной виремии (скачки вирусной нагрузки), которая обычно не требует коррекции терапии, рассмотрена в разделе «*Принципы терапии*».

Даже единичные мутации резистентности могут стать проблемой: так наличие мутации K65R, селекция которой часто происходит на фоне трехкомпонентной нуклеозидной терапии, содержащей тенофовир, а также абакавир, 3ТС, FTC и DDI, оказывает значительное влияние на эффективность. Сохранение вирусной репликации при недостаточной плазменной концентрации препарата – это идеальная основа для развития резистентности. Таким образом, при однозначной вирусологической неудаче нельзя долго сомневаться: чем дольше мы ждем, тем будет сложнее. Отсутствие достаточного подавления репликации вируса означает повторное повышение вирусной нагрузки выше порога количественного определения, равного 50 копий/мл. Тем не менее, некоторые врачи предлагают занимать выжидательную позицию при наличии вирусной нагрузки, достигающей 500 или даже 1000 копий/мл, на протяжении нескольких месяцев. У пациентов с большим количеством вариантов последующего лечения и хорошей комплаентностью мы считаем подобное ожидание неоправданным, за некоторыми исключениями. Кроме того, слова пациента об отсутствии реальных жалоб часто не соответствуют действительности!

Очевидно, эти соображения не всегда играют роль в клинической практике: согласно результатам анализа, проведенного в Великобритании, 34 % из 694 пациентов более 6 месяцев получали вирусологически неэффективные комбинации. К факторам, ассоциированным с быстрой коррекцией терапии, можно отнести низкий уровень клеток CD4, высокую вирусную нагрузку и пожилой возраст (Lee 2008).

Аргументы для быстрой коррекции терапии при вирусологической неудаче	Аргументы для выжидательной позиции при вирусологической неудаче
Вирус сохраняется возможность для дальнейшего развития резистентности	Новые схемы терапии создают риск новых проявлений токсичности, непереносимости, что даже иногда требует отмены терапии
Это позволит сохранить дополнительные варианты схем терапии	При низкой виремии большинство пациентов являются иммунологически (и клинически) стабильными
Чем менее выражена резистентность, тем успешнее будет переключение терапии	Репликационная способность часто снижена даже без коррекции терапии
Чем ниже вирусная нагрузка на момент переключения, тем лучше ответ на новую терапию	При низкой вирусной нагрузке часто не возможно выполнение анализа на резистентность, однако если резистентность уже есть – переключение выполняют «вслепую»
Часто последующая схема терапии не сложнее, чем текущая – иногда даже существует возможность упрощения терапии (1 р/сутки, исключение D4Т/DDI и т. д.)	Чем выше переносимость и простота схемы терапии, подлежащей переключению, тем тяжелее это для пациента

Тем не менее, если развивается значительная резистентность, и терапия «проваливается», то ситуация выглядит несколько иначе. Имеется совсем мало рандомизированных исследований, в которых изучался вопрос о том, когда должно выполняться переключение терапии при вирусологической неудаче – немедленно или через некоторое время. Первые результаты рандомизированных исследований имеют небольшое значение, но все же указывают на то, что в подобных случаях не следует ожидать слишком многого (Nasta 2006, Tenorio 2009). Ограничением подобных исследований является небольшое количество подобных случаев: совершенно очевидно, что трудно мотивировать пациентов и лечащих врачей на подобные стратегические исследования.

Как минимум при неудаче терапии на основе ИП есть несколько больше времени. В проспективной когорте John Hopkins среди пациентов с вирусологической неудачей связи



между отсроченной модификацией АРТ и повышением смертности выявлено не было, как минимум у пациентов, получавших терапию на основе ИП (Petersen 2008). Так в исследовании ТИТАН количество приобретенных мутаций резистентности к ИП не влияло на успех терапии на основе дарунавира и лопинавира (De Meyer 2008).

При клинической (СПИД) или иммунологической (падение уровня CD4 или замедленный подъем) неудаче и снижении вирусной нагрузки менее 50 копий/мл успех переключения терапии является сомнительным. Некоторые комбинации, такие как тенофовир + DDI, в таких случаях скорее неблагоприятны в отношении восстановления иммунитета; при приеме подобных комбинаций следует провести коррекцию терапии. Также можно попытаться заменить AZT. Тем не менее, коррекция антиретровирусной терапии сама по себе едва ли может улучшить остальные иммунологические показатели.

Важно отметить, что при вирусологической неудаче должна быть точно проанализирована индивидуальная ситуация пациента. С этой целью следует задать следующие вопросы:

**Почему вирусная нагрузка снова стала определяемой или все еще остается определяемой?** Наличие вирусной нагрузки более 50 копий/мл необязательно означает развитие резистентности. Частой, если не самой частой причиной являются скачки вирусной нагрузки – временные подъемы вирусной нагрузки, которые чаще всего не имеют практического значения (см. подробное обсуждение в разделе *Принципы терапии*). Их амплитуда практически всегда лежит в диапазоне до 400 копий/мл. Мысли о переключении терапии должны возникать только после краткосрочного контроля (4 недели) и получения определяемых показателей вирусной нагрузки в дальнейшем. Но само собой разумеется, что при этом необходимо продолжать терапию: это позволит проверить потенциальную возможность падения плазменных концентраций препаратов (за ней необходимо следить!) ниже необходимого уровня. В свою очередь, это может иметь различные причины, такие как нарушение всасывания или слишком низкая дозировка (к примеру, у пациентов с большой массой тела, пациентов в тяжелом состоянии). Также важно учесть потенциальные взаимодействия с другими препаратами, принимаемыми одновременно.

**Какова комплаентность пациента?** Это играет решающую роль. Необходимо открыто обсудить потенциальные проблемы приема препаратов. Действительно ли пациент получает терапию ежедневно, как назначено врачом? Если нет, то в чем причина? Слишком много таблеток? Трудно соблюдать ограничения, связанные с приемом препаратов? Было бы лучше принимать препараты один раз в сутки? Есть ли другие причины (к примеру, депрессия)? Непонимание требований к приему препаратов? Многие пациенты даже после нескольких лет терапии не знают, какие именно препараты они принимают. В таких случаях ошибки неизбежны. Следует снова поговорить о плохой комплаентности как причине угрозы развития резистентности. При каждом повторном появлении определяемой вирусной нагрузки на фоне достаточной плазменной концентрации препаратов необходимо постоянное переключение терапии.

**Насколько опасно оставлять текущую комбинацию препаратов?** Терапия на основе ННИОТ крайне чувствительна, поскольку она характеризуется угрозой особенно быстрого развития перекрестной резистентности в пределах класса. Таким образом, быстрое переключение схемы терапии на основе ННИОТ еще важнее, чем терапии на основе препаратов других классов. Даже несколько дней или недель – это может быть слишком много! Возможность быстрого развития резистентности следует учитывать при приеме ЗТС (и FTC), а также, вероятно, при приеме ингибитора интегразы ралтегравира. При использовании схемы терапии на основе ИП, не содержащей ННИОТ, у врача, вероятно, больше времени. Тем не менее, считается, что чем выше вирусная нагрузка на момент переключения, тем ниже надежды на успех – поэтому не нужно ждать слишком долго.

**Какие возможности для переключения терапии имеются сейчас, и к каким последствиям могло бы привести их использование?** Чем больше количество

## 248 Антиретровирусная терапия (АРТ)

потенциальных вариантов лечения и чем они проще, тем скорее их следует использовать. Частая оптимизация терапии возможна с относительно небольшим количеством издержек (к примеру, прием абакавира в комбинации с одним препаратом класса ННИОТ). В этих случаях решение о переключении или оптимизации терапии принять легче.

С другой стороны, у пациентов, получающих 3 НИОТ, при определенных обстоятельствах может быть целесообразным продолжать терапию даже при отсутствии полного подавления плазменной вирусемии. Часто повторных подъемов вирусной нагрузки выше исходного значения не наблюдается, а количество клеток CD4 остается стабильным или увеличивается. Некоторые эксперты поддерживают выжидательную тактику в подобных случаях. В случае с нуклеозидными аналогами следует учитывать возможность развития резистентности: прежде всего, необходимо сберечь для дальнейшей терапии ННИОТ, ИП и препараты новых классов.

Даже при уже имеющейся множественной резистентности, вероятно, можно сначала подождать (см. выше). Расходование новых классов лекарственных препаратов часто не имеет смысла, особенно при сохраняющейся некомплаентности. Таким образом, до переключения терапии всегда следует уточнить вопрос о том, готов ли пациент к оптимизации терапии или назначению новой терапии.

### **Вирусологическая неудача: О чем следует подумать до переключения терапии**

- Насколько чувствительна к развитию резистентности текущая схема терапии? На фоне приема ННИОТ, ЗТС/ФТС, ралтегавира, элвитегавира резистентность развивается относительно быстро, поэтому данная терапия требует частого переключения
- Чем ниже вирусная нагрузка, тем более перспективным является переключение терапии
- Но следует выяснить, имеет ли вообще место в данном случае вирусологическая неудача, которая представляет собой стойкий подъем вирусной нагрузки (или это «скачок» вирусной нагрузки?). Необходим краткосрочный контроль в течение 2-4 недель!
- Есть ли другие причины для получения определяемой вирусной нагрузки? Нарушение всасывания?
- Какие еще препараты пациент принимает с ведома/без ведома врача, осуществляющего лечение ВИЧ-инфекции? Все препараты должны быть зарегистрированы: как «лекарство от желудка, назначенное семейным врачом» (ИПП?), так и «растительный» препарат от «народного целителя»
- Принимает ли пациент текущую АРТ правильно, или существует потенциальное недопонимание? Были ли перерывы в терапии?
- О чем говорят плазменные концентрации препаратов? И вообще что говорит сам пациент?
- Какие терапевтические возможности имеются в настоящее время? Что будет означать переключение терапии для пациента? Может ли пациент вообще начать новую схему терапии?
- Есть ли какие-либо актуальные результаты анализа на резистентность? (если нет – выполнить анализ!)
- При наличии мутаций резистентности к применяемым в настоящее время классам лекарственных средств возможна выжидательная тактика: пациента спокойно готовят к новой схеме терапии

## 6.8. Как можно изменить схему АРТ?

CHRISTIAN HOFFMANN

Переключение вследствие нежелательных явлений на фоне эффективной в остальном терапии чаще всего является достаточно простым. Подозрительный лекарственный препарат заменяется другим препаратом того же класса. Тяжелее, если препарат замены противопоказан из-за потенциальной токсичности, или есть основания полагать, что существует резистентность к нескольким препаратам. В сложных случаях, при наличии предшествующей терапии более 15 лет, решение может быть принято только в индивидуальном порядке. Опытные врачи должны обсуждать подобные случаи со своими коллегами. В связи с этим в некоторых медицинских центрах организованы «занятия по переключению терапии», на которых тяжелые клинические случаи обсуждаются в широком кругу вирусологов (которые чаще всего знают, какие препараты могли бы иметь смысл при особых видах резистентности) и врачей-клиницистов (которые чаще всего знают, какая терапия не имеет смысла для пациентов).

В данном разделе обсуждаются две основные ситуации: переключение при вирусологической неудаче и переключение с целью упрощения АРТ. Переключение терапии на основании нежелательных явлений обсуждается в предыдущем разделе.

### Переключение при вирусологической неудаче

При этом имеют принципиальное значение те же условия, что и при первичной терапии. Следует учитывать комплаентность, требования к приему препарата, сопутствующие заболевания и сопутствующий прием лекарственных препаратов/лекарственные взаимодействия. Кроме того, решающую роль играет предшествующая терапия и потенциально существующая резистентность.

Выполнение анализа на наличие резистентности желательно при каждом переключении терапии на фоне вирусологической неудачи, кроме того, желательно учитывать возможность возмещения стоимости препаратов медицинской страховкой, однако это не всегда практически осуществимо. В связи с этим полезно знать основные мутации резистентности, в частности, к нуклеозидным аналогам (Таблица 8.1).

Таблица 8.1: Ожидаемая резистентность на фоне приема различных базовых комбинаций на основе НИОТ

Неудачная базовая комбинация нуклеозидных препаратов	Мутации
AZT/D4T+3TC AZT+3TC+ABC	M184V, при увеличении продолжительности ожидания – TAM
TDF+3TC/FTC	K65R и/или M184V
ABC+3TC	L74V > K65R и/или M184V
AZT/D4T+DDI	TAM, Q151M, T69ins
TDF+ABC/DDI	K65R

Переключение терапии при вирусологической неудаче основано на принципе «чем быстрее, тем лучше». Нельзя оставлять вирусу время для генерирования новых мутаций резистентности. Чем дольше ждать, тем сложнее будет резистентность данного штамма (Wallis 2010). Второй принцип звучит следующим образом: «чем больше заменено препаратов в схеме АРТ, чем выше вероятность того, что новая терапия будет достаточной. Опорные данные, которые могли бы учитываться при отсутствии данных о резистентности, представлены в Таблице 8.2.

**Вирусологическая неудача терапии на основе ННИОТ:** Перекрестная резистентность наиболее характерна для невирапина и эфавиренза, причем в данном случае развитие резистентности происходит крайне быстро. Это также относится к рилпивирину, который относительно восприимчив к развитию резистентности при высокой вирусной нагрузке. Продолжение приема ННИОТ при наличии резистентности не дает эффекта, поскольку не влияет на репликационную способность вирусов. Более того: поскольку совокупная резистентность к ННИОТ влияет также на эффективность этравирина, относящегося к ННИОТ второго поколения, прием данных препаратов должен быть исключен. Если позволяет профиль резистентности, следует быстро выполнить переключение на зарегистрированную комбинацию с усиленным ИП. Подобное действие на эффективность этравирина при неудаче в лечении на фоне приема невирапина, по-видимому, сохраняется дольше, чем на фоне приема эфавиренза (Cozzi-Lepri 2011). Рилпивирин также показал свою эффективность *in vivo* в небольшой серии клинических случаев носительства изолированной мутации K103N (Rokx 2014).

У всех пациентов с длительной предшествующей терапией на основе НИОТ и ННИОТ должны назначаться усиленные ИП. Как было установлено в недавно проведенном крупном рандомизированном исследовании SECOND-LINE (2013), они не должны комбинироваться с НИОТ, но могут комбинироваться с ралтегравиром. В ходе данного исследования комбинация лопинавира/г с ралтегравиром была признана абсолютно эквивалентной стандартной терапии на основе ИП/г.

Самое крупное на настоящий момент исследование по изучению неудач на фоне терапии ННИОТ было проведено в странах Африки, расположенных южнее Сахары (Paton 2014). В трехгрупповом рандомизированном исследовании EARNEST приняли участие 1277 пациентов, которые получали либо стандартную схему терапии на основе ИП/г (лопинавир/г + 2-3 ранее применявшихся НИОТ = стандартная группа), либо схему ИП/г + ралтегравир (чаще всего лопинавир/г, но также и дарунавир/г = нуклеозид-сберегающая группа), либо монотерапию ИП/г после 12 недель индукционной терапии в комбинации с ралтегравиром (= группа монотерапии). Количество пациентов с вирусной нагрузкой менее 400 копий/мл через 96 недель составило около 86 % в стандартной группе, около 86 % в нуклеозид-сберегающей группе и около 61 % в группе монотерапии. В отношении первичной конечной точки, в качестве которой по прагматическим соображениям был выбран «хороший клинический контроль ВИЧ-инфекции» (отсутствие СПИДа или летального исхода, отсутствие снижения уровня CD4 менее 200 клеток/мкл, отсутствие повышения вирусной нагрузки более 10 000 копий/мл), группа монотерапии показала плохой результат (частота достижения первичной конечной точки – 55 %, в то время как в двух других группах – 60 % и 64 % соответственно). Даже в отсутствии обязательного переноса данных результатов на европейскую популяцию они свидетельствуют о том, что применение нуклеозид-сберегающей терапии и монотерапии в качестве альтернативы при вирусологической неудаче (потенциально обусловленной низкой приверженностью лечению) не является хорошей идеей. Монотерапия ИП, которая могла бы рассматриваться в качестве потенциального варианта лечения при подавлении репликации вируса (см. ниже), показала неутешительные результаты уже в следующем исследовании (Bunupuradah 2013).

**Вирусологическая неудача терапии на основе ИП/г:** Для ИП также характерна значимая перекрестная резистентность. Препараты первого поколения, такие как саквинавир или индинавир, при неэффективности могут быть заменены на лопинавир/г или дарунавир/г. При неудаче на фоне последующей терапии следует переключить ее на ингибиторы интегразы. Тем не менее, ввиду высокого барьера к развитию резистентности у лопинавира/г и дарунавир/г переключение АРТ не всегда должно осуществляться немедленно. Низкий уровень виремии на фоне приема ИП наблюдается нередко и не всегда свидетельствует о неудаче в лечении. Даже при наличии мутации резистентности к НИОТ M184V АРТ может быть продолжена. Действие полностью эффективного усиленного ИП, достаточного для вирусологического успеха, при продолжении приема цитидиновых аналогов ЗТС или ФТС

консервирует мутацию M184V, оказывая влияние на репликационную способность вируса (Hull 2009). Тем не менее, если еще имеются в наличии другие достаточно активные препараты, может также считаться целесообразным полный отказ от НИОТ (Tashima 2013).

Таблица 8.2: Потенциальное переключение первичной терапии при отсутствии сведений о лекарственной резистентности\*

Потерпевшая неудачу схема первичной терапии	Потенциально эффективная новая схема
2 НИОТ + 1 ННИОТ	Вместо ННИОТ назначают ИП/г (при быстрой замене), или 1-2 новых нуклеозидных препарата, или ИП/г + RAL
2 НИОТ + 1 ИП/г	1-2 новых нуклеозидных препарата + ИИ (DTG потенциально лучше, чем RAL)
2 НИОТ + 1 ИИ	1-2 новых нуклеозидных препарата + ИП/г (при быстром действии)

\* В каждом конкретном случае могут быть целесообразны другие варианты переключения терапии или выжидательная тактика. Информацию о тактике лечения при сложном профиле резистентности см. также в разделе «Резервная терапия».

При однозначной неудаче схемы терапии на основе ИП (повторный подъем вiremии более 200 копий/мл, выявление резистентности), как правило, необходимо переключение на схему терапии, содержащую ингибитор интегразы. Назначение нового ННИОТ при продолжении приема НИОТ само по себе часто не ведет к неудаче в лечении (Abgrall 2007, Khaykin 2008). Ралтегравир и элвитегравир/с были признаны абсолютно эквивалентными у пациентов с вирусологической неудачей (чаще наблюдается на фоне терапии на основе ИП). В двойном слепом рандомизированном исследовании 145 после 96 недель терапии частота достижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл составила 45 % и 48 % соответственно (все пациенты дополнительно получали один активный ИП/г и третий препарат) (Elion 2013). В двойном слепом исследовании с похожим дизайном SAILING, в котором принимали участие преимущественно пациенты, ранее получавшие ИП (n=715), долутегравир был даже эффективнее, чем ралтегравир (Cahn 2013). Частота достижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл после 48 недель терапии составила 71 % и 64 % соответственно, при этом на фоне приема долутегравира было зарегистрировано значительно меньше мутаций резистентности. Существующие данные указывают на то, что в настоящее время этот препарат является оптимальным при неудаче терапии на основе ИП. Также получены впечатляющие данные по поводу резервной терапии (см. следующий раздел).

**Вирусологическая неудача на фоне приема ингибиторов интегразы:** До настоящего времени этот результат является редким, в рамках первичной терапии его ожидаемая частота составляет около 1 %. Чтобы не растратить потенциал всего класса препаратов, необходимо проводить замену быстро! При наличии изолированной и ограниченной резистентности к ингибиторам интегразы на фоне приема элвитегравира или ралтегравира можно назначить долутегравир в высоких дозах (см. главу, посвященную резервной терапии). При одновременной резистентности к НИОТ или комплексной резистентности к ингибиторам интегразы должна выполняться замена на ИП/г-содержащую схему терапии. Назначение ННИОТ при одновременной резистентности к НИОТ является потенциально вредным.

### **Переключение с целью упрощения терапии – функционирующая «поддерживающая терапия»?**

Можно ли лечить ВИЧ-инфекцию аналогично, к примеру, микобактериальной инфекции, т.е. проводить интенсивный цикл индукционной терапии с последующей менее токсичной (и более дешевой) поддерживающей терапией? Результаты ранних рандомизированных исследований (Trilege, ADAM, ACTG 343) были неутешительными: поддерживающая терапия ВИЧ-инфекции была признана невозможной. Разумеется, при этом применялись

устаревшие препараты, такие как саквинавир, индинавир или нелфинавир (Havlir 1998, Reijers 1998, Flander 2002).

В последние годы отрицательное представление о поддерживающей терапии было несколько скорректировано при появлении препаратов с высоким барьером к развитию резистентности. Рандомизированные исследования проводились в основном по лопинавиру/г и дарунавиру/г, частично – по атазанавиру/г (Табелле 8.3). Полученные результаты свидетельствуют о том, что в большинстве случаев при замене на монотерапию ИП/г подавление репликации вируса сохраняется. В исследовании ОК04 (период наблюдения достигал 4 лет) применение лопинавира/г даже могло приводить к уменьшению выраженности липоатрофии (Cameron 2007, Pulido 2008). Тем не менее, в другом исследовании было установлено отсутствие эффекта в отношении липоатрофии (Bernadino 2013). В исследовании MONARK при переключении на монотерапию дарунавиром/г наблюдалось увеличение плотности костной ткани (Guarladi 2014). Также была признана потенциальная целесообразность монотерапии лопинавиром/г до и во время терапии HCV-инфекции (Hasson 2013). Тем не менее, у некоторых пациентов на фоне приема лопинавира/г наблюдался низкий уровень виремии, особенно при низком уровне CD4 и низкой комплаентности, что можно считать ожидаемым (Campo 2007, Pulido 2008, Gutmann 2010). Аналогичная картина наблюдалась у наивных пациентов (см. выше).

Также были опубликованы результаты двух крупных рандомизированных исследований по дарунавиру MONET и MONOI, имеющих практически идентичный дизайн (Clumesc 2011, Valantin 2012). В исследовании MONET после 96 недель лечения не было получено четких признаков отсутствия превосходства комбинированной терапии над монотерапией, по меньшей мере, в отношении анализа первичной конечной точки (Clumesc 2011). После 96 недель лечения частота снижения вирусной нагрузки ниже порога количественного определения (50 копий/мл) составила 82 % в стандартной группе и 78 % в группе монотерапии дарунавиром. После 144 недель лечения показатель межгрупповых различий увеличился с 4 % до 6 % (Arribas 2012). Если коррекция терапии была успешной в вирусологическом отношении и не расценивалась как неудача, различия нивелировались. Потенциальной причиной данных различий была более низкая приверженность лечению в группе монотерапии (кроме того, в ней было значительно больше пациентов с HCV-коинфекцией). В исследовании MONOI после 96 недель лечения транзиторная виремия в группе монотерапии встречалась чаще, длительный вирусологический контроль со стойким снижением вирусной нагрузки менее 50 копий/мл без скачков наблюдался у 59 % и 70 % соответственно (Valantin 2012). К факторам неудачи в лечении относились высокое содержание провирусной ДНК (Marcelin 2011), небольшая продолжительность предшествующей терапии и снижение комплаентности (Lambert-Niclot 2011). Случаев развития резистентности к дарунавиру не было зарегистрировано ни в исследовании MONET, ни в исследовании MONOI (Lambert-Niclot 2012, Pulido 2012). Потенциальная плазменная концентрация дарунавира в отсутствие НИОТ была несколько снижена (Garvey 2010). В исследовании MONOI у нескольких пациентов наблюдалось уменьшение выраженности липоатрофии (Valantin 2012).

Таблица 8.3: Рандомизированные исследования по переключению на поддерживающую монотерапию ИП/г

Источник	N	«Поддерживающая терапия»	Нед.	Ниже 50 копий/мл?
Nunes 2009 (KaMo)	60	LPV/г в сравнении с 2 НИОТ+LPV/г	96	80 % и 87 % (ИТТ, ВН < 80)
Campo 2009 (M03-613)	155	LPV/г в сравнении с CBV+EFV	96	60 % и 63 % (ИТТ), в группе монотерапии виремия была значительно ниже
Pulido 2008 (исследование ОК04)	205	LPV/г в сравнении с 2 НИОТ+LPV/г	48	85 % и 90 % (ИТТ), отсутствие превосходства, но чаще наблюдалась низкая виремия

Таблица 8.3: Рандомизированные исследования по переключению на поддерживающую монотерапию ИП/г (продолжение)

Источник	N	«Поддерживающая терапия»	Нед.	Ниже 50 копий/мл?
Meynard 2010 (KALESOLO)	186	LPV/г в сравнении с продолжением АРТ по прежней схеме	48	84 % и 88 % (ИТТ), отсутствие превосходства не было подтверждено, чаще наблюдалась низкая вирусная нагрузка
Gutmann 2010	60	LPV/г в сравнении с продолжением АРТ по прежней схеме	24	Частота вирусологической неудачи на фоне монотерапии составила 21 %! Прежде всего подобные случаи регистрировались при низком уровне CD4. Исследование преждевременно прекращено!
Cahn 2011	80	LPV/г в сравнении с продолжением АРТ по прежней схеме	48	98 % и 95 % (LOCV, ВН < 200)
Clumeck 2011 (MONET)	256	DRV/г в сравнении с 2 НИОТ+DRV/г	96	78 % и 82 % (ИТТ), отсутствие превосходства не подтверждено полностью
Valentin 2012 (MONOI)	225	DRV/г в сравнении с 2 НИОТ+DRV/г	96	84 % и 88 %, отсутствие превосходства подтверждено только частично (в зависимости от метода оценки)
Castagna 2014 (MODAt)	103	ATV/г в сравнении с 2 НИОТ + ATV/г	48	73 % и 85 % (ИТТ), после повторной интенсификации – 92 % и 85 %

ИТТ = популяция всех рандомизированных пациентов

По другим ИП имеется меньшее количество данных. По индинавиру/г, саквинавиру/г и фосампренавиру/г было проведено одногруппное пилотное исследование, в котором было частично подтверждено превосходство комбинированной терапии над монотерапией (Kahlert 2004, Patricia 2010, Saumoy 2011). В исследовании Ataritmo у некоторых пациентов на фоне приема атазанавира наблюдалось повышение вирусной нагрузки в ликворе до определяемого уровня при выраженном подавлении вирусной нагрузки в крови. В исследовании OREY вирусологическая неудача была зарегистрирована у 9/63 пациентов (Pulido 2009).

В последнее время сохраняет свое значение тактика применения ЗТС в качестве единственного НИОТ. В исследованиях SALT и OLE проводится изучение комбинаций атазанавир/г+ЗТС и лопинавир/г+ЗТС («двухкомпонентная терапия», см. выше), которые, как ожидается, будут обладать несколько более высокой эффективностью, чем монотерапия. Предварительные результаты позволяют на это надеяться. Что касается двухкомпонентной ННИОТ-содержащей терапии, напротив, было установлено отсутствие функционального эффекта. На фоне применения комбинации TDF+эфапиренз в рамках исследования COOL даже регистрировались вирусологические рецидивы (Girard 2006).

Вывод: Монотерапия усиленными ИП, такими как лопинавир/г и дарунавир/г, несколько менее эффективна, чем классическая терапия (обзор: Mathis 2011). В большинстве случаев на фоне данной терапии наблюдается низкая вирусная нагрузка при отсутствии резистентности, при повторной интенсификации терапии неблагоприятные явления исчезают. К факторам риска неудачи монотерапии следует отнести, прежде всего, низкую комплаентность, раннюю вирусологическую неудачу и низкий уровень CD4. Монотерапия как «теоретическая» стратегия в настоящее время считается неоправданной. Тем не менее, в отдельных случаях данная тактика позволяет уменьшить выраженность нежелательных явлений. Двухкомпонентная терапия, представляющая собой комбинацию усиленного ИП и ЗТС, характеризуется потенциальными преимуществами. В настоящее время разрабатывается комбинированный препарат.

## Переключение с целью упрощения терапии – пересмотр значения тройной нуклеозидной терапии

Тройная нуклеозидная терапия, не применяемая в рамках первичной терапии, по-видимому, имеет право на использование в рамках поддерживающей терапии. В нескольких рандомизированных исследованиях данная тактика характеризовалась отсутствием недостатков в вирусологическом отношении (Katlama 2003, Markowitz 2005, Sprenger 2010).

В исследовании ESS40013 448 пациентов получали терапию AZT+3ТС+АВС+эфавиренз. После 44 недель лечения 282 пациента с выраженным подавлением репликации вируса были рандомизированы в группу продолжения неизменной схемы АРТ и группу прекращения приема эфавиренза: через 96 недель частота сохранения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл составила 79 и 77 % соответственно, было подтверждено, что тройная нуклеозидная терапия не уступает стандартной (Markowitz 2005). Аналогичные результаты были получены в исследованиях TRIZAL и FREE (Katlama 2003, Sprenger 2010). В швейцарской когорте, состоящей из 495 пациентов, переключенных на Тризивир®, наблюдалась низкая частота неудач в лечении. К факторам риска относились предшествующая экспозиция терапии, содержащей один или два НИОТ, низкий уровень клеток CD4 и СПИД (Wolbers 2007). Первые долгосрочные результаты получены также для 4-компонентной поддерживающей терапии, содержащей Тризивир® + тенофовир (d'Ettore 2007, Libre 2008).

Вывод: Несмотря на функциональность поддерживающей терапии препаратом Тризивир®, ее польза продолжает считаться сомнительной. Схема терапии, содержащая три или даже четыре НИОТ, будет потенциально более токсичной, чем многие другие стратегии лечения. Есть и другие стратегии, такие как монотерапия, использование которых без индивидуального обоснования и вне рамок клинических исследований в настоящее время считается неоправданным.

### Литература, касающаяся вопросов переключения терапии с целью упрощения

- Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]
- 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.
- Abgrall S; The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and N.America 2002-2009. *AIDS*. 2012 Nov 28.
- Achhra AC, Boyd MA, Law MG, Matthews GV, Kelleher AD, Cooper DA. Moving Away from Ritonavir, Abacavir, Tenofovir, and Efavirenz (RATE) - Agents That Concern Prescribers and Patients: A Feasibility Study and Call for a Trial. *PLoS One* 2014, 9:e99530.
- Allavena C, Mounoury O, Rodallec A, et al. Efficacy and safety of an NRTI-sparing dual regimen of raltegravir and ritonavir-boosted protease inhibitor in a triple antiretroviral class-experienced population. *HIV Clin Trials* 2009, 10:337-40.
- 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. Arribas J, Clumeck N, Nelson M, et al. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med* 2012 Mar 14.
- Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, noninferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014, 14:581-9.
- Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-1 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.
- Behrens G, Maserati R, Rieger A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-1 infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther* 2012, 17:1011-20.
- Bernardino JI, Pulido F, Martinez E, GESIDA-6008-KRETA Study Group. Switching to lopinavir/ritonavir with or without abacavir/lamivudine in lipoatrophic patients treated with zidovudine/abacavir/lamivudine. *J Antimicrob Chemother* 2013, 68:1373-81.



- Bloch M, Tong W, Hoy J, et al. Improved Low BMD and Bone Turnover Markers with Switch from Tenofovir to Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-1+ Adults at 48 Weeks: The TROP Study. Abstract 878, 19th CROI 2012, Seattle.
- Bommenel T, Launay O, Meynard JL, et al. Comparative effectiveness of continuing a virologically effective first-line boosted protease inhibitor combination or of switching to a three-drug regimen containing either efavirenz, nevirapine or abacavir. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1869-77.
- Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther* 2012, 17:1351-61.
- Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:572-580.
- Cahn P, Montaner J, Junod P, et al. Pilot, randomized study assessing safety, tolerability and efficacy of simplified LPV/r maintenance therapy in HIV patients on the 1 PI-based regimen. *PLoS One* 2011, 6:e23726.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013, 382:700-8.
- Calin R, Valantin MA, Simon A, et al. Raltegravir/etravirine dual therapy as a virologically safe treatment option in suppressed HIV-1-infected patients without previous NNRTI failure. Abstract WEPE516, IAS 2013, Kuala Lumpur Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipidlowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005, 19:1051-8.
- Cameron DW, da Silva B, Arribas J, et al. Significant sparing of peripheral lipoatrophy 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 R, DeJesus E, Bredeek UF, et al. SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen. *Clin Infect Dis* 2013 Mar 28. Campo RE, Da Silva BA, Cotte L, et al. Predictors of loss of virologic response in subjects who simplified to lopinavir/ritonavir monotherapy from lopinavir/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 lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002;288:207-15.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014, 210:354-62.
- Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: the MODAt trial. *AIDS*. 2014 Jul 23. [Epub ahead of print]
- Cherry CL, Lal L, Thompson KA, et al. increased adipocyte apoptosis in lipoatrophy 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.
- Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1878-85.
- Cotte L, Durant K, Brochier C, et al. Safety and efficacy of maraviroc-raltegravir combination following 6 months induction with maraviroc-raltegravir-tenofovir-emtricitabine in naïve HIV-1-infected patients with CCR5 virus: interim analysis of the No Nuc No Boost study. Poster abstract WEPE511, IAS 2013, Kuala Lumpur.
- Cozzi-Lepri A, Paredes, Phillips AN, et al. The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI. *HIV Med* 2012, 13:62-72. Curran A, Ribera E. From old to new nucleoside reverse transcriptase inhibitors: changes in body fat composition, metabolic parameters and mitochondrial toxicity after the switch from thymidine analogs to tenofovir or abacavir. *Expert Opin Drug Saf* 2011, 10:389-406.
- d'Ettorre 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. DeJesus E, Ruane P, McDonald C, et al. Impact of switching virologically suppressed, HIV-1-infected patients from twice-daily fixed-dose zidovudine/lamivudine to once-daily fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine. *HIV Clin Trials* 2008, 9: 103-114
- Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafigli M, et al. Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (AtLaS pilot study). *J Antimicrob Chemother* 2013, 68:1364-72.
- Elion R, Molina JM, et al; Study 145 Team. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63:494-7.
- Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med*. 2010, 170:57-65. Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-

## 256 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010, 375:396-407.
- 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.
- Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M, et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J AIDS* 2009, 51:562-8.
- 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-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*.2004, 292: 191-201.
- Garvey L, Latch N, Erlwein OW, et al. The effects of a nucleoside-sparing antiretroviral regimen on the pharmacokinetics of ritonavir-boosted darunavir in HIV type-1-infected patients. *Antivir Ther* 2010, 15:213-8.
- 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.
- Gatell JM, Arribas JR, Girard PM, et al. Non-inferiority of dual-therapy (DT) with lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) vs triple-therapy (TT) with LPV/r plus two nucleos(t)ides (NRTIs) for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of the OLE study. Abstract LBPE17, 20th IAC 2014, Melbourne.
- Ghosh J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther* 2010, 15:993-1002.
- 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.
- Guaraldi G, Zona S, Cossarizza A, et al. Switching to darunavir/ritonavir monotherapy vs. triple-therapy on body fat redistribution and bone mass in HIV-infected adults: the Monarch randomized controlled trial. *Int J STD AIDS* 2014, 25:207-12.
- Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010, 24:2347-54.
- Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, STEAL Study Group. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PLoS One*. 2012;7:e38377. Hasson H, Galli L, Gallotta G, et al. HAART simplification with lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV/HCV coinfecting patients starting anti-HCV treatment: a randomised pilot study (KaMon study). *New Microbiol* 2012, 35:469-74.
- Havli 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. Hoogwerf 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.
- Hull M, Moore D, Harris M, et al. A lamivudine (3TC)-based backbone in conjunction with a boosted protease inhibitor (PI) is sufficient to achieve virologic suppression in the presence of M184V mutations. Abstract H-916, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- 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. *JAIDS* 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.
- Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:1648-52.
- 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. Khaykin P, Postel N, Reeb I, Staszewski S. Switch to efavirenz (EFV) after protease-inhibitor (PI)-failure: explorative analysis of outcome by baseline viral VS tolerability failure. *Eur J Med Res* 2008, 13:169-72.
- Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011, 204:1211-6.
- Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, et al. Resistant minority species are rarely observed in patients on darunavir/ritonavir monotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Mar 5. [Epub ahead of print]
- 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
- Madruga 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.
- 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 AIDS* 2009, 51:29-36
- Marcelin AG, Lambert-Niclot S, Peytavin G, et al. Baseline HIV RNA ultrasensitive assay and viral DNA predict rise in plasma viral load in patients of MONOI-ANRS 136 Trial. Abstract 533, 18th CROI 2011, Boston. 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.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1591-601.
- Martin A, Moore C, Mallon PW, et al. Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. *AIDS* 2013, 27:2403-11.
- Martin A, Moore CL, Mallon PW, et al. HIV lipodystrophy in participants randomised to lopinavir/ritonavir (LPV/r) +2-3 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N(t)RTI) or LPV/r + raltegravir as second-line antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013, 8:e77138.
- 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, 18:1029-36.
- 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.
- Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010, 24:1697-707.
- Mathis S, Khanlari B, Pulido F, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011, 6:e22003
- McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011, 203:1791-801. 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, O'Riordan M, Choi J, et al. Mitochondrial function, inflammation, fat and bone in HIV lipoatrophy: randomized study of uridine supplementation or switch to tenofovir. *Antivir Ther.* 2011 Oct 13. [Epub ahead of print]
- McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan 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 HAART in HIV-1 infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *CID* 2004, 38:263-270.
- Meynard JL, Bouteloup V, Landman R, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus current treatment continuation for maintenance therapy of HIV-1 infection: the KALESOLO trial. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:2436-44. 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.
- Monteiro P, Perez I, Laguno M, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-1 infected patients: a pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:742-8
- 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 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.
- 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.
- Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 2013, 8:e73639.
- Nozza S, Bigoloni A, Calcagno A, et al. Viral rebound after switch to maraviroc/raltegravir dual therapy in highly experienced and virologically suppressed patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:1436-9. Nozza S, Galli L, Bigoloni A, et al. Four-year outcome of a PI and NRTI-sparing salvage regimen: maraviroc, raltegravir, etravirine. *New Microbiol* 2014, 37:145-51.
- Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M, et al. Monotherapy with Lopinavir/Ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KalMo study). *HIV Clin Trials* 2009, 10:368-74.
- Oforokun I, Sheth AN, Sanford SE, et al. A Switch in Therapy to a Reverse Transcriptase Inhibitor Sparing Combination of Lopinavir/Ritonavir and Raltegravir in Virologically Suppressed HIV-1-infected Patients: A Pilot Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety Profile: The KITE Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012, 28:11962062012 Feb 26. [Epub ahead of print]
- 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.

## 258 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Palella FJ Jr1, Fisher M, Tebas P et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014, 28:335-44.
- Paton NI, Kityo C, Hoppe A, et al. EARNEST Trial Team. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014, 371:234-47.
- Patricia E, Domingo P Gutierrez M, et al. Saquinavir/ritonavir monotherapy as a new nucleoside-sparing maintenance strategy in long-term virologically suppressed HIV-infected patients. *Curr HIV Res* 2010, 8:467-70. 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.
- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Switching to dual therapy (atazanavir/ritonavir+ lamivudine) vs. standard triple therapy (atazanavir/ritonavir+2 nucleos[t]ides) is safe and effective in virologically suppressed patients: 48-week results of a randomized clinical trial (SALT study). Abstract LBPE18, 20th IAC 2014, Melbourne.
- Pulido F, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. No evidence for evolution of genotypic resistance after three years of treatment with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012 Mar 2.
- 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 lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61:1359-61.
- Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014, Aug 5, pub ahead of print
- Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *PLoS One* 2012 ; 7:e32445.
- 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.
- Reliquet V, Chirouze C, Allavena C, et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2014, 19:117-23
- Ribera E, Larrousse M, Curran A, et al. Impact of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipotrophy: the RECOMB study. *HIV Med* 2013, 14:327-36.
- Ribera E, Paradiheiro JC, Curran A, et al. Improvements in subcutaneous fat, lipid profile, and parameters of mitochondrial toxicity in patients with peripheral lipotrophy 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 higherswitch thresholds: ACTG A5115. *Antivir Ther* 2007;12:531-41.
- Ripamonti D, Maggiolo F, Bombana E, et al. Efficacy, safety and tolerability of dual therapy with raltegravir and atazanavir in antiretroviral experienced patients. Abstract MOPEB067, 5th IAS 2009, Cape Town.
- Rokx C, Verbon A, Rijnders B. Successful switch to rilpivirine/tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with an isolated K103N mutation acquired during prior nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *HIV Med.* 2014 Apr 16.
- Ruane PJ, Alas B, Wolf PR. Dual maintenance therapy with raltegravir BID with atazanavir qD (RAL/ATV) in patients with no prior PI resistance and intolerance to other ARV regimens: preliminary report. Abstract H-914, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- Ruiz L, Negro 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.
- Saumoy M, Tiraboschi J, Gutierrez M, et al. Viral response in stable patients switching to fosamprenavir/ritonavir monotherapy (the FONT Study). *HIV Med* 2011, 12:438-41.
- 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.
- SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV- 1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013, 381:2091-9.
- 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. Sprenger HG, Langebeek N, Mulder PG, et al. Abacavir/lamivudine/zidovudine maintenance after standard induction in antiretroviral therapy-naïve patients: FREE randomized trial interim results. *AIDS Patient Care STD* 2010, 24:361-6.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir- lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010, 51:963-72.
- Stellbrink HJ, Pulik P, Szlavik J, et al. Maraviroc (MVC) once daily with darunavir/ritonavir (DRV/r) in a 2-drug regimen compared to emtricitabine/tenofovir (TDF/FTC) with DRV/r: 48-week results from MODERN (Study A4001095). Abstract TUAB0101, 20th IAC 2014, Melbourne.

- Tashima K, Smeaton L, Andrade A, et al. Omitting NRTI from ARV Regimens Is Not Inferior to Adding NRTI in Treatment-experienced HIV+ Subjects Failing a Protease Inhibitor Regimen: The ACTG OPTIONS Study, Abstract 153LB, 20th CROI 2013, Atlanta.
- 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. 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.
- Torti C, d'Arminio-Monforte A, Pozniak AL, et al. Long-term CD4+ T-cell count evolution after switching from regimens including HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) plus protease inhibitors to regimens containing NRTI plus non-NRTI or only NRTI. *BMC Infect Dis* 2011, 11:23.
- Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding teno-fovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS* 2010, 24:1781-4.
- Valantin M, Kolta S, Flandre P, et al. Body fat distribution in HIV-infected patients treated for 96 weeks with darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the MONOI-ANRS136 Substudy. *HIV Med*. 2012, 13:505-15. Mar 14
- Valantin MA, Bittar R, de Truchis P, et al. TOTEM trial group. Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:556-61.
- Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, et al. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:691-695.
- 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.
- Wallis C, Papathanasopoulos M, Conradie F. Early switch based on virological failure reduces complexity of HIV-1 drug resistance. Abstract 594, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir maintains viral suppression and improves bone and renal biomarkers in ASSURE, a randomized, open label, non-inferiority trial. *PLoS One* 2014, 9:e96187.
- 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.

## 6.9. Резервная терапия

CHRISTIAN HOFFMANN

Термин «резервная терапия» («терапия отчаяния») не имеет четкого определения. В онкологии и ВИЧ-медицине он применяется различным образом. В то время как одни врачи говорят о резервной терапии после неудачи в лечении на фоне приема препаратов всех известных классов, другие говорят о ней уже после перехода ко второй линии терапии. В большинстве случаев о резервной терапии сегодня следует говорить при наличии резистентности к препаратам трех классов (трехклассовая резистентность, TCR) или неудаче в лечении на фоне приема препаратов трех классов (трехклассовая неудача, TCF). Это тот случай, когда выявляются вирусные мутации резистентности к трем основным классам препаратов (НИОТ, ННИОТ и ИП) (TCR) или, несмотря на применение трех классов препаратов, сохраняется определяемая вирусная нагрузка (TCF). Вирусы, имеющие резистентность к трем классам препаратов и дополнительную резистентность, по аналогии с МЛУ-бактериями туберкулеза называют МЛУ-вирусами («множественная лекарственная устойчивость»). Тем не менее, четкое определение данного термина также отсутствует.

В последние годы в лечении пациентов с проблемами резистентности наметился большой прогресс. В нашем распоряжении сегодня есть целый ряд лекарственных средств, которые часто удивительно эффективны даже при множественных мутациях резистентности. Это придает врачу смелости и позволяет менять цель лечения: даже у лиц, ранее получавших интенсивную терапию, мы всегда должны пытаться достичь неопределяемой вирусной нагрузки (Youle 2006).

Количество пациентов с трехклассовой неудачей (TCF) в настоящее время не возрастает, как часто предполагается (Lohse 2005+2006). Данный феномен встречается преимущественно у пациентов, получавших моно- и двухкомпонентную терапию в 90-ые годы (Naravnik 2007). По данным анализа, в который было включено почти 92 000 жителей Европы, частота TCF в 2000-2009 годах составила в общей сложности только 3,0 %. Приблизительно с 2005 года доля пациентов, не достигших уровня вирусной нагрузки менее 50 копий/мл из-за TCF, стабилизировалась на низком уровне (Plato 2012). Новые случаи TCF регистрируются редко. Доля пациентов, больше не имеющих терапевтических возможностей, является низкой и составляет менее 1 % (De Luca 2013).

Тем не менее, с учетом небольшого количества пациентов становится все тяжелее реализовать проведение исследований с потенциально значимыми результатами. В гомогенных популяциях практически каждый пациент имеет индивидуальный анамнез предшествующего лечения и индивидуальный профиль резистентности. В крупных медицинских центрах часто применяется более 50 различных комбинаций. Это затрудняет процесс тестирования новых лекарственных средств в исследованиях II/III фазы. Также проблематичным является дизайн этих исследований: поскольку монотерапия новым препаратом является сомнительной с этической точки зрения, всегда необходимо оптимизировать схему ART в целом (= ОБТ, оптимизированная базовая терапия). Если ОБТ будет слишком хорошей, то эффект нового препарата будет потенциально ниже, поскольку многие пациенты достигнут выраженного подавления репликации вируса даже без него. Если ОБТ, напротив, будет слишком плохой, то эффект нового препарата часто будет временным или слишком слабым – т.е. окно, в котором будет регистрироваться активность нового препарата, будет слишком небольшим. Недавняя неудача антагониста CCR5 विकривирока (Gathe 2010) – это только один из многих примеров. Он показал, насколько сложно сегодня выпускать на рынок новые препараты.

## Общие сведения

Прежде всего: не забывайте подбадривать пациента, имеющего проблемы резистентности, ведь они часто чувствуют себя на краю пропасти, оглядываясь на проведенное длительное лечение большим количеством препаратов. Важно оставлять надежду каждому. Понятия «не подлежит лечению» больше не существует; сегодня этот термин еще более неуместен в ВИЧ-медицине, чем в какой-либо другой сфере медицины. Кроме того, до вирусологической, иммунологической и, наконец, клинической неудачи в лечении чаще всего проходит несколько лет. К счастью, эти пациенты уже «бывалые», многие из них получают лечение в одной и той же амбулатории или специализированной клинике на протяжении 20 и более лет, они многое пережили и перетерпели, поэтому переживают по этому поводу меньше, чем их часто более молодые врачи: они уже знают, что терапию всегда (или почти всегда) можно продолжить... В отдельных случаях еще много чего можно сделать. Случай, представленный в Таблице 9.1, отражает одну историю АРТ: несмотря на лечение пациента в соответствии с современными рекомендациями, в течение нескольких лет вирусную нагрузку удавалось снизить лишь до уровня менее 100 000 копий/мл. И наконец, после более чем 12 лет лечения пациент смог впервые дать передышку своей иммунной системе (она сохраняется уже более 4 лет).

Таблица 9.1: Пример клинического случая, отражающего современные возможности резервной терапии

Дата	(BA)АРТ	Количество клеток CD4	Вирусная нагрузка
июнь 95	AZT (позже DDC, DDI)	0	Нет данных
июнь 96	1. «БААРТ»: AZT+DDC+RTV	25	62 000
октябрь 96	D4T+3TC+IDV	10	167 000
июль 97	D4T+DDI+3TC+NVP+IDV	173	69 000
январь 99	D4T+DDI+ABC+3TC+SQV/r	212	106 000
сентябрь 99	D4T+ABC+3TC+DLV+LPV/r	231	74 000
декабрь 01	TDF+DDI+DLV+HU	174	84 000
июнь 03	TDF+3TC+FPV/r	143	145 000
октябрь 03	TDF+3TC+DDI+TPV/r	77	733 000
май 04	AZT+3TC+TDF+LPV/r+T-20+DLV	43	123 000
декабрь 04	AZT+3TC+TDF	32	204 000
декабрь 07	AZT+3TC+TDF+DRV/r+RAL+T-20	7	> 1 000 000
январь 08		54	< 50
апрель 09	AZT+3TC+TDF+DRV/r+RAL+ETV	83	< 50
март 14		183	< 50

Комментарии: Представлены не все изменения терапии. При переключении терапии в 2007 году врач ждал, когда на рынке появятся DRV и RAL, чтобы назначить их одновременно. Изначально был назначен T-20, поскольку профиль резистентности не подтверждал сохранение активности дарунавира. Замечательно то, что даже после многих лет сохранения 6-значного показателя вирусной нагрузки, длительное подавление репликации вируса оказалось возможным.

Пациенты с трехклассовой неудачей (TCF) имеют потенциально менее благоприятный прогноз, чем пациенты без TCF. Согласно результатам анализа Кокса, все жители Дании, перенесшие TCF в период с 1995 по 2004 год (n=179), имели более 8 мутаций резистентности, что являлось независимым фактором повышения смертности (относительный риск 2,3), т.е. он не зависел от количества клеток CD4, вирусной нагрузки, года TCF, предшествующей АРТ и возраста (Lohse 2007). Несмотря на то, что в данном исследовании год наступления TCF не играл никакой роли, можно как минимум предполагать, что повышение смертности в последующие годы будет менее выраженным, поскольку сегодня пациентам с TCF можно предложить большое количество новых вариантов лечения. Кроме того, в других исследованиях не было выявлено четкой связи

между уровнем резистентности и смертностью (Lucas 2004). Следует отметить, что TCF на фоне хорошего уровня CD4 характеризуется относительно низким риском развития СПИДа (Ledergerber 2004), а МЛУ-вирусы имеют потенциально сниженную способность к репликации и, как предполагается, менее агрессивны (Prado 2005). Кроме того, прогресс движется дальше. Появляются новые препараты и целые новые классы лекарственных средств. Поэтому всегда напоминайте пациентам с TCF или МЛУ о необходимости беречь нервы!

Тем не менее, важно, чтобы пациенты с TCF или МЛУ находились под тщательным наблюдением и регулярно (ежемесячно) проходили физикальное обследование – это то, чем часто пренебрегают в ходе длительных бесед с ВИЧ-инфицированными пациентами о показателях крови и результатах анализа на резистентность. Потеря массы тела, симптомы класса В, кандидоз полости рта, ВЛПР или когнитивные нарушения – это ранние признаки возможного прогрессирования заболевания, которые нельзя пропускать. Кроме того, пациенты должны по возможности получать лечение в крупных медицинских центрах, которые чаще всего первыми начинают применять новые методы терапии и имеют большой опыт осуществления комплексной резервной терапии. Не всегда следует отдавать предпочтение какому-либо одному новому препарату – существует много потенциально активных лекарственных средств!

## Резервная терапия с использованием новых препаратов – исследования

В последние годы зарегистрирован целый ряд новых препаратов для ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее получавших лечение и имеющих ограниченные терапевтические возможности. Сюда относятся ИП типранавир и дарунавир, ННИОТ этравирин, антагонист ССR5 маравирик, а также ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир и долутегравир. Они совершили революцию в резервной терапии и в настоящее время совершенно необходимы при вирусной резистентности. Другие стратегии четко отходят на задний план. В Таблицах 9.2 и 9.3 представлена информация о крупных рандомизированных исследованиях по резервной терапии, проведенных в последние годы, и их основные результаты.

Таблица 9.2: «Крупные» рандомизированные исследования по резервной терапии

Литература	Исследование (препарат)	Основные критерии включения
Lalezari 2003, Lazzarin 2003, Nelson 2005	TORO 1+2 (Т-20)	TCF и/или TCR, ВН > 5000
Hicks 2006	RESIST 1+2 (типранавир)	TCF и 1-2 мутации первичной резистентности к ИП, ВН > 1000
Clotet 2007	POWER 1+2 (дарунавир)	TCF и > 1 мутации первичной резистентности к ИП, ВН > 1000
Lazzarin 2007, Madruga 2007, Katlama 2009	DUET 1+2 (этравирин)	1 мутация резистентности к ННИОТ, 3 мутации первичной резистентности к ИП, ВН > 5000
Gulick 2008, Fatkenheuer 2008	MOTIVATE 1+2 (маравирик)	TCR и/или TCF, ВН > 5000 (допускались перерывы в терапии от момента ее начала), только R5-тропные штаммы
Cooper 2008, Steigbigl 2008	BENCHMRK 1+2 (ралтегравир)	TCR, ВН > 1000

TCR = трехклассовая резистентность, TCF= трехклассовая неудача в лечении, ВН = вирусная нагрузка (количество РНК ВИЧ, копий/мл)

Сразу бросаются в глаза выраженные различия критериев включения. В некоторых случаях требовалось наличие определенных мутаций резистентности, в других случаях – было



достаточно трехклассовой неудачи в лечении. Кроме того, резко отличались популяции пациентов и используемое определение неудачи в лечении. Доля пациентов, дополнительно получавших новый препарат Т-20, достигала 20-44 %. Кроме того, применялись различные индексы резистентности, отражающие вероятное количество лекарственных средств базовой терапии, сохраняющих свою активность.

Соответственно даже в группах плацебо наблюдались выраженные различия частоты достижения успеха в лечении. Так доля пациентов, имеющих вирусную нагрузку менее 50 копий/мл после 48 недель лечения, составила от 10 до 40 %, при дополнительном приеме Т-20 она даже варьировала от 11 до 62 %. Надежды на успех для пациентов, имевших, согласно профилю резистентности, не более одного активного препарата и получавших плацебо, варьировали от 1 до 24 %.

Таблица 9.3: «Крупные» рандомизированные исследования, основные данные

	<b>POWER</b>	<b>RESIST</b>	<b>MOTIVATE</b>	<b>BENCHMRK</b>	<b>DUET</b>
Исследуемый препарат	DRV	TPV	MVC	RAL	ETV
Общее количество пациентов	245	1509	1049	701	612
<b>Исходные характеристики</b>					
Медиана ВН, log РНК/мл	4,5-4,6	4,7	4,9	4,5-4,7	4,8
Медиана CD4/мкл	153-163	195-196	187-195	102-140	99-109
0-1 активный* препарат, %	49-55	43-45	38-44	48-51	54
<b>Базовая терапия</b>					
с Т-20 de novo, %	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
<b>Ответ на лечение через 48 недель**</b>					
Всего, %	45 и 10	23 и 10	44 и 17	64 и 34	61 и 40
с Т-20 de novo, %	58 и 11	28 и 14	61 и 27	84 и 62	71 и 59
0-1 активный препарат, %	37 и 1	н/д	37 и 6***	48 и 12	57 и 24

\* Единое определение активного препарата отсутствовало (применялись различные индексы резистентности) \*\*Ответ на лечение определялся как достижение вирусной нагрузки менее < 50 копий/мл \*\*\*Данные по состоянию на 24 неделю лечения, н/д = нет данных

Таким образом, это четко свидетельствует о невозможности прямого сравнения данных по эффективности новых препаратов, полученных в различных исследованиях, несмотря на то, что по маркетинговым причинам продолжают предприниматься попытки в этом направлении. По данным этих исследований дарунавир не лучше, чем типранавир, а ралтегравир не лучше, чем маравирок. Все зависит от каждого конкретного случая.

В частности, в последние годы проводились рандомизированные исследования по сравнению между собой ингибиторов интегразы у пациентов, ранее получавших лечение и потерпевших неудачу. Тем не менее, чаще всего эти пациенты не получали такого комплексного лечения, как в вышеперечисленных исследованиях. В исследовании 145 проводилось двойное слепое, плацебо-контролируемое сравнение ралтегравира и элвитегравира, к критериям включения относилось наличие вирусной нагрузки более 1000 копий/мл на фоне АРТ в течение как минимум 30 дней, документально подтвержденная резистентность или АРТ продолжительностью не менее 6 месяцев (Elion 2014). В результате была признана эквивалентность ралтегравира и элвитегравира. В исследовании SAILING, в котором было установлено превосходство долутегравира над ралтегравиром, принимали участие пациенты с вирусной нагрузкой не менее 400 копий/мл, имеющие резистентность как минимум к двум классам препаратов, тем не менее, они должны были иметь еще как минимум один полностью активный препарат (Cahn 2014). Несмотря на то, что эти исследования не соответствовали условиям собственно резервной терапии, они позволили получить важную информацию о конкретной тактике действий (см. ниже).

**Практические действия при резистентности к трем классам препаратов**

Первым этапом должно быть получение свежих результатов анализа на резистентность (по возможности не во время перерыва в лечении). Также следует учитывать результаты предыдущих анализов на резистентность. Нужно исходить из того, что ранее выявленные мутации резистентности продолжают существовать, даже если на данный момент их наличие не доказано. Важно также еще раз уточнить, какие проявления непереносимости наблюдались у пациента во время предшествующей терапии, чтобы избежать нежелательных для пациента побочных эффектов и опасности повторной экспозиции. Тщательное ведение медицинской документации по АРТ в подобных случаях экономит время и силы.

Таблица 9.4: Стратегия резервной терапии при трехклассовой резистентности к НИОТ, ННИОТ и ИП

Препарат	Рассматриваемые стратегии, примечания
НИОТ	По возможности следует всегда пытаться «законсервировать» мутации резистентности, снижающие репликационную способность вируса, такие как M184V, путем назначения ЗТС (FTC), а также одновременного/дополнительного назначения AZT и TDF с учетом разветвленности путей развития резистентности
ННИОТ	< 3 мутаций резистентности к ННИОТ – этравирин (разрешен к применению только в комбинации с усиленным ИП/r), иначе – отмена ННИОТ
ИП	Дарунавир (хорошие результаты в комбинации с этравирином) или типранавир
Маравирок	Анализ на тропизм? Из-за опасности необнаружения вирусов с двойным тропизмом следует по возможности назначать 2 достоверно активных препарата, при назначении усиленных ИП следует подумать о коррекции дозы
Ингибиторы интегразы	Необходимо назначение как минимум 1-2 активных препаратов, иначе – развитие резистентности, в последующем также возможно назначение долутегравира
T-20	Более поздний вариант при отсутствии еще как минимум одного достоверно активного препарата, кроме долутегравира или маравирока

Некоторые пилотные исследования сообщают о хороших результатах применения комбинаций, состоящих только из новых препаратов. Так во французском исследовании TRIO частота достижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл после 48 недель применения комбинации RAL+ETV+DRV/r 103 пациентами, ранее получавшими интенсивную терапию и перенесшими TCF, составила 86 % (Yazdanpanah 2009). В одном из небольших исследований, проведенных в Италии, частота сохранения эффекта у 28 пациентов, получавших RAL+ETV+MVC, составила 96 % даже через 4 года (Nozza 2014). Но всегда ли это должны быть исключительно новые препараты? При каждом переключении терапии следует в определенной последовательности (в зависимости от индивидуального профиля резистентности) рассматривать все (даже старые!) классы лекарственных средств. В Таблице 9.4 представлен обзор основных стратегий резервной терапии.

**НИОТ:** Даже если результаты анализа на резистентность свидетельствуют об утрате эффективности НИОТ, может быть целесообразным как минимум продолжение приема ЗТС или FTC. Это вынуждает вирус «законсервировать» мутацию M184V, которая снижает репликационную способность (Eron 2004, Campbell 2005, Castagna 2006). С учетом разветвленности путей развития резистентности, можно считать возможным также назначение AZT и TDF. Это относится и к тем пациентам, которые получали данные препараты ранее. У пациентов с мутацией K65R простого добавления AZT может уже быть достаточно для восстановления чувствительности и снижения вирусной нагрузки ниже порога количественного определения (Stephan 2010). Тем не менее, в неконтролируемых исследованиях были получены противоречивые данные относительно эффекта дополнительного назначения НИОТ, утративших свою эффективность, согласно результатам анализа на резистентность (Imaz 2011, Scherrer 2011).

**ННИОТ:** При наличии менее трех мутаций резистентности к ННИОТ следует рассмотреть возможность назначения этравирина, который, тем не менее, официально разрешен к

применению только в комбинации с усиленными ИП (оптимально – дарунавир). В иных случаях ННИОТ следует отменить. Нужно исходить из того, что однократно сформированные и подтвержденные мутации резистентности сохраняются. Тем не менее, у беременных женщин, однократно принимавших невирапин с целью профилактики передачи инфекции плоду до родов, в последующем не наблюдалось повышения частоты вирусологической неудачи в том случае, если невирапин-содержащая АРТ была начата как минимум через 6 месяцев после родов. Таким образом, существует как минимум теоретическая вероятность того, что мутации резистентности к ННИОТ могут снова исчезнуть и не повлиять на последующую терапию, начатую по прошествии длительного периода времени (Lockman 2007). Тем не менее, возможность повторного применения ННИОТ на фоне ранее выявленной резистентности не изучалась в других ситуациях, кроме передачи инфекции от матери к плоду.

**ИП:** следует рекомендовать преимущественно назначение таких усиленных ИП, как дарунавир/г или типранавир/г, которые, вероятно, имеют различные профили резистентности. При отсутствии данных о резистентности необходимо обсудить этот вопрос со специалистом-вирусологом (в этом и заключается его работа). Если дарунавир/г и типранавир/г недоступны или плохо переносятся, можно попытаться назначить лопинавир/г, все остальные ИП малоэффективны.

**ИИ:** Если пациент ранее не получал ингибиторы интегразы, следует рассмотреть возможность назначения каждого из трех известных препаратов. При уже имеющейся резистентности к ИИ следует знать, что ввиду перекрестной резистентности между элвитегравиром и ралтегравиром последовательное назначение препаратов (элвитегравир после ралтегравира) нецелесообразно (Garrido 2012, DeJesus 2007). Это не относится к долутегравиру: в исследовании VIKING было установлено, что назначение высоких доз долутегравира (50 мг 2р/сутки вместо 1р/сутки) может позволить преодолеть резистентность к ралтегравиру. В исследовании VIKING III было зарегистрировано снижение вирусной нагрузки после 8 дней монотерапии долутегравиром на 1,43 Log, при оптимизации терапии частота снижения вирусной нагрузки менее 50 копий/мл через 24 недели составила 69 % (Castagna 2014). Таким образом, прием долутегравира 2 раза в сутки стал обязательным компонентом резервной терапии – этот вариант всегда должен рассматриваться в сложных клинических случаях!

**Маравирок, Т-20:** Если среди НИОТ, ННИОТ и ИП есть еще как минимум один активный препарат, назначения одного из новых препаратов (маравирок или ингибитор интегразы) часто может быть достаточно для достижения неопределяемой вирусной нагрузки. Даже в этой тяжелой ситуации можно сохранить дополнительные терапевтические возможности для последующей потенциальной комбинации с Т-20. При назначении маравирока следует руководствоваться свежими, подтвержденными результатами анализа на тропизм. Если, согласно профилю резистентности, маравирок или ингибитор интегразы являются единственными активными препаратами, можно и нужно назначать их одновременно. К счастью, клинически значимые взаимодействия между ними отсутствуют (Baroncelli 2010). На более поздних этапах, когда результаты анализа на тропизм свидетельствуют о невозможности применения маравирока и сомнительной активности долутегравира, нужно рассмотреть возможность назначения Т-20.

### Практические правила резервной терапии

- Сразу уточните: Какую терапию получал пациент ранее? Каков был эффект? Выполните анализ на профиль резистентности (не во время перерыва в лечении)
- По возможности выберите как можно больше новых активных препаратов

- Если сохранена активность только одного препарата – не растрачивайте его. Если позволяет клиническое состояние пациента и уровень клеток CD4, по возможности лучше дождаться появления еще хотя бы одного активного препарата
- Не ждите слишком долго, этим вы даете вирусу шанс на формирование новых мутаций резистентности – чем выше вирусная нагрузка на момент переключения, тем меньше надежд на успех
- Не требуйте от пациента слишком многого! Не каждый готов получать мега-ВААРТ
- Пациенты по возможности должны наблюдаться в крупных медицинских центрах, имеющих больше опыта осуществления резервной терапии
- Подбадривайте пациента! Понятия «не подлежит лечению» более не существует, иногда допустима выжидательная тактика, которая позволит выиграть время
- Не давайте шанса вирусу дикого типа – даже при неэффективности текущей терапии ее необходимо продолжать

В этой ситуации также важно мыслить стратегически и задавать себе следующие вопросы: Каким будет следующий этап терапии? Что еще можно сделать в случае неудачи? Насколько безвыходно положение иммунной системы пациента? Насколько высока опасность развития СПИДа? Чем ниже количество клеток CD4 и выше вирусная нагрузка, тем выше должна быть активность назначаемых препаратов, чтобы иметь возможность контроля над вирусом. Поэтому при плохих значениях лабораторных показателей часто лучше собрать все силы для «последнего удара» (на который организм должен ответить) и включить в схему терапии по возможности больше двух активных препаратов вместо того, чтобы беречь дополнительные терапевтические возможности «на будущее» (потом они могут быть уже не эффективны).

Такие сложные решения должны обсуждаться на консилиуме, по возможности с участием опытных специалистов по лечению ВИЧ-инфекции, а также вирусолога, который может пролить свет на некоторые вопросы, связанные с профилем вирусной резистентности. Разумеется, должен принимать участие лечащий врач, который лучше всех осведомлен об индивидуальной ситуации пациента и его комплаентности и знает, чего можно от него требовать.

В последующем будут обсуждаться некоторые другие стратегии резервной терапии, которые считаются перспективными или применялись ранее. Вероятно, они могут комбинироваться. Тем не менее, сегодня они играют второстепенную роль.

### **Резервная терапия с использованием двух препаратов класса ИП**

Стратегии использования схемы терапии, содержащей комбинацию двух ИП, утратили свое значение с момента внедрения в практику новых лекарственных препаратов. Многие используемые комбинации двух ИП состояли из устаревших ИП, таких как индинавир или саквинавир. Некоторые комбинации новых препаратов, к примеру, лопинавир/г+атазанавир (Ulbricht 2011), лопинавир/г+фосампренавир (Kashuba 2005), атазанавир/г+фосампренавир (Landman 2009), оказались неблагоприятными в вирусологическом отношении. Наиболее благоприятные данные были получены для комбинации лопинавир/г+саквинавир (Staszewski 2006), а также атазанавир/г+саквинавир (von Hentig 2007, Manosuthi 2008).

Тем не менее, в настоящее время больше нет причины назначать пациентам комбинацию двух ИП. У пациентов, уже получающих подобную терапию, необходимо рассматривать возможность ее упрощения. По-видимому, является безопасной замена на дарунавир/г (Cohen 2009). Это позволит уже как минимум уменьшить стоимость лечения. Несмотря на то, что дарунавир является одним из наиболее дорогих ИП, он всегда обойдется дешевле, чем комбинация из двух более дешевых, но устаревших ИП.

### **Мега-ВААРТ с использованием Т-20, перерывы в лечении**

Могут успешно применяться комбинации, содержащие пять или более препаратов, данная тактика носит название мега-ВААРТ или супер-ВААРТ. Тем не менее, ее следует

рассматривать только у мотивированных пациентов. Потенциальные лекарственные взаимодействия практически отсутствуют. Возможно, как минимум на начальном этапе, имеет смысл на определенное время назначить Т-20, о чем свидетельствуют результаты небольшого рандомизированного исследования INTENSE (Clotet 2008).

Перерывы в лечении до начала резервной терапии не оказывают положительного эффекта. Несмотря на получение первых положительных результатов исследования GIGNAART (Katlama 2004), в настоящее время наблюдается четкое преобладание исследований с отрицательными результатами. В исследовании CPRC064 пациенты прекратили лечение на 4 месяца до начала резервной терапии. В отношении вирусологического ответа каких-либо различий между пациентами, делавшими и не делавшими перерыв в лечении, выявлено не было (Lawrence 2003). Однако в первой группе наблюдалось ухудшение течения заболевания, что характеризовалось не только ухудшением показателей CD4, но и более частым возникновением клинических проявлений. Дальнейшие рандомизированные исследования также не выявили вирусологических преимуществ подобных перерывов в лечении (Ruiz 2003, Beatty 2006, Benson 2006, Walmsley 2007, Holodny 2011), поэтому данная стратегия не может быть рекомендована.

### **Использование «повышенной чувствительности» к ННИОТ**

Повышенная чувствительность представляет собой явление, при котором результаты анализа на фенотипическую резистентность свидетельствуют о том, что IC50 (50%-ная ингибирующая концентрация) в отношении ННИОТ для определенного штамма вируса ниже, чем для вируса дикого типа. Этот феномен был впервые описан в 2000 году (Whitcomb 2000), он редко наблюдается в отношении НИОТ, но очень характерен для ННИОТ. Он наблюдается, прежде всего, у вирусов, уже имеющих мутации резистентности к НИОТ (Albrecht 2001, Haubrich 2002). В ходе анализа более 17 000 образцов крови было установлено, что распространенность данного явления в отношении эфавиренза и невирапина у НИОТ-наивных пациентов составляет 9 и 11 % соответственно, а у пациентов, ранее получавших НИОТ – 26 и 21 % соответственно (Whitcomb 2002). Чаще всего повышенная чувствительность к ННИОТ ассоциирована с мутациями резистентности к НИОТ в кодонах 215, 208 и 118 (Shulman 2004, Clark 2006). Некоторые данные свидетельствуют об улучшении ответа на лечение на фоне повышенной чувствительности к ННИОТ (Haubrich 2002, Clark 2006). Несмотря на то, что реальное значение и молекулярные причины феномена повышенной чувствительности к ННИОТ остаются неизвестными, у пациентов, имеющих мутации резистентности к НИОТ и не имеющих мутаций резистентности к ННИОТ, всегда следует рассматривать возможность назначения ННИОТ.

### **«Выжидательная тактика» и упрощение терапии**

Иногда, несмотря на все попытки, достичь неопределяемой вирусной нагрузки не удается. Что делать? Ответ следующий: при нормальной переносимости и отсутствии угрозы развития резистентности в будущем АРТ необходимо продолжать. Мультирезистентные вирусы менее агрессивны, чем вирусы дикого типа, как минимум в течение определенного времени. Так наличие мутации резистентности M184V на фоне терапии ЗТС может даже оказывать положительное влияние на вирусную нагрузку (Campbell 2005). В одном из рандомизированных исследований (Castagna 2006, Gianotti 2008), проведенном на 50 пациентах, имеющих мутацию M184V и вирусную нагрузку более 1000 копий/мл на фоне ЗТС-содержащей терапии, изучалась возможность полной отмены АРТ или продолжения приема ЗТС. Обоснованием исследования послужил тот факт, что наличие мутации M184V снижает репликационную способность ВИЧ. И действительно: при приеме ЗТС вирусная нагрузка повысилась лишь на 0,6 log, в то время как во второй группе – на 1,2 Log, кроме того при продолжении приема ЗТС наблюдалось более медленное снижение количества клеток CD4. У всех пациентов, получавших ЗТС, была выявлена мутация M184V, однако дополнительного накопления новых мутаций не наблюдалось. Без приема ЗТС, напротив,

## 268 Антиретровирусная терапия (АРТ)

всегда наблюдался сдвиг в сторону дикого типа. Благоприятный эффект при продолжении приема ЗТС сохранялся более 144 недель (Castagna 2007). По-видимому, аналогичной эффективностью обладает ежедневный прием ФТС, однако при приеме один раз в неделю этого не наблюдалось (Soria 2010).

Пациенты с плохим состоянием иммунной системы и высоким риском развития СПИДа не должны прекращать АРТ или делать перерывы в лечении. Вместо этого нужно пытаться хотя бы частично «припугнуть» вирус. Может иметь смысл «выжидательная тактика», направленная на то, чтобы выиграть время и подождать, пока появятся новые препараты. Плохая АРТ – это лучше, чем ничего, а слабое подавление репликации вируса – это тем более лучше, чем ничего (Deeks 2000, PLATO II).

В ходе одного из рандомизированных исследований, в котором приняли участие пациенты с вирусной нагрузкой не менее 2500 копий/мл на фоне АРТ, сравнивались варианты полного прекращения АРТ на 12 недель или продолжения терапии в течение данного периода. В группе, продолжавшей «неудачную» терапию, был выявлен четкий положительный эффект в отношении количества клеток CD4: уровень CD4 снизился лишь на 15 клеток/мкл, в то время как в другой группе – на 128 клеток/мкл (Deeks 2001). В одной из крупных когорт снижения уровня CD4 не наблюдалось до тех пор, пока вирусная нагрузка составляла менее 10000 копий/мл или хотя бы менее 1,5 Log от индивидуального значения установочной точки (Lederberger 2004).

Насколько интенсивной должна быть терапия, чтобы ее можно было полностью прекратить в рамках выжидательной тактики? Как свидетельствуют результаты ретроспективного исследования, достаточной является 4-компонентная нуклеозидная терапия (Libre 2008). От ННИОТ всегда можно безопасно отказаться, поскольку мутации резистентности к ННИОТ не влияют на репликационную способность вируса (Piketty 2004); а формирования дополнительных мутаций резистентности к ННИОТ следует избегать, чтобы не нарушать последующую активность ННИОТ 2-ого поколения, таких как этравирин. Это же относится к ингибиторам интегразы (Wirden 2009). В частности, не должно быть опасений относительно долутегавира.

Согласно результатам пилотного исследования, можно также отменить ИП. В ходе данного исследования 18 пациентов, на протяжении как минимум 6 месяцев имевших определяемую вирусную нагрузку на фоне АРТ, прекращали прием ИП, но продолжали прием НИОТ (Deeks 2005). Ни у одного из пациентов в течение первых 2 недель не наблюдалось подъема вирусной нагрузки более чем на 0,5 Log, и даже через 16 недель подобный подъем отсутствовал у большинства пациентов (только у 5/18 пациентов амплитуда подъема составила от 0,5 до 1 Log, у остальных подъем вирусной нагрузки отсутствовал, или даже наблюдалось ее снижение). Отрицательный иммунологический эффект регистрировался лишь у отдельных пациентов и характеризовался умеренной степенью выраженности.

Таблица 9.5: Пример успешного «выжидания» продолжительностью более трех лет

Дата	(ВА)АРТ	Уровень CD4	Вирусная нагрузка
до 1997	AZT, AZT+DDC, AZT+DDI	40 (минимум)	107 000
март 97	AZT+3TC+SQV-HGC	84	259 000
октябрь 97	D4T+3TC+SQV+NFV	211	67 000
июнь 98	D4T+3TC+NVP+IDV/r	406	1 200
январь 00	AZT+3TC+ABC+NVP+IDV/r	370	1 030
март 02	AZT+3TC+ABC+TDF+NVP+IDV/r	429	3 350
сентябрь 02	D4T+DDI+3TC+NVP+LPV/r	283	5 000
ноябрь 02*		348	7 600
январь 03		315	16 400
февраль 03	AZT+3TC+ABC	379	6 640
май 03		241	2 400
декабрь 04	AZT+3TC+ABC+TDF**	298	4 200
январь 06		323	5 800

\*Анализ на резистентность позволил выявить в общей сложности 20 мутаций резистентности ко всем исследуемым препаратам. Пациент был комплаентен, плазменные концентрации всех препаратов были признаны достаточными. \*\*TDF был дополнительно назначен с целью лечения хронического гепатита В. Примечание: с апреля 2006 года на фоне терапии AZT+3TC+TDF+TPV/r+RAL вирусная нагрузка остается ниже порога количественного определения (50 копий/мл).

Результаты повторных анализов на резистентность свидетельствовали о персистенции всех мутаций резистентности к ИП в течение первых 12 недель у всех пациентов, несмотря на то, что они больше не принимали ИП. Аналогичная картина наблюдалась в ретроспективном исследовании, в которое были включены ВИЧ-инфицированные дети, прекратившие прием ИП. При продолжении терапии НИОТ подъема вирусной нагрузки не наблюдалось (Legrand 2005). Тем не менее, результаты другого исследования свидетельствовали о сохранении остаточной активности ИП (Opravil 2009).

В Таблице 9.5 представлена информация о течении заболевания у пациента, в отношении которого данная врачебная тактика применялась в течение нескольких лет. Согласно результатам анализа на резистентность, патологическая изменчивость МЛУ-вируса отсутствовала. По-видимому, выжидательная тактика в течение некоторого времени также окажется возможной у некоторых пациентов, получающих упрощенную терапию на основе НИОТ. Следует отметить потенциальную возможность обратного развития мутаций МЛУ-вирусов. Монотерапия ИП, по-видимому, не является целесообразной: у 5/5 пациентов, прекративших только прием НИОТ, было зарегистрировано четкое повышение вирусной нагрузки (Deeks 2005).

Поскольку количество пациентов, подлежащих изучению, является крайне небольшим, некоторые вопросы все еще остаются открытыми, особенно вопрос: «Как долго и у каких пациентов будут эффективна данная стратегия?» Следует отметить, что при ее использовании следует осуществлять тщательный контроль уровня клеток CD4.

#### **Литература по резервной терапии**

- 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.
- Baroncelli S, Villani P, Weimer LE, et al. Raltegravir plasma concentrations in treatment-experienced patients receiving salvage regimens based on raltegravir with and without maraviroc coadministration. *Ann Pharmacother* 2010; 44:838-43.
- 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.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013; 382:700-8.
- 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 Angeles. Abstract: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/28962.htm>
- 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.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014; 210:354-62.
- 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 infection in POWER 1 and 2. *Lancet* 2007;369:1169-78.

## 270 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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.
- Cohen C, Liporace R, deJesus E, et al. Use of twice-daily darunavir as a substitution for dual-boosted PIs in virologically suppressed patients: primary endpoint results of a pilot randomized clinical trial. Abstract PS4/2, 12th EACS 2009, Cologne.
- 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 Luca A, Dunn D, Zazzi M, et al. Declining Prevalence of HIV-1 Drug Resistance in Antiretroviral Treatment-exposed Individuals in Western Europe. *J Infect Dis* 2013, 207:1216-20.
- 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 Infect 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 Infect Dis* 2005, 192:1537-44.
- 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.
- Elion R, Molina JM, et al; Study 145 Team. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 63:494-7.
- 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.
- Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013 Mar 1;207:740-8. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analysis of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008, 359:1442-1455.
- Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar 26. [Epub ahead of print] Gathe J, R Diaz R, Fatkenheuer G, et al. Phase 3 trials of vicriviroc in treatment-experienced subjects demonstrate safety but not significantly superior efficacy over potent background regimens alone. Abstract 54LB, 17th CROI 2010, San Francisco.
- 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
- Haubrich RH, Kemper 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. Holodniy M, Brown ST, Cameron DW, Results of Antiretroviral Treatment Interruption and Intensification in Advanced Multi-Drug Resistant HIV Infection from the OPTIMA Trial. *PLoS One* 2011, 6:e14764.
- Imaz A, Llibre JM, Mora M, et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:358-62.
- Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/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.
- Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009, 23:2289-300.
- 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, Capitani C, Descamps D, et al. Efficacy and safety of ritonavir-boosted dual protease inhibitor therapy in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the ZIP ANRS 127 study. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:118-25. 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.
- Madruga 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, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:27-35.
- 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.
- Naprawnik 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.
- Nozza S, Galli L, Bigoloni A, et al. Four-year outcome of a PI and NRTI-sparing salvage regimen: maraviroc, raltegravir, etravirine. *New Microbiol* 2014, 37:145-51.
- Opravil M, Klimkait T, Louvel S, et al. Prior Therapy Influences the Efficacy of Lamivudine Monotherapy in Patients with Lamivudine-resistant HIV-1 Infection. *J AIDS* 2009, Oct 15. [Epub ahead of print]
- 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. PLATO II. Predictors of CD4(+) T-cell counts of HIV type 1-infected persons after virologic failure of all 3 original antiretroviral drug classes. *J Infect Dis* 2013, 207:759-67.
- 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. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. Calendar time trends in the incidence and prevalence of triple-class virologic failure in antiretroviral drug-experienced people with HIV in Europe. *J AIDS* 2012, 59:294-9.
- 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 Chemother* 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.
- Scherrer AU, von Wyl V, Boni J, et al. Viral suppression rates in salvage treatment with raltegravir improved with the administration of genotypic partially active or inactive nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors. *J AIDS* 2011, 57:24-31.
- Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, et al. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004, 18:1781-5. Soria A, Danise A, Galli L, et al. Viro-immunological dynamics in HIV-1-infected subjects receiving once-a-week emtricitabine to delay treatment change after failure: a pilot randomised trial. *J Clin Virol* 2010, 47:253-7. Staszewski S, Babacan E, Stephan C, et al. The LOPSAQ study: 48 week analysis of a boosted double protease inhibitor regimen containing lopinavir/ritonavir plus saquinavir without additional antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1024-30.
- Staszewski S, Dauer B, Gute P, et al. The CrixLop Cohort Study: preliminary results from a salvage study of HIV positive patients treated with indinavir and lopinavir/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.
- Stephan C, Dauer B, Bickel M, et al. Intensification of a failing regimen with zidovudine may cause sustained virologic suppression in the presence of resensitising mutations including K65R. *J Infect* 2010, 61:346-50. Ulbricht KU, Behrens GM, Stoll M, et al. A Multicenter, Open Labeled, Randomized, Phase III Study Comparing Lopinavir/Ritonavir Plus Atazanavir to Lopinavir/Ritonavir Plus Zidovudine and Lamivudine in Naive HIV-1- Infected Patients: 48-Week Analysis of the LORAN Trial. *Open AIDS J.* 2011;5:44-50.
- 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 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. 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. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm>
- 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.

## 272 Антиретровирусная терапия (АРТ)

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 M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir has no residual antiviral activity in vivo against HIV-1 with resistance-associated mutations to this drug. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:1087-90.

Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: Results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1441-9.

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.

## 6.10. Когда можно прекращать АРТ?

### Обзор информации о прерывании лечения

CHRISTIAN HOFFMANN

Перерывы в лечении не являются чем-то необычным. Данное понятие существует в антиретровирусной терапии, независимо от того, согласен с этим врач или нет. В объединенной когорте АРТ (21801 пациент, 18 когорт Европы/Северной Америки, 2002-2009 гг.) вероятность прерывания терапии через 3 года после ее начала составила около 12 % (Abgrall 2012). Вероятность прерывания лечения среди пациентов с наркотической зависимостью приблизительно в 3 раза выше. Также часто прерывают лечение молодые пациенты (до 30 лет). При этом часто выявляются проблемы приверженности лечению. В данной главе представлен обзор современной информации, касающейся вопроса прерывания лечения у пациентов с *хронической* ВИЧ-инфекцией. Что касается прерывания лечения у пациентов с *острой* ВИЧ-инфекцией, см. главу *Острая ВИЧ-1-инфекция*.

### Вирусная нагрузка и уровень клеток CD4 во время перерывов в лечении

Практически у всех пациентов, прекративших терапию, уже в течение нескольких недель происходит повторный подъем вирусной нагрузки («рецидив»), даже если на протяжении нескольких лет до этого она сохранялась на неопределяемом уровне. Чаще всего вирусная нагрузка становится определяемой уже через 10-20 дней, каждые 1,6-2,0 дня содержание вируса в крови удваивается (Chun 1999, Davey 1999, Harrigan 1999). Поскольку параллельно происходит увеличение содержания вируса в отдельных органах и тканях, таких как ЦНС, а также в сперме и вагинальном секрете (Garcia 1999), уже через несколько недель вирус определяется в сперме (Apanworanich 2011). В связи с этим пациент должен быть предупрежден о повышении риска передачи инфекции во время перерывов в лечении (Burman 2008): подобные случаи уже описаны (Bernasconi 2001). Также потенциально повышается риск передачи инфекции от матери к плоду, даже если АРТ была прервана только в первом триместре (Galli 2009).

Рецидив на фоне перерыва в лечении часто характеризуется избыточным подъемом вирусной нагрузки (De Jong 1997), и только через несколько недель вирусная нагрузка снижается до прежнего уровня, наблюдаемого до лечения (Natano 2000). Очевидно, что данное количество вируса выходит в кровь не из латентных резервуаров – должны существовать другие клеточные популяции, из которых происходит столь быстрая продукция вирусных частиц (Chun 2000, Ho 2000, Imamichi 2001). Перерывы в лечении могут привести к значительным иммунологическим последствиям. При этом уровень клеток CD4 уже в течение короткого времени часто снижается до наблюдаемого в начале лечения. Так организм сдает вирусу позиции, с таким трудом отвоеванные под действием АРТ. Снижение носит двухфазный характер, в первые месяцы после прекращения терапии уровень CD4 падает особенно сильно (Fagard 2005, Wit 2005, Skiest 2006). Количество клеток CD4, потерянных в течение нескольких недель, может составлять 200-300 клеток/мкл, однако амплитуда снижения в значительной мере варьирует. Чем выше количество клеток CD4 и чем быстрее оно возросло на фоне начала АРТ, тем быстрее оно будет снижаться во время перерыва в лечении (Tebas 2002). К другим значимым факторам относятся такие, как минимальный уровень CD4, размеры тимуса и возраст пациента. Чем ниже минимальный уровень, меньше размеры тимуса и больше возраст пациента, тем быстрее будет снижаться количество клеток CD4 (Maggiolo 2004, Molina 2006, Skiest 2006, Touloumi 2006). Также выявлена связь с уровнем провирусной ДНК перед прерыванием терапии (Piketty 2010).

Уровень клеток CD4, снижающийся во время перерыва в лечении, не может восстановиться так же быстро. В одном из проспективных исследований были выявлены значительные неблагоприятные последствия перерыва в лечении. После 18-месячного наблюдения за пациентами, прервавшими АРТ, было установлено, что уровень CD4 у них был на 120 клеток/мкл ниже, чем в соответствующей группе, продолжавшей терапию (Wolf 2005). Аналогичная картина наблюдалась в других исследованиях (Kaufmann 2011), в том числе в исследовании SMART (см. ниже). Следующие примеры показывают, что неблагоприятные последствия перерыва в лечении могут сохраняться в течение длительного времени.

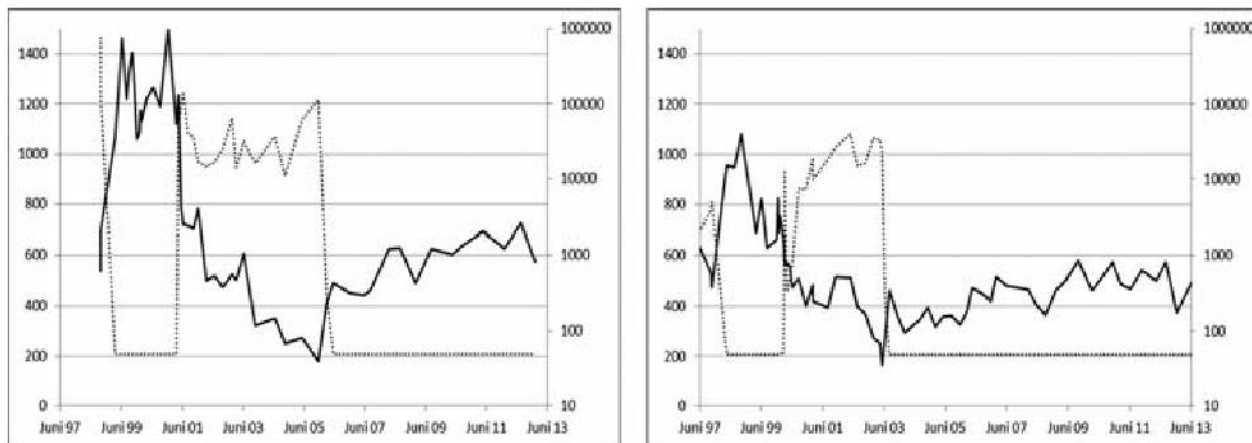


Рисунок 1: Динамика уровня клеток CD4 и вирусной нагрузки у двух пациентов с бессимптомным течением заболевания (слева – АРТ начата на стадии острой ВИЧ-инфекции, справа – на стадии хронической инфекции), делавших перерывы в лечении на протяжении нескольких лет. Темная линия соответствует абсолютному количеству клеток CD4/мкл (первичная ось слева), пунктирная линия соответствует вирусной нагрузке в копиях РНК/мл (вторичная ось справа, логарифмическая форма представления данных). В обоих случаях, несмотря на многолетнее подавление репликации вируса, количество клеток CD4 вновь снизилось до прежнего уровня. У обоих пациентов был достигнут уровень «плато», который был значительно ниже исходного уровня.

## Опасности: резистентность, клинические проблемы, СПИД

Вирусной резистентности теоретически следует опасаться во всех случаях, когда при недостаточных плазменных концентрациях препаратов происходит вирусная репликация, в результате чего запускается процесс селекции, в котором резистентные мутанты приобретают преимущества по сравнению с диким типом. Таким образом, риск развития резистентности существует как в фазе вымывания препарата (когда концентрация в крови уже низкая, репликация возрастает), так и при возобновлении терапии (сохранение репликации, несмотря на создание достаточной плазменной концентрации препаратов). По-видимому, при единичных перерывах в лечении вероятность развития резистентности не особенно высока, о чем свидетельствуют результаты небольшого французского исследования COMET, полученные уже в 1999 году (Neumann 1999). Тем не менее, никто не может сказать, могут ли в каждом конкретном случае перерыва в лечении сформироваться резистентные изоляты, которым нужно совсем немного времени, чтобы вытеснить вирус дикого типа. Математическая модель свидетельствует о том, что теоретический риск как минимум не является низким, особенно при высоких значениях вирусной нагрузки (Dogman 2000, Bonhoeffer 2000).

При повторных перерывах в лечении риск развития резистентности повышается. По данным нескольких исследований чаще всего развивается резистентность к ННИОТ или ЗТС (Martinez-Picado 2002, Schweighardt 2002, Ruiz 2007). Особенно высокий риск характерен для пациентов, отменяющих терапию систематически, с определенными интервалами (см. ниже). В Таблице 10.1 описан случай пациентки, которая каждый раз отменяла терапию при

достижении хорошего самочувствия. По-видимому, именно многократные, систематические перерывы в АРТ привели к развитию резистентности.

Подъем вирусной нагрузки может клинически проявляться как ретровирусный синдром. Его симптомы сходны с острой ВИЧ-инфекцией: увеличение лимфоузлов, лихорадка, общая слабость, недомогание (Colven 2000, Zeller 2001). С частотой до 25% случаев регистрируется тромбоцитопения, преимущественно у пациентов, ранее имевших снижение уровня тромбоцитов или другой соответствующий анамнез (Ananworanich 2003, Bouldouyre 2009). Таким образом, никогда нельзя упускать из виду результаты общего анализа крови, особенно у пациентов, ранее имевших тромбоцитопению.

Таблица 10.1: Пример формирования резистентности при повторных перерывах в лечении\*

Дата	АРТ / особенности	Уровень CD4	Вирусная нагрузка
июнь 97	AZT+3TC+SQV	288	67 000
октябрь 99	Прекращение АРТ при хорошем самочувствии	540	< 50
декабрь 99	Установление диагноза «гипертиреоз аутоиммунной этиологии»	400	63 000
январь 00	AZT+3TC+NVP (+ карбимазол)	260	74 000
февраль 00	Выявление анемии (Hb 7,3 г/дл) Повторное прекращение АРТ	347	1500
март 00	D4T+3TC+NVP (+ карбимазол)		
апрель 00	Анализ на резистентность: K103N, M184V	360	2400

\*При первом перерыве в лечении у пациентки развился гипертиреоз аутоиммунной этиологии, возобновление терапии привело к анемии, в связи с чем АРТ вновь была прекращена. Впоследствии были выявлены признаки резистентности к ННИОТ и ЗТС. Феномен аутоиммунных нарушений, зарегистрированный у этой пациентки, до настоящего времени не описан.

Наконец, следует обратить внимание на коинфекцию вирусом гепатита В. Прекращение HBV-активной терапии, содержащей ЗТС, FTC или тенофовир, может иногда угрожать жизни пациента, поскольку приводит к рецидиву HBV-инфекции с фульминантным течением гепатита (Sellier 2004, Dore 2010). В случае с этими пациентами можно посоветовать только особенно тщательный мониторинг уровня печеночных ферментов (на начальном этапе – как минимум каждые 2 недели).

При единичных перерывах в лечении и умеренном иммунодефиците риск развития СПИДа может быть низким. В швейцарской когорте повышения риска прогрессирования заболевания выявлено не было (Taffe 2002). Согласно нашим собственным наблюдениям, у 133 пациентов, прервавших лечение, риск развития СПИДа через 24 месяца не повышался, по сравнению с 266 пациентами соответствующей контрольной группы (Wolf 2005). Тем не менее, следует отметить, что практически у всех участников данного исследования наблюдалось изначально хорошее состояние иммунной системы. При тяжелом иммунодефиците риск, вероятно, повышался (Deeks 2001, Lawrence 2003). Рандомизированное исследование CPRO64, проведенное на 270 пациентах, являющихся носителями МЛУ-вирусов и в большинстве случаев имеющих выраженный иммунодефицит (медиана уровня CD4 144 клеток/мкл), было преждевременно прекращено в связи с выявленным повышением риска у пациентов, делавших 4-месячный перерыв в лечении до начала резервной терапии, по сравнению с пациентами, не делавшими перерыва в лечении (Lawrence 2003). В опытной группе, делавшей перерыв в лечении, было зарегистрировано больше случаев СПИД-ассоциированных заболеваний, чем в контрольной группе. Согласно данным многовариантного анализа, решающую роль играло количество клеток CD4 на момент перерыва в лечении. Чем оно ниже, тем выше риск. Результаты этого исследования подтверждают, что у пациентов с тяжелой иммуносупрессией перерыв в лечении на несколько месяцев несет угрозу развития СПИДа. Новые данные исследования SMART

свидетельствуют о том, что перерыв в лечении иногда может приводить к развитию СПИДа даже при высоких значениях CD4 (см. ниже).

## **Перерывы в лечении на основании иммунологических соображений: сегодня не применяются**

Пожалуй, нет ВИЧ-инфицированного пациента, который был бы так знаменит, как мужчина с острой ВИЧ-инфекцией, который несколько лет назад начал АРТ (DDI, индинавир и гидроксимочевина) в берлинской специализированной клинике. Изначально вирусная нагрузка составляла около 80 000 копий/мл, вскоре она снизилась ниже порога количественного определения. После двух коротких перерывов в лечении через 176 дней АРТ была полностью прекращена. Удивительным является следующий факт: даже без АРТ уровень плазменный вiremии до настоящего времени (прошло уже более 5 лет) остается неопределяемым. Несмотря на то, что в лимфоузлах пациента обнаруживается остаточное содержание вируса (таким образом, нельзя говорить об эрадикации инфекции), иммунная система пациента, известного в широких кругах специалистов как «берлинский пациент» (Liszewicz 1999), очевидно, оказалась в состоянии обеспечить длительный контроль инфекции. Но почему? Дело в раннем начале терапии, приеме гидроксимочевины или даже в прерываниях терапии? Никто до сегодняшнего дня не знает ответа. По-видимому, гидроксимочевина и перерывы в лечении тут ни при чем (Bloch 2006), а роль скорее играют индивидуальные особенности организма пациента, оказывающие благоприятное влияние на течение заболевания и не зависящие от АРТ, перерывов в лечении и приема гидроксимочевины, которые до сегодняшнего дня не изучены. В то время как при острой ВИЧ-инфекции предпринимаются попытки путем перерывов в лечении улучшить ВИЧ-специфический иммунный ответ и течение заболевания («эндогенная вакцинация»), установлено, что аналогичные попытки при хронической ВИЧ-инфекции не имеют смысла. На основании многообещающих результатов пилотных исследований, в которых после каждого перерыва действительно наблюдалось удлинение интервала до вирусологического рецидива или снижение скорости повторного подъема вирусной нагрузки, параллельно с нарастанием ВИЧ-специфического иммунного ответа (Ortiz 1999, Haslett 2000, Lori 2000, Garcia 2001), было, наконец, проведено испанско-швейцарское исследование SSITT. В нем проводился следующий эксперимент: 133 пациента принимали АРТ в форме четырех 10-недельных циклов (8 недель АРТ, 2 недели перерыв) (Oxenius 2002). После этого АРТ была полностью прекращена. Успехом лечения считалось достижение вирусной нагрузки менее 5000 копий/мл через 52 недели отсутствия АРТ. Это было зарегистрировано у 21/99 пациентов, пять из которых, тем не менее, уже имели низкую вирусную нагрузку до начала АРТ. Скажем даже больше: ни у одного из 32 пациентов, имевших до начала АРТ вирусную нагрузку более 60 000 копий/мл, не было достигнуто снижение вирусной нагрузки менее 5000 копий/мл. Лишь у крайне небольшого количества пациентов наблюдалось снижение установочной точки вирусной нагрузки, несмотря на повторные СПТ (у большинства из них вирусная нагрузка и ранее была низкой). Таким образом, улучшение ВИЧ-специфического иммунного ответа при хронической инфекции было признано маловероятным. Прерывание лечения по иммунологическим соображениям в настоящее время не считается оправданным. Кроме того, предпринимались попытки увеличения продолжительности перерывов в лечении при использовании иммуномодулирующих препаратов, таких как гидроксимочевина (Foli 2004), микофенолат (Garcia 2004), стероиды (Ulmer 2005) или интерлейкин-2 (Henry 2006, Kilby 2006, Angus 2008). Тем не менее, эти методики все еще остаются экспериментальными, а их положительный эффект является сомнительным. Также предпринимаются попытки использования перерывов в лечении с целью закрепления эффекта терапевтической вакцинации (Harrer 2005, Jacobson 2006, Goujard 2007, Harrer 2008).

## **Перерывы в лечении как стратегия борьбы с мультирезистентными вирусами: сегодня не применяется**

У большинства пациентов, являющихся носителями МЛУ-вирусов, перерыв в лечении приводит к потере резистентности и постепенной замене резистентного вируса на вирус дикого типа («сдвиг»). В связи с этим выполнение анализа на резистентность во время перерывов в лечении часто не имеет смысла, поскольку уже через 2 недели начинается элиминация из крови вирусов, имеющих мутации резистентности (Devereux 1999). У пациентов со слабовыраженной иммуносупрессией сдвиг происходит чаще и быстрее, у пациентов с прогрессирующей инфекцией, длительно получавших лечение, этот процесс занимает более длительное время (Miller 2000, Izopet 2000). Иногда признаки «сдвига» отсутствуют даже после длительного перерыва в лечении (Halfon 2005). Если «сдвиг» становится заметным, то первыми исчезают мутации резистентности к ИП. Процесс исчезновения мутаций резистентности к ННИОТ занимает больше времени, поскольку они практически не влияют на способность вируса к репликации (Deeks 2001, Birk 2001). Нужно исходить из того, что вирус дикого типа вытесняет резистентные мутантные формы. Резистентный вирус во время перерывов в лечении сохраняется в небольших количествах, которые можно обнаружить только методом ПЦР (Izopet 2000), а при возобновлении терапии резистентные штаммы вновь быстро начинают доминировать (Delaugerre 2001). Зарегистрированы лишь единичные случаи «вымывания» резистентности. Это произошло с пациентом из Эрлангена (Walter 2002), который не смог достичь достаточного подавления репликации вируса, несмотря на интенсивную АРТ, вследствие чего полностью прекратил терапию. Во время 7-месячного перерыва в лечении произошел постепенный сдвиг в сторону дикого типа, вследствие чего при возобновлении АРТ (которая, согласно результатам предшествующих анализов на резистентность, была неэффективной) было достигнуто многолетнее подавление репликации вируса.

Может ли перерыв до начала резервной терапии повысить эффективность лечения у носителей мультирезистентных вирусов? Несмотря на то, что в двух ранних исследованиях были установлены преимущества данного метода (Miller 2000, Katlama 2004), в настоящее время результаты подавляющего количества исследований свидетельствуют в пользу отсутствия каких-либо вирусологических преимуществ и даже говорят о частичном повышении риска развития СПИДа (Lawrence 2003+2006, Ruiz 2003, Ghosn 2005, Beatty 2006, Benson 2006, Walmsley 2007, Holodny 2011). Сомнений не осталось: ввиду повышения риска развития СПИДа и в высшей степени спорного положительного эффекта использование перерывов в лечении в рамках стратегии резервной терапии было признано неоправданным.

## **Перерывы в лечении с целью снижения токсичности: эффект сомнителен**

АРТ характеризуется наличием побочных эффектов. Можно ли их «экономить» путем перерывов в лечении? Несмотря на то, что повышенные показатели трансаминаз или липидов могут относительно быстро снижаться после прекращения терапии (Natano 2000, Wolf 2005), остается открытым вопрос о том, сопровождается ли это значимым снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании SMART (см. ниже) риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений во время СПТ был даже повышенным, кроме того, в отличие от других исследований, не было выявлено значимого улучшения липидного профиля (Lampe 2010). В исследовании SMART и других исследованиях во время перерывов в лечении регистрировалось повышение биомаркеров сердечно-сосудистого риска (Baker 2011, Olmo 2012). В настоящее время возможность благоприятного влияния перерывов в лечении на профиль сердечно-сосудистого риска является крайне сомнительной – более вероятен отрицательный эффект.

А как насчет липодистрофии и митохондриальной токсичности? В ряде исследований было установлено, что во время перерывов в лечении может происходить регенерация митохондриальной ДНК (Cote 2002, Mussini 2005, Kim 2007), тем не менее, для этого требуется несколько месяцев. В других исследованиях, напротив, данного эффекта не наблюдалось (Negredo 2006). Факт уменьшения выраженности клинических проявлений липодистрофии также не подтвержден. По-видимому, короткие перерывы в лечении не вызывают морфологических изменений (Hatanpaa 2000). В другом исследовании, напротив, было выявлено улучшение показателей функции жировой ткани после 6 месяцев перерыва в лечении, тем не менее, благоприятные макроскопические изменения при этом отсутствовали (Kim 2007). В подисследовании, являющемся частью крупнейшего на сегодняшний момент исследования SMART (см. ниже), перерыв в лечении под контролем уровня CD4 характеризовался умеренным положительным влиянием на периферическую жировую ткань и липидный профиль (Martinez 2010). В другом исследовании было зарегистрировано в некоторой мере более выраженное снижение костной плотности на фоне непрерывной терапии – тем не менее, это не соответствует другим цифрам, отражающим лишь небольшое снижение риска переломов на фоне прерывания терапии (Grund 2009).

Вывод: Как бы ни хотелось теоретически обосновать прекращение терапии из соображений долгосрочной токсичности, современные данные характеризуются отсутствием убедительных аргументов в пользу данной тактики. Тем не менее, ее краткое описание должно быть представлено. Следует проводить различия между структурированными перерывами в терапии (СПТ), которые имеют четкие интервалы, и перерывами в лечении под контролем уровня CD4, продолжительность которых зависит от конкретной иммунологической ситуации.

**Структурированная интермиттирующая терапия:** в первые дни и недели после прерывания АРТ вирусная нагрузка чаще всего является крайне низкой, а риск развития резистентности предположительно невысок (Bonhoeffer 2000). Можно ли данный факт использовать с целью снижения стоимости лечения и долгосрочной токсичности путем применения ультракоротких перерывов в лечении? В двух пилотных исследованиях НИИ пациенты принимали АРТ курсами по 7 дней с последующим перерывом на 7 дней (Dybul 2001+2004). Через 44-84 недель не было зарегистрировано подъема ни вирусной нагрузки, ни уровня провирусной ДНК. Уровень клеток CD4 и ВИЧ-специфического иммунного ответа остался без изменений, однако наблюдалось снижение липидемии (Dybul 2001). У нескольких пациентов регистрировались скачки вирусной нагрузки. Тем не менее, никто сегодня не может сказать, означает ли это долгосрочное повышение риска развития резистентности. Сегодня, на стадии ожидания крупных исследований, наблюдается подозрительно спокойное отношение к данной тактике лечения. Для участия в пилотных исследованиях уже были отобраны пациенты с хорошим иммунным статусом и многолетним подавлением репликации вируса. Тем не менее, уже были получены отрицательные результаты применения схемы 7/7 в трехгрупповом исследовании, проведенном в Таиланде (Cardiello 2005). Уже через короткое время эта методика привела к вирусологической неудаче у 19 из 36 пациентов. По-видимому, основная причина данного явления заключалась в том, что значительная часть пациентов ранее получала препараты класса НИОТ. Проще говоря: если эффект НИОТ сомнителен, применение стратегии интермиттирующей терапии является крайне проблематичным.

АРТ только в будние дни? В рандомизированном исследовании FOTO («Five On, Two Off», «пять дней приема, два дня перерыва») изучались варианты приема комбинации TDF+FTC+эфафавиренз ежедневно или с понедельника по пятницу с перерывом на выходные (экономия препаратов = 28 %). У 60 включенных пациентов уровень вирусной нагрузки был неопределяемым на протяжении как минимум трех месяцев. Через 48 недель вирусная нагрузка была повышенной только у одного пациента, несмотря на снижение остаточной плазменной концентрации (Cohen 2007+2009).



Более длительные, систематические перерывы в лечении неблагоприятны в любом случае. Установлено, что они способствуют развитию резистентности. В одном из рандомизированных исследований НИИ в группе, делавшей перерывы в лечении (один месяц перерыв, два месяца терапия), наблюдалось значительное повышение частоты вирусологических неудач и резистентности к ННИОТ и ЗТС, в связи с чем исследование было преждевременно прекращено (Dybul 2003). Несколько случаев развития резистентности было зарегистрировано в исследовании SSITT (две недели перерыв, два месяца терапия) (Yerli 2003), а также в итальянском исследовании (Palmisano 2007), однако во французском исследовании WINDOW (два месяца перерыв, два месяца терапия, Charreau 2008) подобные случаи отсутствовали. Применение систематических трехмесячных перерывов в лечении в африканском исследовании DART привело к повышению риска развития СПИДа (DART 2008).

**Перерывы в лечении под контролем уровня CD4:** От интермиттирующей терапии с фиксированными интервалами следует отличать стратегию индивидуальной терапии под контролем уровня CD4. При хорошем уровне CD4 АРТ прекращается до тех пор, пока не будет достигнута пороговая величина данного иммунологического показателя, затем терапия возобновляется. Многие нерандомизированные исследования с различным дизайном, в которых изучались различные популяции пациентов, пришли к выводу о том, что данный метод безопасен и позволяет сэкономить значительную часть лекарственных препаратов (Maggiolo 2004, Skiest 2004, Fernandez 2005, Mussini 2005). В настоящее время проводится несколько рандомизированных исследований по прямому сравнению стратегии перерывов в лечении под контролем CD4 и стратегии непрерывной АРТ (Таблица 10.2).

Четко видно, что полученные результаты местами значительно отличаются. В исследованиях TIBET, Staccato и ACTG 5170 ученые пришли к выводу о том, что перерывы в лечении под контролем уровня CD4 безопасны как минимум с клинической точки зрения, однако в двух других исследованиях (Trivacan и SMART) были сделаны другие выводы.

В частности, на сенсацию претендуют результаты исследования SMART. В этом крупнейшем на сегодняшний момент рандомизированном исследовании по ВИЧ-инфекции в качестве порогового значения количества CD4 для прерывания терапии был установлен уровень 350 клеток/мкл, для возобновления терапии – 250 клеток/мкл. Это исследование, проведенное независимо от фармацевтических компаний, было крайне успешным во всем мире. Для наблюдения в 318 медицинских центрах, расположенных в 33 странах, было отобрано в общей сложности 5472 пациента из запланированных 6000 пациентов. Как и следовало ожидать, исходные данные обеих групп не различались ввиду крайне большого количества участников.

В январе 2006 года Комитет по мониторингу данных по безопасности пришел к выводу о том, что перерывы в лечении сопровождаются повышением риска заболеваемости и смертности: в группе, делавшей подобные перерывы, в течение 17 месяцев наблюдения было зарегистрировано повышение частоты СПИД-ассоциированных заболеваний приблизительно в два раза. Это было характерно, в том числе, для тяжелых ОИ и злокачественных новообразований. Общий риск был низким, однако в сравнении с контрольной группой он был однозначно повышенным, что позволило принять решение о нецелесообразности использования данной стратегии в будущем.

Таблица 10.2: Рандомизированные исследования. Сравнительная оценка непрерывной терапии и интермиттирующей терапии под контролем уровня CD4

Исследование, источник	n	ИУ-CD4	CD4 при возобновлении терапии	Основные результаты в группе интермиттирующей терапии, в сравнении с группой непрерывной терапии
TIBET, Ruiz 2007	201	>500 >6 мес.	< 350 или ВН >100 000	Больше жалоб, похожих на ОРС, Больше случаев резистентности к ННИОТ, в остальном – клинически безопасный метод (случаев развития СПИДа не было)
SMART, El Sadr 2006	5472	> 350	< 250	Риск заболеваемости и смертности был низким, но в сравнении с контрольной группой был значительно повышенным! См. Таблицу 10.3
Trivacan, Danel 2006	326	> 350	< 250	Значительное повышение заболеваемости (вдвое) инвазивными бактериальными инфекциями
Staccato, Ananworanich 2006	430	> 350	< 350	Клинически безопасный метод (некоторое повышение частоты ПЭ в группе АРТ, больше случаев кандидоза в группе интермиттирующей терапии), признаков резистентности выявлено не было
ACTG 5170, Skiect 2007	167	> 350	< 250	В целом безопасный метод, Риск повышался только при низком минимальном уровне CD4
LOTTI, Maggiolo 2009	329	> 700	< 350	Клинически безопасный метод: больше случаев пневмонии, меньше сердечно-сосудистых осложнений в группе интермиттирующей терапии, риск развития резистентности не повышался

ОРС = острый ретровирусный синдром. ИУ = исходный уровень. ПЭ = побочные эффекты.

Таблица 10.3: Результаты исследования SMART, цифры на 100 пациенто-лет (El Sadr 2006)

	Интермиттирующая терапия	Контрольная группа	Отношение рисков**
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 ССС, почек, печени	1,8 (65)	1,1 (39)	1,7 (1,1—2,5)*
Проявления токсичности IV степени	5,0 (173)	4,2 (148)	1,2 (1,0—1,5)

\* Значительные различия \*\* в скобках 95 %-ные доверительные интервалы

Кроме того, было сделано поразительное наблюдение: в группе интермиттирующей терапии сердечно-сосудистые осложнения встречались не реже (как надеялись ученые), а даже чаще (см. Таблицу 10.3 и сайт исследования SMART: <http://www.smart-trial.org/news.htm>).

Перерывы в лечении не улучшали качество жизни пациентов, а даже наоборот – ухудшали (Burman 2008). Результаты новых исследований свидетельствуют о сохранении клинических и иммунологических недостатков интермиттирующей терапии, которые сохраняются даже после возобновления АРТ (El Sadr 2008).

Тем не менее, после получения результатов исследования SMART некоторые вопросы остаются открытыми. К примеру, бросается в глаза высокая частота клинических осложнений в сравнении с исследованием Staccato, небольшим исследованием, в котором приняли участие 430 пациентов. На основании частоты случаев СПИДа/летальных исходов, зарегистрированной в исследовании SMART, можно предположить, что в исследовании Staccato должно быть зарегистрировано как минимум 17 подобных случаев – тем не менее, не было зарегистрировано ни одного.

Данные о значительном повышении риска СПИД-индикаторных злокачественных новообразований во время перерывов в лечении (Silverberg 2007), ставятся под сомнение на основании того факта, что большинство пациентов, у которых в ходе исследования SMART была диагностирована саркома Капоши или лимфома, уже имели СПИД-индикаторные заболевания ранее. Возникает вопрос: почему эти пациенты вообще были включены в исследование SMART?

Кроме того, о повышении частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и печени во время перерывов в лечении можно рассуждать лишь отвлеченно. Возникают следующие вопросы: Сколько пациентов с хроническим гепатитом В пережили рецидив HBV-инфекции во время перерыва в лечении? У скольких пациентов, ранее страдавших ВИЧАН, возникли проблемы с почками? Сколько пациентов во время перерыва в лечении прекратили прием препаратов сопутствующей терапии, в том числе статинов? Что, в сущности, привело к каждому сердечно-сосудистому осложнению? Следует отметить, что в настоящее время проводится несколько исследований, предварительные результаты которых свидетельствуют о повышении воспалительных и коагуляционных показателей во время перерывов в лечении (Kuller 2008, Calmy 2009, Baker 2011, Olmo 2012). Кроме того, было установлено, что цистатин С повышает степень почечной дисфункции (Mocroft 2009).

### **Практические указания по интермиттирующей терапии**

- Если АРТ проходит без проблем, нет причины ее прерывать!
- Делать перерыв в терапии с целью обратного развития резистентности или на основании иммунологических соображений нецелесообразно даже со «стратегической» точки зрения.
- Положительный эффект в отношении частоты сердечно-сосудистых осложнений и липодистрофии не доказан, результаты исследования SMART являются спорными.
- Следует уважать желание пациента сделать перерыв в терапии. Лучше перерыв под контролем врача, чем за спиной у врача.
- Заранее обсудите с пациентом клинические (ретровирусный синдром, СПИД), иммунологические (снижение уровня CD4) и вирусологические (резистентность) последствия прерывания терапии.
- Пациенты должны быть предупреждены о повышении риска передачи инфекции, а также о том, что даже после длительного подавления репликации вирусная нагрузка вновь вернется на прежний уровень через 4-6 недель.
- Соблюдайте особую осторожность при HBV-коинфекции (опасность обострения гепатита)!
- Во время перерыва в лечении необходимо ежемесячно контролировать уровень клеток CD4 (а также их процентное содержание), вирусную нагрузку и показатели анализа крови (тромбоциты!).
- Риск развития резистентности потенциально выше при приеме ННИОТ (выбирайте надежный режим терапии и по возможности прекращайте прием ННИОТ на несколько дней раньше, чем других препаратов, – учитывайте период полувыведения).
- Пациенты, по сегодняшним меркам «слишком рано» начавшие АРТ, вероятно, могут относительно безопасно прервать терапию.
- Выполнять анализ на резистентность во время перерывов в лечении нецелесообразно, чаще всего будет обнаружен вирус дикого типа.
- Своевременно возобновляйте АРТ!

Все же можно сделать следующий вывод: после получения результатов исследования SMART тяжело найти аргументы для интермиттирующей терапии. Прежде всего, не оправдались надежды на повышение качества жизни. Таким образом, пациентов следует принципиально мотивировать на продолжение АРТ. С учетом того, что появляются новые

## 282 Антиретровирусная терапия (АРТ)

классы лекарственных средств, и увеличивается их выбор, врач может адекватно отреагировать на потенциальные побочные эффекты.

Тем не менее, если пациент непременно желает сделать перерыв в лечении, его желание нужно уважать. В большинстве случаев он все равно сделает этот перерыв, независимо от того, согласен ли с этим врач. Перерыв под наблюдением врача лучше, чем за спиной у врача. При врачебном наблюдении риск клинических осложнений является невысоким.

### Литература

- Ananworanich J, Kerr SJ, Vernazza P et al. Genital shedding of HIV after scheduled treatment interruption. *Int J STD AIDS* 2011, 22:61-6.
- 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.
- 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.
- Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J AIDS* 2009, 52:531-7. 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.
- Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS* 2009, 23:929-39.
- 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 C, Colson A, Pierone G, et al. The FOTO study: the 48 week extension to assess durability of the strategy of taking efavirenz, tenofovir and emtricitabine five days on, two days off (FOTO) each week in virologically suppressed patients. Abstract MOPEB063, 5th IAS 2009, Cape Town.
- 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, Wrinn 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.
- Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS* 2010, 24:857-65.
- 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. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161>
- 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. Biphasic 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.
- Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2009, 48:1310-7.
- 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
- Ghosn 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.
- Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009, 23:1519-29.
- 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/pl 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/mm<sup>3</sup> 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.
- Holodniy M, Brown ST, Cameron DW, et al. Results of Antiretroviral Treatment Interruption and Intensification in Advanced Multi-Drug Resistant HIV Infection from the OPTIMA Trial. *PLoS One* 2011, 6:e14764.
- 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.
- Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008, 5:e203.
- Lampe FC, Duprez DA, Kuller LH, et al. Changes in lipids and lipoprotein particle concentrations after interruption of antiretroviral therapy. *J AIDS* 2010, 54:275-84.
- 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.

## 284 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. *NEJM* 2003; 349: 837-46.
- Lisziewicz 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* 2009, 23:799-807. 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 E, Visnegarwala F, Grund B, et al. The effects of intermittent, CD4-guided antiretroviral therapy on body composition and metabolic parameters. *AIDS* 2010, 24:353-63.
- Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi 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
- Mocroft A, Wyatt C, Szczech L, et al. Interruption of antiretroviral therapy is associated with increased plasma cystatin C. *AIDS* 2009, 23:71-82.
- 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 10<sup>6</sup> 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.
- Olmo M, Saumoy M, Alonso-Villaverde C, et al. Impact of antiretroviral therapy interruption on plasma biomarkers of cardiovascular risk and lipids: 144-week final data from the STOPAR study. *HIV Med* 2012, 13:488-98. 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, 46:3947.
- Piketty C, Weiss L, Assoumou L, et al. A high HIV DNA level in PBMCs at antiretroviral treatment interruption predicts a shorter time to treatment resumption, independently of the CD4 nadir. *J Med Virol* 2010, 82:1819-28. 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 reactivation 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.
- 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.

## 6.10. Когда можно прекращать АРТ? 285

- 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.

## 6.11. Мониторинг АРТ

CHRISTIAN HOFFMANN, CHRISTIAN NOAH

Какие лабораторные показатели должны подвергаться рутинному контролю? Каких значений при этом следует ожидать? В данной главе будет представлено краткое обсуждение мониторинга вирусной нагрузки, уровня клеток CD4 и плазменной концентрации препаратов, а также регулярных осмотров. Информацию об анализах на резистентность и тропизм см. в соответствующей главе. При первом обращении пациента целесообразно проводить комплексные обследования (см. также информацию, представленную в соответствующей главе).

### Вирусная нагрузка

Термин «вирусная нагрузка» означает концентрацию вируса в одном миллилитре крови. Наряду с уровнем клеток CD4, вирусная нагрузка относится к важнейшим вспомогательным маркерам динамики ВИЧ-инфекции (Hughes 1997, Mellors 1997, Lyles 2000, Ghani 2001, Phillips 2004). Она отражает уровень риска прогрессирования заболевания и необходимости антитретровирусной терапии. Но прежде всего она является решающим показателем успешности терапии. Вирусная нагрузка измеряется путем определения количества РНК ВИЧ (наследственный материал вируса), которое напрямую коррелирует с количеством вируса. Результат указывается в количестве вирусных копий/мл (другая единица измерения – геномный эквивалент). Вирусная нагрузка выражается либо в абсолютных единицах, либо в логарифмической форме. При повышении или снижении вирусной нагрузки на один или несколько порядков ее изменение выражается в логарифмической форме.

Количество копий/мл	Log <sub>10</sub>
10	1,0
50	1,7
100	2,0
400	2,6
1000	3,0
10 000	4,0
50 000	4,7
100 000	5,0
1 000 000	6,0

Многие лаборатории указывают оба значения, как абсолютное, так и логарифмическое. Другая форма представления результатов, используемая для HCV и HBV и представляющая собой стандартизированный международный показатель вирусной нагрузки (международные единицы/мл, МЕ/мл), для ВИЧ не применяется.

### Интерпретация

Чем выше вирусная нагрузка, тем выше риск снижения уровня клеток CD4 и прогрессирования заболевания, а также развития СПИД-ассоциированных состояний (Mellors 1997, Lyles 2000, Phillips 2004). Вирусная нагрузка более 100 000 копий/мл (иногда более 50 000 копий/мл) или 5,0 log классифицируется как высокая. Вирусная нагрузка менее 10 000 копий/мл (иногда менее 5 000 копий/мл), напротив, классифицируется как низкая. Тем не менее, четкие границы диапазонов отсутствуют, можно назвать только приблизительные значения. Уровень плазменной вирусности может оказывать индивидуально различное влияние на иммунный статус. Есть пациенты, у которых, несмотря на высокую вирусную нагрузку, относительно долго сохраняется стабильный уровень клеток CD4, в то время как у других



пациентов даже при относительно низкой вирусной нагрузке наблюдается быстрое снижение уровня CD4. Даже у так называемых элитных контроллеров, пациентов, сохраняющих исключительно низкий уровень вирусной нагрузки без АРТ, наблюдается определенное снижение уровня CD4 (Stellbrink 2008). По-видимому, у женщин вирусная нагрузка несколько ниже, чем у мужчин. По данным метаанализа уровень различий составил 41 % или 0,23 log (95 %-ный доверительный интервал 0,16-0,31 log) (Napravnik 2002). Причина остается неясной. Вопрос о необходимости учета данного феномена при установлении показаний к лечению продолжает обсуждаться.

## Методы

Существует три коммерческих метода измерения вирусной нагрузки. В Германии чаще всего применяется ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой). Реже применяются методы b-ДНК (метод разветвленной ДНК) или NASBA (метод программного анализа нуклеиновых кислот).

Методы различаются как в отношении порога количественного определения, так и в отношении диапазона, в пределах которого измерения являются надежными и воспроизводимыми. Суть методов ОТ-ПЦР и NASBA заключается в ферментативном превращении и амплификации небольшого фрагмента вирусной РНК. После связывания маркированных фрагментов ДНК (зондов) выполняется детектирование. При использовании метода b-ДНК ферментативное расщепление не требуется – детектирование происходит напрямую, путем связывания ДНК-зондов с вирусной РНК (см. Таблицу).

Сегодня рынок тест-систем развивается очень динамично. Появляются новые типы тест-систем, а старые подвергаются дальнейшей доработке. Так компания Siemens выпустила тест-систему ОТ-ПЦР, в дополнение к используемой технологии b-ДНК. Компания Roche делает ставку на ОТ-ПЦР, однако планирует повысить надежность данного метода путем использования техники «детектирования двух мишеней». Это означает, что происходит амплификация не фрагмента вирусной РНК, как раньше, а одновременно двух фрагментов. Если амплификация одного из фрагментов не происходит вследствие высокой вариабельности генома ВИЧ (в данном случае результат был бы ложноотрицательным), происходит амплификация второго фрагмента. Наряду с уже заслуженными производителями, свою долю на рынке пытаются занять и другие фирмы, такие как Qiagen. Тем не менее, только время покажет надежность их тестовых систем.

На современном этапе тест-системы подвергаются доработке, включающей, в том числе, снижение порога количественного определения, для наиболее чувствительных тестов он составляет 20 копий/мл. Тем не менее, клиническая значимость показателя вирусной нагрузки менее 50 копий/мл является сомнительной при отсутствии утвержденных данных. Также следует учитывать, что более высокая чувствительность может привести к повышению беспокойства пациента и врача и частоты контрольных обследований. Внутренняя вариабельность анализа тест-систем соответствует имеющимся требованиям, однако всегда следует учитывать колебания, обусловленные погрешностью измерений. Так изменение вирусной нагрузки менее чем на 0,5 Log не считается значительным. Это значит, что, к примеру, снижение с 4,3 log/мл до 3,9 log/мл (соответствует приблизительно вирусной нагрузке, равной 20 000 и 8000 копий/мл) также не является значимым. То же относится и к повышению вирусной нагрузки. Таким образом, изменение почти в три раза можно, по сути, не учитывать! На это обстоятельство следует указывать тем пациентам, которые часто слишком беспокоятся из-за «голых» цифр или, наоборот, впадают в состояние эйфории.

Результаты, полученные различными методами анализа, могут в значительной мере отличаться (Coste 1996). Поэтому замена метода часто может привести к неблагоприятным последствиям. Значения, полученные методом b-ДНК, часто на 2 порядка ниже, чем значения, полученные методом ПЦР. Кроме того, эти методы характеризуются различной способностью к выявлению различных типов вирусов (Parekh 1999). Прежде всего, следует быть бдительными при работе с пациентами из Азии и Африки, у которых часто встречается

ВИЧ не-В-подтипа, при этом, к примеру, может наблюдаться необычно низкая вирусная нагрузка при первичном обследовании. В таких случаях, в виде исключения, замена метода является целесообразной. Новые версии тест-систем с усовершенствованными праймерами характеризуются высокой чувствительностью к редким подтипам ВИЧ. Также следует обратить внимание на то, что у каждого метода измерения есть диапазон, за пределами которого невозможно точное определение количественного значения. Отсюда правило: один метод, одна лаборатория! Кроме того, лаборатория должна иметь определенный опыт и выполнять достаточно большое количество подобных исследований.

Отделение плазмы от цельной крови, полученной с целью определения вирусной нагрузки, должно проводиться в течение одного дня после забора крови. Поставка проб в лабораторию должна быть непрерывной. В качестве альтернативы может применяться метод центрифугирования цельной крови на месте с последующим замораживанием и транспортированием в условиях охлаждения. В противном случае могут быть получены слишком высокие значения показателей (Portman 2012).

Анализ на определение вирусной нагрузки чувствителен к контаминации: Если в лаборатории одновременно проводятся другие исследования, такие как определение уровня клеток CD4, для анализа вирусной нагрузки рекомендуется использовать отдельную пробирку с ЭДТА. При наличии сомнений необходимо связаться с контрактной лабораторией.

Таблица 11.1: Сравнительная оценка основных тест-систем для определения вирусной нагрузки

Производитель	Анализ	Технология	Порог определения (копий/мл)	Диапазон определения (копий/мл)
Roche Diagnostics	COBAS TaqMan Тест на ВИЧ-1; версия 2.0	ОТ-ПЦР	20	20 – 10 000 000
Siemens Healthcare Diagnostics	Versant Тест на РНК ВИЧ-1, версия 1.0 (кПЦР)	ОТ-ПЦР	37	37 – 11 000 000
Abbott Molecular	Abbott Тест РеалТайм на ВИЧ-1	ОТ-ПЦР	40	40 – 10 000 000
Siemens Healthcare Diagnostics	Versant Тест РНК ВИЧ-1, версия 3.0 (бДНК)	б-ДНК	65	50 – 500 000
Biomérieux	NucliSENS Тест EasyQ на ВИЧ, версия 2.0	NASBA	250	25 – 7 900 000

### Факторы, влияющие на показатель

Наряду с методически обусловленными колебаниями, может существовать целый ряд факторов, оказывающих дополнительное влияние на уровень вирусной нагрузки. К ним относятся, к примеру, вакцинация и интеркуррентные инфекции. На фоне манифестного течения оппортунистических инфекций вирусная нагрузка часто бывает особенно высокой. В одном из исследований на фоне активного туберкулезного процесса наблюдалось повышение вирусной нагрузки в 5-160 раз (Goletti 1996). При заболевании сифилисом вирусная нагрузка также может в значительной мере повышаться, как минимум у пациентов, не получающих АРТ, после успешного лечения сифилиса она вновь снижается (Buchacz 2004, Kofoed 2006, Palacios 2007). По данным крупного ретроспективного анализа, в 26 % случаев причиной транзиторной вiremии у пациентов, получающих АРТ, были интеркуррентные инфекции (Easterbrook 2002). В этих ситуациях реальный уровень вирусной нагрузки поддается лишь ограниченной оценке.

После вакцинации против гриппа (O'Brien 1995) или пневмококковой инфекции (Farber 1996), а также введения других вакцин вирусная нагрузка также может временно повышаться (Kolber 2002). Поскольку пиковые значения наблюдаются до 3 недель после вакцинации, выполнения анализов на вирусную нагрузку в течение 4 недель после вакцинации следует избегать. Следует отметить, что не каждое повышение свидетельствует

о вирусологической неудаче и развитии резистентности. Временные подъемы вирусной нагрузки небольшой амплитуды (так называемые «скачки») чаще всего не имеют большого значения (см. раздел *Цели лечения*).

Не в последнюю очередь также следует думать о возможной путанице биологических проб. Необычные результаты анализа должны, в первую очередь, обсуждаться с лабораторией, если причина не выявлена – необходим контрольный анализ. Там, где работают люди, всегда происходят ошибки. При возникновении сомнений в результате анализа на вирусную нагрузку каждая лаборатория должна быть готова по запросу повторить исследование или переслать образец в контрактную лабораторию, в которой применяется другая тест-система.

### **Вирусная кинетика на фоне АРТ**

Определение вирусной нагрузки, внедренное в практику в 1996-1997 годах, коренным образом повлияло на терапию ВИЧ-инфекции. Передовые исследования, проведенные рабочей группой под руководством David Ho, позволили получить знания о развитии ВИЧ-инфекции (Ho 1995, Perelson 1996). Динамика вирусной нагрузки на фоне антиретровирусной терапии отражает процесс продукции и элиминации вируса. Уже после 2 недель терапии плазменная концентрация ВИЧ-1 снижается на 99 % (Perelson 1997). В крупной когорте пациентов частота достижения вирусной нагрузки менее 1000 копий/мл после 4 недель лечения составила 84 %. Процесс снижения характеризовался двухфазной кинетикой. В первой фазе (первые 3-6 недель) наблюдается быстрое снижение, впоследствии это процесс становится постепенным (Wu 1999). Чем выше вирусная нагрузка на момент начала терапии, тем длительнее процесс ее снижения ниже порога количественного определения. По данным одного из исследований исходная вирусная нагрузка 1000 копий/мл становится неопределяемой через 15 дней, а исходная вирусная нагрузка 1 млн копий/мл – через 113 дней (Rizzardì 2000). На Рисунке 1 представлена картина типичного снижения вирусной нагрузки при ее изначально высоких значениях (почти 4 млн копий/мл). Во многих исследованиях изучается вопрос о возможности долгосрочного прогнозирования успеха в лечении уже на самом раннем этапе (Thiebaut 2000, Demeter 2001, Kitchen 2001, Lepri 2001). В одном из исследований, проведенном на 124 пациентах, при снижении вирусной нагрузки менее чем на 0,72 Log за одну неделю прогностическая вероятность вирусологической неудачи составила более 99 % (Polis 2001). В другом проспективном исследовании наличие вирусологического ответа после 48 недель лечения можно было прогнозировать уже через 7 дней после начала лечения (Haubrich 2011). И все же эти наблюдения имеют мало практического значения. С нашей точки зрения измерение вирусной нагрузки уже через 1-2 недели после начала лечения не имеет смысла.

Согласно немецко-австрийским рекомендациям, в первые месяцы лечения вирусная нагрузка должна измеряться каждые 4 недели, до тех пор, пока она не снизится ниже порога количественного определения (20-50 копий/мл). Впоследствии достаточно выполнять анализы каждые 3-4 месяца. Возможно также удлинение интервалов (Chaiwarith 2010). При повторном подъеме вирусной нагрузки или после переключения терапии, разумеется, необходимо выполнять контрольные анализы чаще. В первые 4 недели после начала терапии вирусная нагрузка должна снизиться как минимум на 100 порядков, а через 3-4 месяца (при исходно высокой вирусной нагрузке – через 6 месяцев) она должна стать неопределяемой.

Вирусная нагрузка может также измеряться в других биологических жидкостях, кроме крови и плазмы (к примеру, ликвор, вагинальный секрет, сперма). Тем не менее, имеющиеся тест-системы для анализа данных материалов не утверждены производителем, поэтому не имеют официального разрешения на использование.

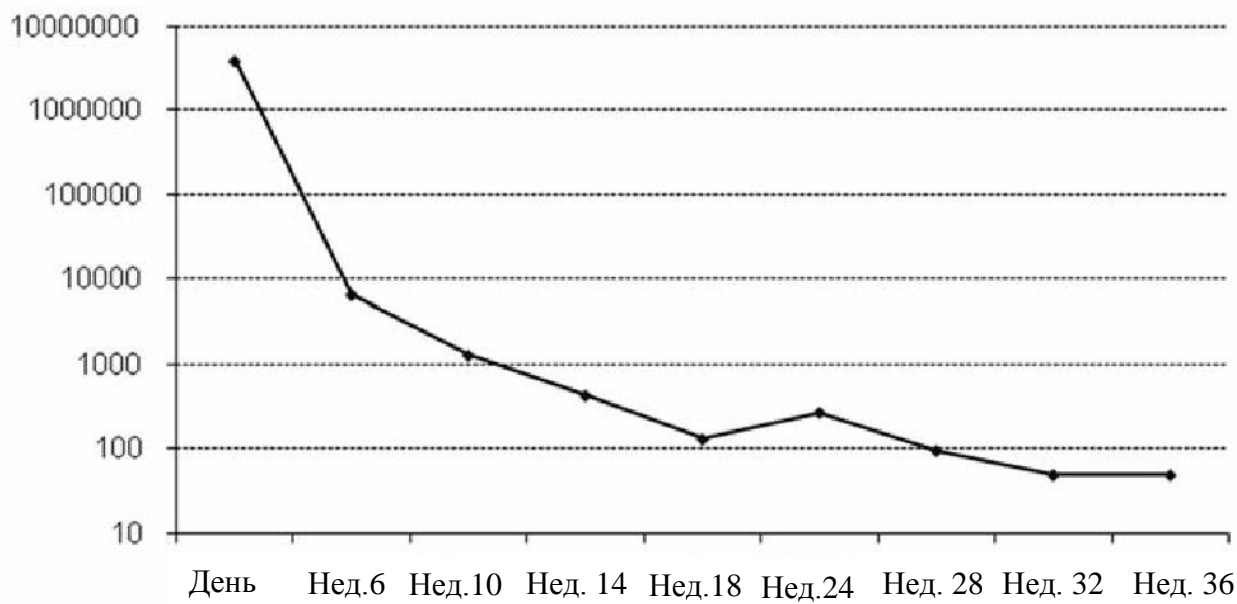


Рисунок 1: Типичное двухфазное снижение вирусной нагрузки на фоне АРТ. Изначально высокая вирусная нагрузка уже к 32 неделе достигла уровня ниже 50 копий/мл. Следует обратить внимание на краткосрочный подъем вирусной нагрузки на 24 неделе лечения, который можно объяснить потенциальными методологически обусловленными колебаниями. Коррекция схемы АРТ не проводилась.

### **Практические советы по мониторингу показателей вирусной нагрузки (см. также главу, посвященную цели лечения)**

- По возможности используйте один и тот же метод анализа
- По возможности прибегайте к услугам лаборатории, имеющей опыт подобных исследований, никаких «домашних» анализов!
- Учитывайте возможность методологически обусловленных колебаний (до 0,5 Log) и расскажите об этом пациенту!
- При переключении схемы АРТ вирусную нагрузку надо измерять каждые 4 недели, до ее снижения ниже порога количественного определения
- В последующем вирусную нагрузку можно измерять реже: при стабильной схеме АРТ достаточно одного раза в три месяца
- В большинстве случаев отсутствия АРТ также достаточно выполнять анализы один раз в три месяца
- Не следует выполнять анализы непосредственно после вакцинации или при интеркуррентных инфекциях
- Необычные результаты требуют контроля через 2-4 недели, следует подумать о носительстве редких вирусных подтипов (в этом случае может быть целесообразно поменять методику выполнения анализа)

### **Количество клеток CD4**

Клетки CD4 – это Т-лимфоциты, которые имеют на своей поверхности рецепторы CD4 (см. общую информацию). Эту субпопуляцию лимфоцитов также называют Т-хелперами. Наряду с вирусной нагрузкой, уровень клеток CD4 является важнейшим вспомогательным маркером, используемым в ВИЧ-медицине. Он служит наиболее надежным критерием оценки риска развития СПИДа. Полученные показатели можно приблизительно классифицировать на две группы: выше 400-500 клеток/мкл – соответствует низкой частоте развития тяжелых проявлений СПИДа, ниже 200 клеток/мкл – сопровождается значительным повышением

риска развития проявлений СПИДа при увеличении продолжительности иммуносупрессии. Тем не менее, чаще всего СПИД-ассоциированные заболевания развиваются при уровне CD4 менее 100 клеток/мкл.

При определении уровня клеток CD4 (чаще всего методом флуоцитометрии) следует учитывать несколько факторов. Для анализа должна использоваться относительно свежая кровь, забор которой проводился не более 18 часов назад. В зависимости от лабораторных условий, нижняя граница нормального диапазона составляет от 400 до 500 клеток/мкл. Основное правило, касающееся оценки вирусной нагрузки, относится и к анализу уровня клеток CD4: необходимо всегда пользоваться услугами одной и той же лаборатории (имеющей опыт выполнения подобных анализов). Чем выше значение, тем выше его колебания, поэтому вполне возможны отклонения на 50-100 клеток CD4/мкл. В одном из исследований при реальном значении уровня CD4 500 клеток/мкл 95%-ный доверительный интервал составлял от 297 до 841 клеток/мкл. При уровне 200 клеток/мкл 95%-ный доверительный интервал составлял от 118 до 337 клеток/мкл (Hoover 1993).

При получении неожиданного показателя CD4 анализ необходимо повторить. Следует помнить, что при наличии неопределяемой вирусной нагрузки даже выраженное снижение уровня клеток CD4 не должно вызывать опасений. В таких случаях можно ориентироваться на относительное количество клеток CD4 (процентная доля), а также на соотношение CD4/CD8, поскольку относительные показатели обычно более надежны и менее подвержены колебаниям. В качестве приблизительных опорных показателей можно использовать следующие значения: при уровне CD4 более 500 клеток/мкл следует ожидать, что относительное значение составит более 29 %, при уровне клеток CD4 менее 200 клеток/мкл оно будет ниже 14 %. Кроме того, референтные значения относительных показателей и соотношений различаются, в зависимости от лаборатории. При выявлении значительных расхождений между абсолютными и относительными показателями клеток CD4 необходимо быть осторожным в принятии терапевтических решений – лучше еще раз выполнить контрольный анализ! Также должны учитываться другие показатели анализа крови, в том числе наличие лейкопении или лейкоцитоза.

Сегодня врачи часто забывают о том, что результаты анализа на уровень клеток CD4 имеют жизненно важное значение. Дорога к врачу и беседа о результатах обследования для многих пациентов является огромным стрессом («это хуже, чем перед экзаменом»), а выбор неправильной методики сообщения предположительно отрицательных результатов может привести к реактивной депрессии. Поэтому крайне важно информировать пациента о физиологических и методологически обусловленных колебаниях результатов анализа. Снижение с 1200 клеток/мкл до 900 клеток/мкл чаще всего не имеет значения! А многие пациенты сообщение о подобных результатах, напротив, будут воспринимать как катастрофу. Также следует пытаться уменьшить эйфорию у пациентов с неожиданно хорошими показателями. Это на долгое время убережет врача от объяснений и потерь времени, а также от чувства вины за неоправданные надежды пациента. Принципиальной проблемой следует считать сообщение результатов анализов сотрудниками, относящимися к среднему медицинскому персоналу (они не имеют фундаментальных знаний о ВИЧ-инфекции).

При первичном достижении нормального уровня CD4 и достаточного подавления репликации вируса допустимо выполнять анализ каждые полгода. Вероятность повторного снижения уровня CD4 менее 350 клеток/мкл является низкой (Phillips 2003). Падение ниже клинически значимой границы 200 клеток/мкл вообще наблюдается крайне редко. Согласно результатам одного из новых исследований, вероятность данного явления у пациентов, однократно достигших уровня CD4 300 клеток/мкл и подавления вирусной нагрузки ниже 200 копий/мл, в течение 4 лет составляет менее 1% (Gale 2013). В связи с этим измерение уровня CD4 у пациентов, имеющих стабильное состояние, в США больше не рекомендуется (Whitlock 2013). Пациентов, которые все же желают более часто выполнять контроль иммунного статуса, в большинстве случаев можно успокоить фразой о том, что с уровнем

## 292 Антиретровирусная терапия (АРТ)

клеток CD4 не может случиться ничего плохого до тех пор, пока сохраняется подавление репликации вируса.

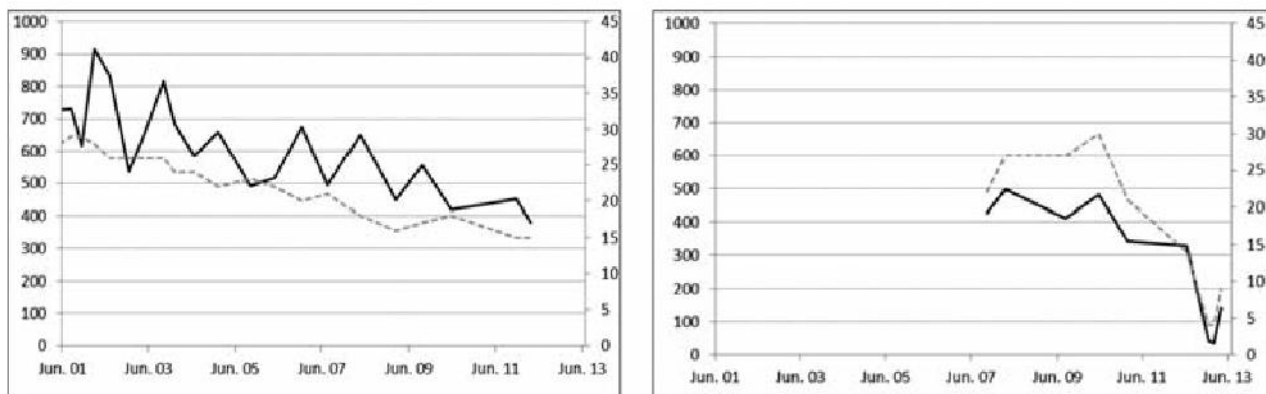


Рисунок 2: Снижение абсолютного и относительного (пунктирная линия) количества клеток CD4 у пациентов, не получавших лечения. Слева – пациент, страдающий ВИЧ-инфекцией уже почти 10 лет, обратите внимание на выраженные колебания показателя. Справа – пациент, у которого в течение 6 месяцев произошло резкое снижение уровня CD4 с более чем 300 клеток/мкл до 50 клеток/мкл. У пациента развился СПИД (токсоплазмоз головного мозга), который, вероятно, можно было бы предотвратить путем своевременного начала АРТ. Данный случай является четким аргументом в пользу регулярного контроля даже при предположительно хороших показателях.

### Факторы, влияющие на показатель

Наряду с методологически обусловленными колебаниями, существует целый ряд других факторов, влияющих на данный лабораторный показатель. К ним относятся интеркуррентные инфекции, лейкопения различного генеза, иммуносупрессивная терапия. На фоне оппортунистических инфекций, а также заболевания сифилисом количество клеток CD4 снижается (Kofoed 2006, Palacios 2007). Также к временному снижению данного показателя ведут значительные физические нагрузки (марафонский бег), хирургические вмешательства или беременность. Может играть роль даже время суток: днем уровень CD4 низкий, затем он повышается и достигает максимума вечером, около 20.00 (Malone 1990). Роль психического стресса, на который часто ссылаются пациенты, напротив, является незначительной.

### Кинетика уровня клеток CD4

У большинства пациентов, не получающих терапию, происходит относительно непрерывное снижение уровня клеток CD4. Тем не менее, существует вариант скачкообразного течения заболевания, при котором после периода относительной стабильности наблюдается быстрое снижение уровня CD4 – на Рисунке 2 представлен один из подобных случаев. Согласно данным анализа базы данных COHERE, в состав которой входит 34 384 наивных ВИЧ-инфицированных пациента, среднегодовое снижение уровня CD4 составило 78 клеток/мкл (95%-ный доверительный интервал – 76-80 клеток/мкл). Амплитуда снижения имела тесную связь с величиной вирусной нагрузки. При повышении вирусной нагрузки на 1 Log наблюдалось снижение уровня CD4 на 38 клеток/мкл/год (COHERE 2014). Связи с полом, этническим происхождением пациента или активным употреблением наркотиков выявлено не было, несмотря на ее предполагаемое существование.

Подъем уровня клеток CD4 на фоне АРТ часто носит двухфазный характер (Renaud 1999, Le Moing 2002): после быстрого подъема в первые 3-4 месяца скорость прироста уровня клеток CD4 снижается. В одном из исследований, в котором приняли участие почти 1000 пациентов, в первые 3 месяца ежемесячный подъем уровня CD4 составлял 21 клетку/мкл. В течение последующего 21 месяца ежемесячный подъем уровня CD4 составил только 5,5 клеток/мкл (Le Moing 2002). Быстрый прирост клеток CD4 на начальном этапе, вероятно, обусловлен их перераспределением в организме. Затем присоединяется активный процесс продукции

наивных Т-клеток (Pakker 1998). Возможно, на начальных этапах также играет роль уменьшение интенсивности апоптоза (Roger 2002).

Продолжает обсуждаться вопрос о том, является ли восстановление иммунной системы на фоне длительного подавления репликации вируса непрерывным, или оно продолжается только 3-4 года, достигая фазы плато с отсутствием дальнейшего подъема (Smith 2004, Viard 2004). На степень восстановления иммунной системы влияет ряд различных факторов. Важную роль играет степень подавления репликации вируса: чем ниже вирусная нагрузка, тем лучше эффект (Le Moing 2002). А чем выше уровень CD4 на момент начала АРТ, тем выше их абсолютный прирост в дальнейшем (Kaufmann 2000). Кроме того, в долгосрочном восстановлении иммунной системы принимают участие в том числе и наивные Т-клетки, имеющиеся на начальном этапе (Notermans 1999).

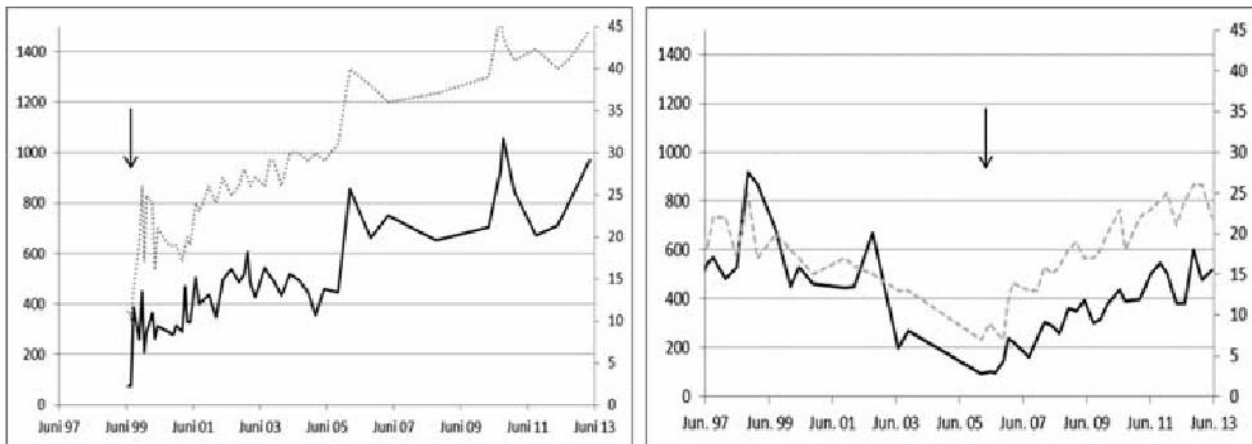


Рисунок 3: Подъем абсолютного (сплошная линия) и относительного (пунктирная линия) количества клеток CD4 у двух пациентов, ранее получавших лечение. Стрелки указывают на момент начала АРТ. В обоих случаях наблюдаются достаточно выраженные колебания, амплитуда которых иногда достигает 200 клеток CD4 или более. Пациентам следовало бы указать на то, что отдельные значения показателей не несут большой информации.

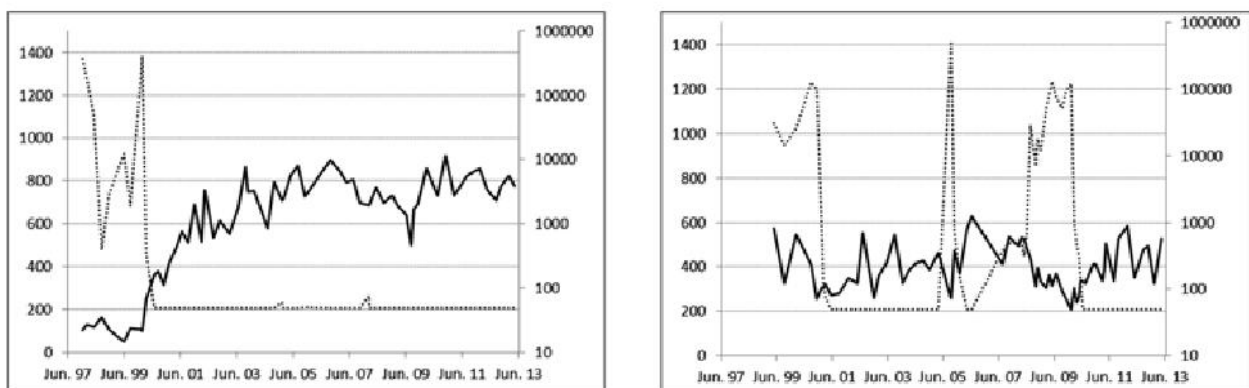


Рисунок 4: Динамика вирусной нагрузки (пунктирная линия, правая ось, логарифмическое представление данных) и абсолютного (темная линия) количества клеток CD4 на фоне многолетней АРТ. Слева – на начальном этапе наблюдались значительные проблемы приверженности лечению, только после развития СПИДа в 1999 году (ТВС, НХЛ) пациент начал регулярный прием АРП, что сопровождалось быстрым и адекватным восстановлением иммунитета, в последние 10 лет сохраняется уровень плато. Нужно ставить вопрос о том, в какой мере следует продолжать измерение уровня CD4. Справа – пожилой пациент (60 лет), сделавший 2 перерыва в лечении и имеющий умеренное восстановление иммунитета.

Кроме того, большое значение имеет возраст пациента (Grabar 2004). Чем больше размеры тимуса и активнее тимопоэз, тем значительнее будет прирост уровня клеток CD4 (Kolte

2002). В связи с тем, что с возрастом часто наблюдается дегенерация тимуса, процесс повышения уровня клеток CD4 у пожилых людей протекает не так, как у молодых пациентов (Viard 2001). Тем не менее, мы видели пациентов с плохой динамикой восстановления уровня CD4 уже в 20 лет и, наоборот, 60-летних пациентов с крайне хорошей динамикой восстановления. Способность иммунной системы к регенерации характеризуется резко выраженными индивидуальными различиями, и до сегодняшнего дня отсутствуют методы, позволяющие с достаточной надежностью прогнозировать эту способность.

Вероятно, существуют определенные схемы антиретровирусной терапии, к примеру, DDI+тенофовир, при применении которых иммунное восстановление будет менее выраженным, по сравнению с другими. В некоторых современных исследованиях установлено, что особенно хорошее восстановление наблюдается на фоне приема антагонистов CCR5. Также необходимо обратить внимание на сопутствующую иммуносупрессивную терапию, которая может влиять на процесс восстановления иммунитета.

### **Практические указания по мониторингу уровня клеток CD4**

- Основной принцип такой же, как и для измерения вирусной нагрузки: анализы следует выполнять в одной и той же лаборатории (имеющей необходимый опыт).
- Чем выше показатели, тем более выражены колебания (следует учитывать множество дополнительных факторов) – всегда нужно смотреть на относительные показатели и соотношение CD4/CD8, в сравнении с исходными данными!
- Не сходите с ума (и не давайте пациентам сходить с ума) при предполагаемом снижении уровня CD4: при достаточном подавлении вирусной нагрузки снижение данного показателя может не быть обусловлено прогрессированием ВИЧ-инфекции! Берегите нервы! При крайне неожиданных результатах анализ следует повторить.
- При снижении вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, анализ на уровень клеток CD4 достаточно выполнять один раз в три месяца.
- При выраженном подавлении репликации вируса и нормальном уровне CD4, по-видимому, также можно снизить частоту контроля данного показателя (но к вирусной нагрузке это не относится!). Его значение как вспомогательного маркера течения инфекции при стабильном состоянии пациента является спорным
- У пациентов, не получающих терапию, уровень клеток CD4 остается важнейшим вспомогательным маркером!
- Показатели уровня CD4 и вирусной нагрузки должны обсуждаться с врачом. Пациент не должен оставаться один на один с результатами обследования.

Информация о дальнейшей типичной динамике уровня клеток CD4 представлена в разделе *Принципы лечения*. Так имеются исследования по детальному изучению функции клеток CD4 в рамках качественной способности иммунной системы к борьбе против специфических антигенов (Telenti 2002). Тем не менее, эти методы не обязательны для применения в стандартной диагностике, до настоящего времени их польза считается сомнительной. Когда-нибудь они, возможно, помогут выявить тех немногих пациентов, у которых имеется опасность развития оппортунистических инфекций даже при нормальном уровне клеток CD4. Далее будет представлено еще два примера из практики, отражающих динамику иммунного статуса и вирусной нагрузки на фоне долгосрочной терапии.

### **Регулярные осмотры – что еще надо контролировать?**

Наряду с количеством клеток CD4 и вирусной нагрузкой, есть дополнительные показатели, которые нужно контролировать. Ниже представлены рекомендации по обследованию пациентов без клинических жалоб, имеющих нормальные значения стандартных лабораторных показателей на фоне стабильной АРТ в течение нескольких месяцев или



отсутствия АРТ. Само собой разумеется, что непосредственно после начала или переключения терапии, а также при появлении жалоб обследования должны проводиться чаще, кроме того, необходимы дополнительные обследования, в зависимости от конкретной проблемы. У пациентов, имеющих нормальные значения стандартных лабораторных показателей, в дальнейшем можно значительно увеличить интервалы между обследованиями. После первых месяцев АРТ вероятность возникновения новых лабораторных отклонений является крайне низкой (Taiwo 2012).

Физикальное обследование должно проводиться регулярно. Нередко только во время подобных обследований врач обращает внимание на признаки таких заболеваний, как саркома Капоши, кондиломатоз или микозы (сюда относится и молочница!). Чем ниже уровень клеток CD4, тем чаще пациент должен подвергаться физикальному обследованию.

У пациентов, имеющих уровень CD4 менее 200 клеток/мкл, мы рекомендуем каждые 3 месяца проводить фундоскопию с целью исключения ЦМВ-ретинита. В таких ситуациях желательна совместная работа с опытным врачом-офтальмологом. Чем выше количество клеток CD4, тем реже необходимо выполнять фундоскопию, а при нормальном значении данного показателя, по нашему мнению, от этого обследования вообще можно отказаться. Регулярное гинекологическое обследование с выполнением мазка по Папаниколау, напротив, рекомендуется проводить независимо от уровня CD4. Кроме того, многие эксперты рекомендуют проводить ректальное обследование (включая проктоскопию) с целью своевременного выявления предраковых заболеваний и рака прямой кишки. Тем не менее, врачи придерживаются этих рекомендаций в различной степени.

Таблица 11.2: Ежегодная минимальная программа обследования при стабильных лабораторных показателях и отсутствии жалоб

	На фон АРТ, в год	Без АРТ, в год
ОАК, ЛДГ, АлАТ, креатинин, билирубин, липаза, ГГТП, глюкоза	4 х	2-4 х
Вирусная нагрузка	4 х	2-4 х
Количество клеток CD4	2-4 х	2-4 х
Липидограмма	1-2 х	1 х
Физикальное обследование, ОАМ	2-4 х	1-2 х
Гинекологическое обследование	1 х	1 х
Фундоскопия при уровне CD4 < 200/мкл	1-2 х	4 х

С нашей точки зрения (которая, вероятно, противоречит мнению некоторых защитников профилактического подхода), в регулярном выполнении рентгенологических исследований, УЗИ (кроме пациентов с хроническим гепатитом, поскольку при наличии ВИЧ-инфекции нередко развивается гепатоцеллюлярная карцинома!), серологических анализов или измерении уровня молочной кислоты нет необходимости (без особых показаний). Пациентов с нормальным состоянием иммунной системы лучше вообще оставить в покое.

Ежегодное выполнение ЭКГ, с нашей точки зрения, показано только при наличии определенных особенностей профиля сердечно-сосудистого риска (подробнее см. в главе, *ВИЧ-инфекция и заболевания сердца*). Повторно выполнять туберкулиновый тест (внутрикожная проба Менделя-Манту с 5 МЕ туберкулина, выполняемая один раз в год) мы рекомендуем только в том случае, если первичный результат был отрицательным. Важно не забывать об обследованиях общего характера, рекомендованных, в том числе, ВИЧ-отрицательным пациентам и используемым с целью раннего выявления заболеваний. Сюда относится, к примеру, скрининг на рак толстой кишки (выполнение колоноскопии в возрасте старше 55 лет).

## Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ)

Плазменная концентрация многих антиретровирусных препаратов может в значительной мере колебаться по различным причинам (нарушения комплаентности, метаболизма, всасывания). Измерение концентрации лекарственных препаратов в сыворотке или плазме крови носит название терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). Достаточная плазменная концентрация препаратов – это необходимое условие вирусологического успеха в лечении (Acosta 2000). В исследовании VIRADAPT достаточная плазменная концентрация ИП имела даже большее значение, чем наличие мутаций резистентности (Durant 2000). При приеме ННИОТ достаточная плазменная концентрация также играет важную роль (Marzolini 2001, Veldkamp 2001). Тем не менее, все эти данные были получены на раннем этапе становления АРТ.

Факт улучшения вирусологического ответа на фоне ТЛМ с коррекцией дозы сегодня не подтвержден однозначно (Kredo 2009): слишком мало проведено контролируемых исследований. В одном из рандомизированных исследований, проведенном на 183 пациентах, переключенных на другую схему терапии в связи с неудачей в лечении, сравнивались варианты коррекции дозы или отсутствия коррекции дозы при низкой плазменной концентрации нового ИП. В первой группе пациентов вирусологического превосходства не наблюдалось. Положительная тенденция в отношении вирусной нагрузки была характерна только для той подгруппы пациентов, в которой наблюдалась частичная активность ИП (Albrecht 2011). В дополнительных рандомизированных исследованиях положительного эффекта выявлено не было (Best 2007). Таким образом, польза ТЛМ остается в целом сомнительной, и данный метод является экспериментальным (обзор: Liu 2010). С другой стороны, слишком высокая плазменная концентрация лекарственных препаратов коррелирует с повышением частоты побочных эффектов. Так резкое повышение плазменной концентрации индинавира вызывает проблемы с почками (Dieleman 1999), ритонавира – желудочно-кишечные нарушения (Gatti 1999), невирапина – проявления гепатотоксичности (Gonzalez 2002), эфавиренза – нарушение функции ЦНС (Marzolini 2001). Таким образом, ТЛМ остается вспомогательным методом мониторинга АРТ: на данный момент еще не изучены все взаимодействия между антиретровирусными препаратами и препаратами сопутствующей терапии. Согласно немецко-австрийским рекомендациям, измерение плазменной концентрации ННИОТ или ИП может быть целесообразно в следующих ситуациях:

- Прием большого количества препаратов, комплексное усиление
- Выраженное ожирение или дефицит массы тела у пациента
- Нежелательные явления
- Неудача в лечении (дифференциальный диагноз с резистентностью)
- Ошибки в приеме препаратов, недостаточная приверженность лечению
- Нарушение всасывания в кишечнике, нарушение функции печени
- АРТ у детей и беременных женщин
- Прием новых препаратов (риск новых лекарственных взаимодействий)

При всем этом имеется ряд проблем, ограничивающих широкое применение ТЛМ на практике. Так проводить измерение концентрации НИОТ не имеет большого смысла, поскольку они превращаются в активные метаболиты только внутри клетки, а метод измерения внутриклеточной концентрации препаратов еще находится на стадии разработки. Также до настоящего времени отсутствуют утвержденные данные в отношении новых препаратов, таких как Т-20, ралтегравир или маравирок.

В связи с этим в настоящее время измерение плазменной концентрации препаратов проводят только в отношении ННИОТ или ИП, входящих в состав комбинации, потерпевшей неудачу в лечении. Другими проблемами являются наличие вирусных штаммов с различной

резистентностью и различной ингибирующей концентрацией, разная способность связывания с белками, зависимость концентрации препаратов от времени, а также методологические проблемы выполнения анализа. Дополнительные трудности создает отсутствие четко установленных пограничных значений. Таким образом, оценка плазменной концентрации препаратов характеризуется значительным уровнем ненадежности. До получения результатов рандомизированных исследований, которые действительно подтверждают клиническую пользу ТЛМ, выполнение данной процедуры и интерпретация ее результатов должны выполняться только в специализированных медицинских центрах.

На момент измерения плазменной концентрации препаратов важно заранее знать, что именно вы хотите узнать с помощью ТЛМ. Если речь идет о недостаточной эффективности АРТ, решающее значение имеет остаточная концентрация препарата, т.е. концентрация, зарегистрированная непосредственно перед следующим приемом препарата. Если речь идет о токсичности, концентрацию следует измерять через 1-3 часа после приема препарата, чтобы зарегистрировать ее максимальное значение.

### 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.
- Albrecht M, Mukherjee AL, Tierney C, et al. A randomized clinical trial evaluating therapeutic drug monitoring (TDM) for protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-experienced HIV-infected individuals: week 48 results of the A5146 study. *HIV Clin Trials* 2011, 12:201-14.
- 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.
- Chaiwarith R, Praparattanapan J, Salee P et al. Frequency of HIV-RNA Monitoring: impact on outcome of antiretroviral therapy. Abstract 500, 17th CROI 2010, San Francisco.
- 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.
- COHERE. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4(+) cell count in antiretroviral-naive individuals. *AIDS* 2014, 28:1351-6.
- 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 Viradapt 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.
- Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Editor's choice: Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts >300 Cells/pL and HIV-1 Suppression? *Clin Infect Dis*, 56: 1340-1343.
- 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 RH, Riddler SA, Ribaud H, et al. Initial viral decay to assess the relative antiretroviral potency of protease inhibitor-sparing, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing, and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens for first-line therapy of HIV infection. *AIDS* 2011, 25:2269-78.
- 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.

## 298 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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, Dreves 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, 8;(3):CD007268.
- 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.
- Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010, 9:743-58.
- 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, 25:3643.
- 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
- Portman MD, Lacey CJ. Apparent low-level HIV RNA viraemia related to sample processing time. *HIV Med* 2012, 13:578-9.
- 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
- Taiwo B, Yanik E, Napravnik S, et al. Laboratory Abnormalities Following Initiation of Modern ART in the US, 2000-2010 among the CNICS Cohort. Abstract 633, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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.
- Whitlock GG, Ahmed N, Benn P, Edwards S, Waters L. Stop routine CD4 monitoring in HIV-infected patients with fully suppressed virus and CD4 >= 350 cells/ml. *Clin Infect Dis* 2013, 57: 327-328.
- Wu H, Kuritzkes DR, McClellon 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.

## 6.12. Профилактика ВИЧ-инфекции

CHRISTIAN HOFFMANN

Даже через 30 лет после первого описания СПИДа профилактическая вакцина еще не изобретена. В 2007 году было преждевременно прекращено два крупных исследования по вакцинации, на которые изначально возлагались большие надежды. В настоящее время продолжаются лишь несколько крупных исследований. Таким образом, появления вакцины, эффективно предупреждающей заражение ВИЧ, в ближайшие годы ожидать не следует. По-видимому, это уже достоверный факт. Умеренный успех исследования по вакцинации RV144 тоже ничего не изменит в данном вопросе (Rerks-Ngarm 2009, см. главу *Профилактическая вакцинация против ВИЧ-1*).

По мнению многих экспертов среди разрабатываемых в настоящее время вакцин отсутствует даже один перспективный препарат. Даже пациенты, уже инфицированные ВИЧ, иммунная система которых должна была бы обеспечивать протективный иммунный ответ, могут заразиться новыми вирусами, и суперинфекция происходит, по-видимому, чаще, чем предполагается (Redd 2013). Возможно, что вакцина не появится никогда. Призывы к дальнейшей работе и даже установление четких временных границ для плановых разработок ни к чему не приведут, во всяком случае, этой точки зрения придерживаются многие эксперты. Это касается и крупных исследований по вакцинации, которые могли бы быть проведены в прошлом. Они бы не были продуктивными и только утомили бы потенциальных инвесторов и сообщество ученых.

По этим причинам основным инструментом, способным сдержать эпидемию ВИЧ-инфекции в течение ближайших лет, будет оставаться профилактика. Тем не менее, следует признать, что применяемые ранее стратегии профилактики, которые соответствовали правилу АВС (абстиненция, верность, применение презервативов), уже не укладываются в границы распространения инфекции: в 2012 году, согласно данным исследования UNAIDS, во всем мире проживало 2,3 млн впервые инфицированных людей, тем не менее, наблюдается некоторая тенденция к снижению заболеваемости. Практически в каждом крупном городе США или Европы регистрируется эндемическая заболеваемость сифилисом среди ВИЧ-инфицированных лиц. В Германии существенного снижения количества впервые инфицированных пациентов в последние годы не наблюдается. Рекламные ролики и брошюры сами по себе не могут изменить ситуацию, поскольку не действуют непосредственно на группы высокого риска. Профилактика по-прежнему остается трудным делом. Успехи часто не заметны, денег на этом никто не зарабатывает, а сексуальное поведение человека не так просто поддается модификации.

Область медицины, занимающаяся профилактикой ВИЧ-инфекции, выбирает все новые, иногда очень необычные пути целенаправленного воздействия на целевые группы населения. Появление таких понятий, как серосортинг и стратегическое позиционирование, четко свидетельствуют о становлении реального взгляда на вещи: люди все равно занимаются сексом и при этом равнодушны к многим правилам АВС. Что касается серосортинга (сознательный выбор сексуального партнера по ВИЧ-серостатусу), уже проведено несколько исследований, подтвердивших профилактический эффект данной методики (Morin 2008).

В данной главе будут обсуждаться преимущественно медицинские стратегии профилактики. Здесь представлены, в том числе, данные от 2010 года, касающиеся ПрЭП, и новые сведения о применении микробицидных средств. В 2011 году был впервые официально подтвержден протективный эффект АРТ (хотя его существование предполагалось на протяжении длительного времени). Получение этих сведений надолго изменило стратегию профилактики ВИЧ-инфекции.

## АРТ и профилактика

Пожалуй, ни одно из событий в ВИЧ-медицине не вызвало такого отклика, как результаты исследования HTPN 052. Во всяком случае, спонтанные овации по поводу презентации, представленной на международной конференции по СПИДу, состоявшейся в Риме в июле 2011 года, - это нечастое явление в научном мире. Такой серьезный журнал, как SCIENCE, подобрал данные для статьи «Прорыв 2011 года», а журнал «The Economist» даже издал статью «Конец СПИДа». Что произошло? Летом того года были опубликованы данные, свидетельствующие о протективном эффекте АРТ (Cohen 2011). В исследовании HTPN-052 приняли участие в общей сложности 1763 ВИЧ-дискордантные пары, проживающие в США, Индии, Бразилии, Таиланде и 5 африканских странах. ВИЧ-инфицированный партнер не должен был получать АРТ и должен был иметь уровень CD4 от 350 до 550 клеток/мкл. Около 97 % пар были гетеросексуальными, доля мужчин приближалась к 50 %, возраст большинства участников составлял от 26 до 40 лет. Со всеми парами проводилась беседа с тщательным разъяснением необходимости использования презервативов. Инфицированные партнеры были рандомизированы на две группы: одна начинала получать АРТ сразу, другая – только при снижении уровня CD4 менее 250 клеток/мкл или появлении признаков СПИДа. В качестве первичной конечной точки рассматривалось инфицирование ВИЧ-отрицательного партнера, источник которого однозначно приписывался инфицированному партнеру («связь инфицирования»). На момент обнародования промежуточных результатов в феврале 2011 года, когда медиана продолжительности наблюдения составила 1,7 года, было зарегистрировано в общей сложности 39 случаев инфицирования, 28 из них были идентифицированы как «связанные» с инфицированным партнером. При этом были выявлены резко выраженные межгрупповые различия: в группе, где инфицированный партнер сразу начал получать АРТ, был зарегистрирован лишь один случай инфицирования. Последующее обследование показало, что в этом случае инфицирование, вероятно, произошло еще до непосредственного начала АРТ инфицированным партнером. Даже если учитывать этот случай, общая протективная эффективность АРТ составила 96 %. По сравнению со всеми остальными профилактическими мероприятиями, такими как ПрЭП или вакцинация, эти результаты были непревзойденными (Karim 2011).

Тот факт, что АРТ вносит большой вклад в профилактику ВИЧ-инфекции и, вероятно, играет в этом самую важную роль, известен уже давно. Об этом свидетельствовали результаты нескольких исследований на ВИЧ-дискордантных парах:

- Среди 415 пар из Уганды на протяжении 30 месяцев наблюдения было диагностировано 90 новых случаев инфицирования, при этом не было зарегистрировано ни одного случая передачи вируса от инфицированного партнера, имеющего вирусную нагрузку менее 1500 копий/мл. При увеличении вирусной нагрузки на 1 log риск инфицирования повышался на 2,45 порядка (Quinn 2000).
- В тайландском исследовании, проведенном на 493 парах, в этой же ситуации риск инфицирования повышался на 1,81 порядка. Не было зарегистрировано ни одного случая передачи инфекции от партнера, имеющего вирусную нагрузку менее 1094 копий/мл (Tovanabutra 2002).
- В испанском исследовании, проведенном на 393 гетеросексуальных парах в 1991-2003 гг., частота передачи инфекции составила 8,6 %. Случаев передачи инфекции от партнера, получавшего АРТ, не наблюдалось (Castilla 2005).
- Среди 534 МСМ, проживавших в Сан-Франциско и состоящих в партнерских отношениях с 1994 по 1998 год, наблюдалось снижение риска передачи инфекции приблизительно на 60 % (Rogco 2004). Частота передачи ВИЧ при этом снижалась, несмотря на сообщения о большом количестве партнеров и незащищенных половых контактов, а также тот факт, что далеко не все ВИЧ-инфицированные мужчины получали АРТ.

## 302 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- В испанском исследовании, проведенном на 62 парах (22 ВИЧ-инфицированные женщины, 40 ВИЧ-инфицированных мужчин, все они получали АРТ), естественным путем наступило 76 беременностей. Случаев передачи ВИЧ-инфекции неинфицированному партнеру зарегистрировано не было (Barreiro 2006).

Результаты вышеперечисленных клинических исследований однозначно свидетельствуют о том, что чем ниже вирусная нагрузка в плазме крови, тем ниже риск передачи инфекции. В ходе метаанализа 5021 гетеросексуальной пары из 11 когорт был зарегистрирован 461 случай передачи ВИЧ-инфекции, при этом вероятность передачи инфекции на фоне АРТ составила 0,46 на 100 пациенто-лет (5 событий). При уровне вирусной нагрузки менее 400 копий/мл случаев передачи инфекции не наблюдалось (Attia 2009).

### **Надо ли всех обследовать и немедленно назначать лечение?**

В конце 2008 года был представлен на обсуждение следующий статистический документ: исследовательская группа под руководством директора ВОЗ Kevin De Cock рассматривала вопрос о как минимум теоретической возможности эффективного сдерживания эпидемии ВИЧ-инфекции в мире и даже возможности элиминации ВИЧ-инфекции (Granich 2008, De Cock 2009). При этом предлагалось полностью сконцентрироваться на профилактическом эффекте АРТ. При этом проводилась сравнительная оценка современной стратегии, которая предусматривает начало АРТ только у пациентов, имеющих симптомы заболевания или определенный уровень клеток CD4, и теоретической стратегии, которая кажется одновременно простой и утопической: каждый человек в среднем один раз в год проходит обследование на наличие ВИЧ-инфекции, в случае положительного результата анализа он начинает получать АРТ, независимо от уровня клеток CD4 или вирусной нагрузки. В основу данной стратегии были положены данные южно-африканской популяции, в которой носителями ВИЧ-инфекции являются около 17 % взрослого населения, а также данные о приверженности лечению и успехе в лечении, полученные в популяции Малави. Есть и другие условия математической модели, которые в данном разделе не могут быть рассмотрены подробно. Но в целом: риск передачи инфекции от пациента, получающего лечение, составляла только 1 % от риска передачи инфекции от пациента, не получающего лечение. Основную роль в расчетах играет количество случаев воспроизведения, так называемый показатель  $R_0$  – количество новых случаев инфекции, обусловленных заражением от инфицированного партнера. Из этого следует банальный вывод: для снижения частоты передачи инфекции и долгосрочной элиминации ВИЧ необходимо длительное поддержание значения  $R_0 < 1$ . Элиминацией инфекции следует считать снижение частоты инфицирования до  $< 1$  нового случая на 1000 пациенто-лет.

Перейдем к основным результатам: в настоящее время каждый ВИЧ-инфицированный человек, не получающий АРТ, в течение своей жизни заражает еще 7 человек ( $R_0 = 7$ ). При регулярном обследовании всего населения и начале АРТ на уровне 200 клеток CD4/мкл показатель  $R_0$  снижается до 4, а при начале АРТ на уровне 350 клеток CD4/мкл – даже до 3. Тем не менее, снижение  $R_0$  до уровня  $< 1$  только посредством АРТ невозможно, поэтому идея об ограничении эпидемии могла бы остаться утопической. Ситуация меняется при регулярном обследовании населения и немедленном начале лечения всех ВИЧ-положительных лиц – это может позволить добиться элиминации инфекции даже в регионах с крайне тяжелой ситуацией, таких как Южная Африка, уже к 2020 году, т.е. в течение ближайших 10 лет. По сравнению с сегодняшней стратегией начала АРТ при определенном уровне CD4, немедленное начало терапии позволит уменьшить количество смертей от СПИДа вдвое уже к 2050 году. Согласно расчетам, приблизительно с 2032 года данная стратегия станет значительно более дорогой в финансовом отношении, разумеется, это будет наблюдаться только на начальных этапах.

Мнения по документу, опубликованному ВОЗ, разумеется, разделились, данную стратегию называли «провокационной» (Cohen 2008) и даже «резко радикальной» (Garnett 2008). Критики указывали на риск, связанный с проблемами этического (неприемлемость



обществом, нарушение автономии пациента, необходимость изменения сексуального поведения), медицинского (низкая комплаентность, опасность развития резистентности, побочные эффекты и ненужное лечение) и финансового (страны Южной Африки должны будут тратить как минимум в 3 раза больше средств, чем сегодня) характера.

Подобные расчеты сегодня уже не являются чем-то новым. Исследования на других группах в прошлом пришли к аналогичным результатам (Velasco-Hernandez 20002, Montaner 2006). Тем не менее, современная АРТ характеризуется более высокой переносимостью и потенциально лучше подходит для применения в рамках такой программы, чем АРТ, применяемая несколько лет назад. Кроме того, ученые созрели до мысли о том, что существующие методы профилактики вряд ли могут быть улучшены, и в среднесрочной перспективе вакцины или микробицидные препараты не появятся. В настоящее время около 80 % ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих в странах южнее Сахары, не знают о своем заболевании. Более 90 % людей не знают, инфицирован ли их половой партнер – и это создает гигантский потенциал для расширения масштабов эпидемии.

Эти цифры, на первый взгляд, могут показаться нереальными. Тем не менее, вопреки всем возражениям методологического, этического, финансового или логистического характера, следует понимать следующее: ежегодно в мире происходит 2,3 млн новых случаев инфицирования, и нет оснований полагать, что в будущем эта проблема решится, в том числе с учетом крупных неудач многих исследований по вакцинации и профилактике. Сегодня четко ясно лишь одно: антиретровирусная терапия является одним из важнейших столпов профилактической работы. Поэтому сегодня идеи ВОЗ должны развиваться далее, необходимо разрабатывать новые, нетипичные стратегии борьбы с инфекцией. Проведение терапии среди большого количества людей не может навредить в любом случае – ведь уже несколько миллионов человек во всем мире нуждаются в АРТ, но не получают ее.

### **АРТ и вирусная нагрузка в других биологических жидкостях**

Являются ли процессы изменения вирусной нагрузки в плазме крови и других биологических жидкостях параллельными? Этому вопросу посвящено несколько исследований на мужчинах:

- В одном из итальянских исследований на фоне ИП-содержащей АРТ наблюдалось снижение вирусной нагрузки на несколько логарифмических степеней как в плазме крови, так и в сперме (Liuzzi 1999).
- У 114 ВИЧ-инфицированных МСМ с вирусной нагрузкой менее 500 копий/мл частота выявления вируса в семенной жидкости составила 9,6 %, прежде всего, это наблюдалось при низкой виремии, равной 50-500 копий/мл (Gianella 2013).
- Среди 225 пар мужчин, имевших вирусную нагрузку менее 40 копий/мл на фоне АРТ, у 7 пациентов была выявлена изолированная вирусная нагрузка в сперме (3 %) (Marcelin 2009). Эти 7 пациентов получали АРТ дольше всех, при этом в сперме определялись также следы препаратов, входящих в схему АРТ.
- В 19 из 116 проб спермы (14%), полученных от 25 жителей Канады, подвергавшихся проспективному наблюдению на фоне АРТ, была выявлена изолированная вирусная нагрузка (Sheth 2009). В этом исследовании связь с концентрацией лекарственных препаратов в семенной жидкости отсутствовала.

Что касается женщин:

- Среди 205 ВИЧ-инфицированных женщин, имеющих плазменную виремию менее 400, 400-9999 и более 10000 копий/мл, частота обнаружения РНК ВИЧ-1 в половых путях составила 3, 17 и 48 % соответственно (Cu-Uvin 2000). У 7 АРТ-наивных женщин вирусная нагрузка снижалась на 0,7-2,1 Log в течение первых 14 дней АРТ. Аналогичная картина наблюдалась у 11 жительниц Бразилии (Vettore 2006).

## 304 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- У 44 из 290 женщин (15%), имеющих плазменную вирусную нагрузку менее 500 копий/мл, РНК ВИЧ-1 была обнаружена в мазке из цервикального канала (Neely 2007). На фоне ННИОТ-содержащей АРТ риск был вдвое выше, чем на фоне ИП-содержащей АРТ.
- В ходе анализа 122 проб цервикального лаважа было установлено, что вирусная нагрузка в лаважной жидкости тесно коррелирует с вирусной нагрузкой в плазме крови (Fiore 2003). Тем не менее, в 25 % случаев вирус в лаважной жидкости был обнаружен, несмотря на неопределяемый уровень плазменной вирусной нагрузки.
- Согласно данным более нового анализа 959 проб, частота выявления вирусной нагрузки в цервикальном лаваже составила только 1,6 %. Наличие более высокой вирусной нагрузки было ассоциировано с повышенной плазменной вирусной нагрузкой, признаками воспаления, цервикальной эктопией, экссудацией и обнаружением трихомонад (Nomans 2012).

Вывод: В большинстве случаев изменение вирусной нагрузки в плазме крови и других биологических жидкостях происходит параллельно. При снижении вирусной нагрузки в плазме, аналогичный процесс очень быстро происходит в сперме или вагинальном секрете. Таким образом, если вирусная нагрузка в плазме является неопределяемой, она чаще всего будет неопределяемой и в других биологических жидкостях. Тем не менее, очевидно существуют исключения. В вышеуказанных исследованиях их частота составила от 1 до 14 %. Тем не менее, имеются указания на то, что обнаруженные в сперме вирусные частицы являются неполными вирусами, не способными вызывать инфицирование (Nunnari 2002), также нельзя исключить, что пациент останется потенциально заразным даже на фоне в остальном достаточной АРТ. Чаще всего генитальной вирусной нагрузкой могут способствовать воспалительные процессы в половых органах. У женщин, по-видимому, определенную роль играет фаза менструального цикла (Curlin 2013).

Согласно краткому обзору клинических данных, передача вируса от пациента с низкой вирусной нагрузкой представляется крайне маловероятной. До настоящего времени опубликовано лишь несколько случаев, когда передача инфекции произошла, несмотря на эффективную АРТ (Stürmer 2008). Без сомнения, эти случаи являются казуистическими и свидетельствуют о сохранении остаточного риска. Тем не менее, основной вопрос об уровне этого остаточного риска продолжает рассматриваться.

### Документ ЕКАФ

В январе 2008 года Федеральная комиссия во вопросам СПИДа (ЕКАФ) опубликовала документ, взрывоопасность которого можно было прогнозировать уже по заголовку: «ВИЧ-инфицированные люди, не имеющие других ЗППП и получающие эффективную антиретровирусную терапию, не передают вирус половым путем». Рукопись можно найти на сайте: [http://www.saez.ch/pdf\\_d/2008/2008-05/2008-05-089.PDF](http://www.saez.ch/pdf_d/2008/2008-05/2008-05-089.PDF)

ЕКАФ постановила, что ВИЧ-инфицированный человек не передает вирус при соблюдении трех следующих условий:

1. Пациент получает АРТ под наблюдением лечащего врача
2. Вирусная нагрузка находится на неопределяемом уровне как минимум в течение 6 месяцев
3. Отсутствуют другие инфекции, передаваемые половым путем

Очевидно, что это заявление подняло бурю эмоций. Критики опасались, что публикация этого документа, несмотря на существующие противоречия, будет неправильно понята как «отмена бдительности», и люди начнут подвергать себя или своего партнера риску заражения ВИЧ. Также критики заявляют о недостаточности данных, особенно в отношении риска заражения при анальных половых контактах. Вероятность заражения достоверно ниже 1:100.000, но далеко не равна 0 (Wilson 2009). Кроме того, повышенная готовность заинтересованных лиц к такому риску могла бы идти вразрез с профилактической стратегией антиретровирусной терапии. Согласно математической модели, повышение частоты рискованного поведения даже на 10 % уже может нивелировать положительные эффекты

АРТ (Blower 2001, Law 2001). Тем не менее, данные метаанализа свидетельствуют об отсутствии повышения готовности пациентов идти на риск даже при неопределяемой вирусной нагрузке (Crepaz 2004).

Врачи, занимающиеся лечением ВИЧ-инфекции должны учитывать, что документ ЕКАФ стал причиной широкой дискуссии. Сегодня пациенты как никогда часто задают вопрос: «Действительно ли я всю жизнь должен пользоваться презервативом?». В этом вопросе следует использовать дифференцированный и индивидуальный подход. С одной стороны, многое зависит от мнения неинфицированного партнера (на него ни в коем случае нельзя оказывать давление). С другой стороны, эта информация может принести облегчение многим пациентам и их партнерам. Кроме того, данные, представленные в документе ЕКАФ, могут мотивировать пациентов группы высокого риска наконец-то начать АРТ (что в большей степени предотвратит передачу инфекции, чем повысит риск «потери бдительности»).

Тем не менее, следует все время подчеркивать, что заявление ЕКАФ относится только к стабильным отношениям. При случайных половых контактах рекомендуется и далее применять безопасную сексуальную практику, чтобы предотвратить заражение другими возбудителями, передаваемыми половым путем.

### **Исследование PARTNER**

Насколько высок реальный риск? Европейское исследование PARTNER имело своей целью проверку заявления ЕКАФ и получение ответа на данный вопрос. В этом крупном исследовании принимали участие ВИЧ-дискордантные пары, периодически использующие небезопасную сексуальную практику, при этом ВИЧ-инфицированный партнер должен был получать АРТ и иметь вирусную нагрузку менее 200 копий/мл. В течение 6 месяцев ВИЧ-отрицательный партнер подвергался обследованиям, кроме того, пара заполняла подробный опросник, касающийся определенных аспектов половой жизни. До настоящего времени в исследование было включено 1110 серодискордантных пар (40 % МСМ). Согласно результатам промежуточного анализа, проведенного через 2 года, 44400 небезопасных половых контактов (в том числе 21000 небезопасных анальных половых контактов) не сопровождались случаями инфицирования, непосредственно обусловленными передачей ВИЧ от инфицированного партнера.

Исследование PARTNER в настоящее время продолжается и будет продолжать расширяться с целью уточнения данных о потенциально рискованных половых контактах (Rodger 2014).  
Дополнительная информация представлена здесь:

[http://www.cphiv.dk/portals/0/files/CROI\\_2014\\_PARTNER\\_QA.pdf](http://www.cphiv.dk/portals/0/files/CROI_2014_PARTNER_QA.pdf).

### **Медицинские стратегии профилактики, кроме АРТ**

Риск передачи ВИЧ половым путем значительно ниже, чем принято считать. Согласно данным современного метаанализа, риск заражения при однократном пассивном анальном половом контакте составляет 1,4 %, при вагинальном контакте он значительно ниже (Patel 2014). Применение презервативов и АРТ снижает этот риск на 99,2 %. Риск передачи инфекции может значительно повышаться в зависимости от вирусной нагрузки, нарушения целостности слизистой оболочки половых органов и наличия других ЗППП, а также острой ВИЧ-инфекции. Тем не менее, передача вируса в данных условиях – это относительно редкое явление. Чтобы подтвердить эффективность стратегии профилактики, необходимы исследования на достаточно больших группах пациентов, наблюдаемых на протяжении крайне длительного периода времени. И тем удивительнее выглядят исследования, проведенные по данной теме в последние годы.

### **Обрезание**

Обрезание мужчиной крайней плоти приводит к снижению риска передачи возбудителей различных инфекций при незащищенном половом контакте (Übersicht: Weiss 2006).

## 306 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Результаты как минимум трех крупных рандомизированных исследований, проведенных в последние годы на гетеросексуальных мужчинах, проживающих в Уганде, Кении и Южной Африке, свидетельствуют о том, что это может относиться и к ВИЧ-инфекции. В этих исследованиях ученые пришли к поразительно сходным результатам (Таблица 12.1).

Таблица 12.1: Крупные рандомизированные исследования по обрезанию

Место проведения, ссылка	n	Основные результаты	Снижение TR*
Кения (Bailey 2007)	2784	Частота заражения ВИЧ в течение 2 лет – 2,1 % (95% ДИ 1,2—3,0) и 4,2 % (95% ДИ 3,0-5,4) соответственно	53-60 %
Уганда (Gray 2007)	4996	Частота заражения ВИЧ в течение 24 месяцев 0,66 и 1,33/100 пациенто-лет соответственно	51-60 %
Южная Африка (Auvert 2005)	3274	Частота заражения ВИЧ в течение 18 месяцев 0,85 и 2,10/100 пациенто-лет соответственно	60-61 %

TR = риск передачи инфекции, иногда рассчитывался различным образом

Метаанализ результатов этих исследований показал, что относительный риск, связанный с обрезанием составил 0,44 (Mills 2008). Количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить один случай (NNT, number needed to treat), составило около 72, что является сравнительно хорошим результатом.

Положительный эффект обрезания объясняется тем, что в крайней плоти мужчины содержатся CD4-положительные клетки Лангерганса, которые являются первичными клетками-мишенями для ВИЧ. У обрезанных мужчин также снижается частота передачи генитального герпеса (ВПГ-2) (Tobian 2008), что, однако, не является основанием считать эту процедуру протективной (Gray 2009). По некоторым оценкам, обрезание могло бы позволить предотвратить около 2 млн случаев ВИЧ-инфекции в течение следующего года только в Африке (Williams 2006). В связи с этим ВОЗ рекомендует выполнение обрезания в рамках профилактических мероприятий для гетеросексуальных мужчин. Благоприятным побочным эффектом является и то, что при этом значительно снизится риск передачи ВПЧ-инфекции (Serwadda 2010, Davis 2013).

Тем не менее, процедура обрезания не лишена проблем. Хирургические осложнения (инфекции, послеоперационные кровотечения) встречаются с частотой около 3-4 % (Gray 2007). Сексуальное поведение после обрезания, этические и другие внутренние проблемы – это лишь некоторые аспекты (Lie 2006). Также следует обратить внимание, что риск заражения снижается лишь у самих обрезанных мужчин, но не у их партнерш. Согласно данным рандомизированного исследования, проведенного в Уганде, даже существует тенденция к более частому заражению женщин от обрезанных мужчин (Waver 2008). Основная причина, вероятно, заключалась в том, что пара возобновляла половую жизнь после хирургического вмешательства в более ранние сроки, чем рекомендуется (после обрезания необходим период воздержания в течение нескольких недель).

Имеется ли протективный эффект обрезания у гомосексуальных мужчин? Если он и есть, то существующие данные менее однозначны, чем у гетеросексуальных мужчин: результаты метаанализа 15 исследований в высшей степени различного дизайна, в которых приняли участие в общей сложности 53567 МСМ (52 % из них были обрезанными), свидетельствуют об отсутствии значительных различий между обрезанными и необрезанными мужчинами (Millet 2008). В одном из новых исследований положительного эффекта обрезания у МСМ выявлено не было (Sanchez 2011). Таким образом, вопрос о возможности неограниченного переноса эффекта процедуры обрезания на данную группу пациентов остается спорным.

### **Профилактическое лечение с целью предотвращения передачи ВПГ и других возбудителей**

Наличие генитальных инфекций значительно повышает риск инфицирования ВИЧ. Так наличие бактериального вагиноза повышает риск передачи инфекции от женщины к мужчине в 3 раза (Cohen 2012). Еще большее значение для профилактики имеет, прежде всего, вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2), содержание которого легко поддается количественной оценке. При наличии ВПГ-инфекции наблюдается повышение вирусной нагрузки ВИЧ как в плазме крови, так и в вагинальном секрете (LeGoff 2007). Согласно данным метаанализа, риск передачи ВИЧ при ВПГ-2-серопозитивности (наличие в крови антител к ВПГ-2) возрастает на 2,7 порядка для мужчин, на 3,1 порядка – для женщин (Freeman 2006). Таким образом, значительную долю новых случаев инфицирования ВИЧ следует объяснять наличием сопутствующей ВПГ-инфекции, приблизительная частота которой составляет около 38-69 % у женщин и 8-49 % у мужчин. В связи с получением этих данных, проводятся многочисленные исследования по изучению протективного эффекта лечения герпетической инфекции как у ВИЧ-отрицательных, так и у ВИЧ-положительных лиц.

**ВИЧ-отрицательные:** Может ли медикаментозное подавление ВПГ-2 у ВИЧ-отрицательных лиц снизить риск заражения ВИЧ? Этому вопросу посвящено двойное слепое, рандомизированное исследование III фазы HPTN 039 (Celum 2008). В общей сложности 1871 мужчина-гомосексуалист из США и Перу, а также 1380 женщин из Зимбабве, Замбии и ЮАР получали 400 мг ацикловира или плацебо 2 раза в сутки. На момент начала исследования все участники были ВИЧ-отрицательными и ВПГ-2-положительными. Несмотря на меньшее количество ВПГ-ассоциированных изъязвлений в группе, получавшей ацикловир, частота передачи ВИЧ-инфекции не снизилась: она составила 3,9/100 пациенто-лет в опытной группе и 3,3/100 пациенто-лет в группе плацебо. Неутешительные результаты были получены и в исследовании Mwanza: снижения частоты заражения у 821 жительницы Танзании не наблюдалось (Watson-Jones 2008). Причина данного явления остается неизвестной, по-видимому, о резистентности к ацикловиру речь не идет (Watson-Jones 2010). Вероятно, ацикловир не позволяет избежать генитальной реактивации ВПГ (Johnston 2012). Таким образом, первые данные о применении ацикловира у ВИЧ-отрицательных пациентов с целью предотвращения заражения являются сомнительными. При профилактическом приеме азитромицина, который может предотвращать заражение бактериальными возбудителями, передаваемыми половым путем, также не оказало протективного эффекта (Kaul 2004).

**ВИЧ-положительные:** Снижается ли частота передачи инфекции, если терапию ацикловиrom получает не ВИЧ-отрицательный, а ВИЧ-положительный партнер? Масштабное исследование, проведенное на 3408 дискордантных африканских парах, не выявило влияния на частоту передачи ВИЧ-инфекции, несмотря на отчетливое снижение частоты ВПГ-ассоциированных изъязвлений (Celum 2010). Тем не менее, в этом исследовании был выявлен интересный побочный эффект, который, очевидно, заключается в слабом, но определяемом влиянии ацикловира и его производных на вирусную нагрузку ВИЧ. Амплитуда данного эффекта, в сравнении с плацебо, составляла 0,25 Log, он даже приводил к определенному снижению риска прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациентов, не получавших лечение (Lingappa 2010). Тем не менее, на частоту передачи инфекции это не влияло. Резистентность к ацикловиру при этом не развивалась (Baeten 2011).

Противовирусный эффект наблюдался также в многочисленных рандомизированных исследованиях: было установлено, что прием ацикловира или валацикловира снижает вирусную нагрузку в крови и цервикальном секрете на 0,26-0,53 Log (Delany 2009, Nagot 2007, Zuckerman 2007, Baeten 2008, Dunne 2008, Paz-Bailey 2009). У беременных (Roxby 2012) или кормящих женщин (Drake 2012) данный эффект также был определяемым. Результаты метаанализа свидетельствуют о том, что среднее снижение вирусной нагрузки

ВИЧ на фоне приема ацикловира или валацикловира составляет 0,33 Log (Ludema 2011). При приеме валацикловира в высоких дозах этот эффект усиливался (Perti 2013). Следует отметить, что существует возможность разработки новых производных ацикловира, противовирусная активность которых в отношении ВИЧ при хорошей переносимости будет выше (Vanpouille 2010).

### **Микробицидные средства, смазки, диафрагма**

Микробициды – это химические вещества, которые чаще всего применяют местно, в виде вагинального геля, с целью уничтожения или нарушения подвижности ВИЧ и других возбудителей. Здесь играют роль различные механизмы. В состав подобных средств входят инактивирующие вещества, нарушающие целостность вирусных структур, а также вещества, которые ингибируют связывание вируса с клеткой-мишенью или обладают антиретровирусным действием. Желательно появление микробицидных препаратов, которые являются не только недорогими, простыми в применении и нетоксичными, но и по возможности обладают активностью против других заболеваний, передаваемых половым путем, которые, как уже было сказано, повышают риск передачи ВИЧ-инфекции. Получение результатов исследования CAPRISA (см. ниже) привело к заметному усилению активности ученых в этой сфере в течение последних месяцев.

**Инактивирующие микробицидные препараты:** До сих пор ни один продукт, изучаемый в клинических исследованиях, не показал убедительного протективного эффекта, при этом риск передачи ВИЧ иногда даже возрастал, как в случае с ноноксином-9 (Van Damme 2002) или сульфатом целлюлозы (van Damme 2008). Исследование PRO 2000, в ходе которого были опубликованы впечатляющие первичные результаты (Abdool Karim 2011), также в конечном итоге не имело успеха (McCormack 2010). Применение диафрагмы и/или специальной смазки в дополнение к презервативам также характеризовалось отсутствием протективного эффекта, о чем свидетельствуют результаты рандомизированного исследования (Radian 2007).

**Антиретровирусные микробицидные препараты:** Настоящим прорывом в сфере разработки микробицидных препаратов стали результаты исследования CAPRISA, полученные в сентябре 2010 года. В данном исследовании изучалось двойное слепое применение 1%-ного геля тенофовира на примере 889 ВИЧ-отрицательных жительниц ЮАР (Abdool Karim 2010). Частота заражения ВИЧ при использовании геля, по сравнению с плацебо, снизилась с 9,1 до 5,6 случаев/100 пациенто-лет. У женщин, использовавших гель регулярно, было даже достигнуто снижение риска передачи инфекции на 54 %. Безопасность и переносимость тенофовир-содержащего геля была крайне высокой (Sokal 2013). Даже при редком применении внедрение данного средства в таких странах как ЮАР, могло бы, по предварительным подсчетам, предотвратить сотни тысяч случаев инфицирования (Williams 2011). После первичного успеха («доказательство концепции») усилия ученых в сфере разработки микробицидных препаратов в настоящее время полностью сконцентрированы на антиретровирусных препаратах, изучаются экспериментальные продукты, которые, наряду с тенофовиром, содержат ННИОТ дапивирин и MIV-150, а также маравирик и ралтегравир (обзор: Mertenskötter 2011).

### **ПрЭП (предэкспозиционная профилактика)**

В ВИЧ-медицине под ПрЭП понимается профилактический прием антиретровирусных препаратов. Эта методика аналогична профилактике малярии, прием препаратов допустим не только до потенциального контакта с возбудителем, но и после него. Применение метода ПрЭП в группах высокого риска (прежде всего, проститутки) чаще всего предусматривает прием тенофовира, иногда – комбинации тенофовир + FTC. Тем не менее, подобные исследования не лишены критики. Под давлением активистов в 2004 году было прекращено исследование на камбоджийских проститутках, в 2005 году были прекращены исследования,

проводимые в Камеруне и Нигерии (Cohen 2004, Sing 2005). В большинстве случаев ученых и представителей компаний-спонсоров упрекали в пренебрежении разъяснительной работой среди участников исследований и отсутствии соответствующего медицинского снабжения инфицированных пациентов в рамках исследования. Прорыв в сфере ПрЭП произошел в 2010 году, одновременно с получением результатов исследования CAPRISA по микробицидным препаратам. Так в исследовании iPrEx 2499 МСМ из 6 стран принимали TDF+FTC или плацебо. По прошествии медианы наблюдения, равной 1,2 года, количество случаев инфицирования составило 36 и 64 случая соответственно, что соответствует снижению риска на 44 % (Grant 2011). В опытной группе несколько чаще регистрировалась тошнота и немотивированная потеря массы тела, в остальном различия отсутствовали. Следует отметить, что лишь у 3/34 пациентов, заразившихся ВИЧ в ходе исследования, в плазме крови были обнаружены тенофовир или FTC. Протективный эффект ПрЭП также наблюдался в исследованиях PARTNERS (крупное исследование, в котором приняли участие почти 5000 гетеросексуальных пар из Кении и Уганды) и TDF2 (Thigpen 2011, Baeten 2012). В исследовании PARTNERS PrEP в июле 2011 года группа плацебо была закрыта, и была проведена повторная рандомизация в группы приема тенофовира или TDF+FTC. У жителей Таиланда, принимающих наркотики, на фоне приема тенофовира также наблюдалось снижение частоты передачи ВИЧ-инфекции в сравнении с плацебо: среди 2413 участников было зарегистрировано 17 случаев в группе тенофовира и 33 случая в группе плацебо (0,35 и 0,68 на 100 пациенто-лет соответственно), что соответствует снижению риска на 49% (Choopanya 2013).

Таблица 12.2: Крупные рандомизированные исследования по ПрЭП, данные на 2014 год

Название, ссылка	n	Группа риска, место проведения: тип ПрЭП	Протективный эффект
Bangkok Tenofovir (Choopanya 2013)	2415	ПИН Таиланда: TDF	49 % при приеме TDF
PARTNERS PrEP (Baeten 2012)	4758	Гетеросексуальные пары Африки: TDF, TVD	67 % при приеме TDF, 75% при приеме TVD
iPREX (Grant 2011)	2499	МСМ всего мира: TVD	44 % при приеме TVD
CAPRISA 004 (Abdool 2010)	889	Женщины ЮАР: вагинальный TDF-содержащий гель	39 % при применении TDF-содержащего геля
TDF 2 (Thigpen 2012)	1219	Молодые женщины и мужчины Ботсваны: TVD	62 % при приеме TVD
Afrika, FEM-PrEP (van Damme 2012)	2064	Женщины Кении, ЮАР и Танзании: TVD	Отсутствие эффекта (исследование прекращено)
Afrika, VOICE (Marrazzo 2013)	5029	Женщины ЮАР, Уганды и Зимбабве: TVD, TDF, вагинальный TDF-содержащий гель	Отсутствие эффекта как при пероральном приеме TDF или TVD, так и при применении TDF-содержащего геля

Тем не менее, история успеха не была лишена недостатков. Так было в исследовании FEM PrEP: при общей частоте заражения ВИЧ 5 % было зарегистрировано 33 случая в группе TDF+FTC и 35 случаев в группе плацебо. В апреле 2011 года это крупное исследование было прекращено ввиду отсутствия эффективности. В исследовании VOICE, проведенном на африканских женщинах, не было выявлено каких-либо преимуществ ни при применении тенофовира в виде геля, ни при пероральном приеме тенофовира или TDF+FTC (Marrazzo 2013). Обзор данных представлен в таблице выше.

В настоящее время не до конца понятно, почему одни исследования были успешными, а другие – нет. Разумеется, важную роль играет приверженность лечению: если пациент не принял препарат для ПрЭП, то защитного эффекта ожидать не следует. Так в исследованиях iPREX или PARTNERS PrEP была выявлена четкая корреляция между плазменной

концентрацией препаратов и риском инфицирования (Anderson 2012, Donnell 2012). В исследовании FEM-PrEP, напротив, приверженность ПрЭП была низкой, поскольку молодые женщины считали риск заражения ВИЧ минимальным. В исследовании VOICE комплаентность также была скорее низкой, возможно, это было обусловлено тем, что женщин утомлял ежедневный прием таблеток или применение геля. Периодическая ПрЭП, т.е. прием по необходимости до незащищенного полового контакта, потенциально более эффективен и сопровождается более высокой приверженностью. В настоящее время проводятся исследования по этому вопросу, результаты ожидаются.

Во всяком случае, на сегодняшний момент ясно, что ПрЭП целесообразна не во всех случаях, и ее успех зависит от ряда факторов, основным из которых является приверженность лечению. Имеют значение также вирусная нагрузка у инфицированного полового партнера, наличие сопутствующих ЗППП, различные биологические особенности, сексуальное поведение и сексуальная практика – это лишь некоторые факторы, которые можно назвать. Впрочем, прием гормональных контрацептивов, по-видимому, не оказывает на это никакого влияния (McCoу 2012). Спорным является также вопрос экономической эффективности.

Тем не менее, врачи должны ориентироваться в вопросах, касающихся ПрЭП. При этом следует понимать, что многие аспекты еще не изучены и не объясняются результатами вышеназванных исследований. Кто должен получать ПрЭП? После какого типа сексуальной практики? Когда? Как часто? И, наконец, за чей счет? Кто должен выдавать препараты для ПрЭП (служба скорой помощи, врачи, аптека?), чтобы обеспечить ее оптимальную доступность для пациентов групп риска? Как насчет безопасности для беременных женщин, подростков, лиц с гепатитом В? Какова долгосрочная переносимость? К примеру, есть данные о том, что применение тенофовира в рамках ПрЭП приводит к значительному снижению костной плотности (Liu 2011, Mulligan 2011). Как насчет развития резистентности (при неустановленном источнике ВИЧ-инфекции)? Можно ли реже пользоваться презервативами? Нужно ли менять сексуальное поведение? Будут ли препараты для ПрЭП продаваться на черном рынке (что не способствует регулярному приему)? Это только несколько аспектов, которые необходимо учитывать.

Вывод: Ввиду огромных значений показателей, отражающих рост частоты инфицирования во всем мире, профилактика должна приобрести новое направление. Убедить пациента в необходимости безопасного секса недостаточно. Наиболее эффективной среди существующих медицинских стратегий является антиретровирусная терапия. Волна эмоций, которую породила публикация документа ЕКАФ, постепенно утихает. Микробицидные препараты и ПрЭП изменяют представление о профилактике заражения ВИЧ, хотя этого ученые или нет. И ваши пациенты и их партнеры будут задавать вам все эти вопросы.

### **Литература по профилактике ВИЧ-инфекции**

Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010, 329:1168-74.

Abdool Karim SS, Richardson BA, Ramjee G, et al. Safety and effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 gel for the prevention of HIV infection in women. *AIDS* 2011, 25:957-66.

Anderson PL, Glidden DV, Liu A, et al, iPrEx Study Team. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012, 4:151ra125.

Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009, 23:1397-404. 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, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012, 367:399-410.

Baeten JM, Lingappa J, Beck I, et al. Herpes simplex virus type 2 suppressive therapy with acyclovir or valacyclovir does not select for specific HIV-1 resistance in HIV-1/HSV-2 dually infected persons. *J Infect Dis* 2011, 203:117-21.



- 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 randomised 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.
- Castilla J, Del Romero J, Hernando V, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J AIDS* 2005, 40:96-101.
- Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich 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 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:2109-19.
- Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *NEJM* 2010, 362:427-39.
- Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013, 381:2083-90.
- Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. *PLoS Med* 2012, 9:e1001251.
- 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.
- Cohen MS, Ying QC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505
- Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA* 2004, 292:224-3A.
- Curlin ME, Leelawiwat W, Dunne EF, et al. Cyclic changes in HIV shedding from the female genital tract during the menstrual cycle. *J Infect Dis* 2013, 207:1616-20.
- Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS* 2000, 14: 415-21.
- Davis MA, Gray RH, Grabowski MK, et al. Male circumcision decreases high-risk human papillomavirus viral load in female partners: a randomized trial in Rakai, Uganda. *Int J Cancer* 2013, 133:1247-52.
- De Cock KM, Gilks CF, Lo YR, et al. Can antiretroviral therapy eliminate HIV transmission? *Lancet* 2009, 373:7-9. *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 coinfecting 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, 15 th CROI 2008, Boston.
- Donnell D, Baeten J, Hendrix C, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate Drug Levels Indicate PrEP Use Is Strongly Correlated with HIV-1 Protective Effects: Kenya and Uganda. Abstract 30, 19th CROI 2012, Seattle.
- Drake AL, Roxby AC, Ongecha-Owuor F, et al. Valacyclovir suppressive therapy reduces plasma and breast milk HIV-1 RNA levels during pregnancy and postpartum: a randomized trial. *J Infect Dis* 2012, 205:366-75.
- Dunne EF, Whitehead S, Sternberg M, et al. Suppressive acyclovir therapy reduces HIV cervicovaginal shedding in HIV and HSV-2-infected women, Chiang Rai, Thailand. *J AIDS* 2008, 49:77-83.
- 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.
- 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. Garnett GP, Baggaley RF. Treating our way out of the HIV pandemic: could we, would we, should we? *Lancet*. 2008. Nov 25.
- Gianella S, Morris SR, Vargas MV, et al. Role of seminal shedding of herpesviruses in HIV Type 1 Transmission. *J Infect Dis* 2013, 207:257-61.
- Gianella S, Smith DM, Vargas MV, et al. Shedding of HIV and Human Herpesviruses in the Semen of Effectively Treated HIV-1-Infected Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis* 2013 May 22. [Epub ahead of time] Granich 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.
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010, 363:2587-99.
- 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.
- Gray RH, Serwadda D, Tobian AA, et al. Effects of genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 on the efficacy of male circumcision for HIV prevention: Analyses from the Rakai trials. *PLoS Med* 2009, 6:e1000187.
- Homans J, Christensen S, Stiller T, et al. Permissive and protective factors associated with presence, level, and longitudinal pattern of cervicovaginal HIV shedding. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012, 60:99-110.
- 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.

## 312 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. *Lancet*. 2012, 379:641-7.
- Karim SS, Karim QA. Antiretroviral prophylaxis: a defining moment in HIV control. *Lancet* 2011, 378:e23-5. 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. 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.
- Lie RK, Emanuel EJ, Grady C. Circumcision and HIV prevention research: an ethical analysis. *Lancet* 2006; 368: 522-5.
- Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, et al. Daily aciclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010, 375:824-33.
- Liu A, Vittinghoff E, Irby R, et al. BMD Loss in HIV- Men Participating in a TDF PrEP Clinical Trial in San Francisco. Abstract 93, 18th CROI 2011, Boston.
- 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.
- Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfecting with herpes simplex virus-2. *AIDS* 2011, 25:1265-9. 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.
- Marrazzo J, Ramjee G, Nair G, et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV in women: daily oral tenofovir, oral tenofovir/emtricitabine or vaginal tenofovir gel in the VOICE study (MTN 003). Abstract 26LB, 20 th CROI 2013, Atlanta.
- McCormack S, Ramjee G, Kamali A, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2010, 376:1329-37. McCoy S, Zheng W, Montgomery E. Oral and Injectable Contraception Use and Risk of HIV Acquisition among Women: MIRA Study. Abstract 20LB, 19th CROI 2012, Seattle.
- Mertenskotter T, Kaptur PE. Update on microbicide research and development - seeking new HIV prevention tools for woman. *Eur J Med Res* 2011, 16:1-6.
- 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. Mulligan K, Glidden D, Gonzales P, et al. Effects of FTC/TDF on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA results of the Global iPrEx Study. Abstract 94LB, 18th CROI 2011, Boston.
- Nagot N, Ouedraogo 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:251-61.
- Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, et al. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* 2014, 28:1509-19.
- Paz-Bailey G, Sternberg M, Puren AJ, et al. Improvement in healing and reduction in HIV shedding with episodic acyclovir therapy as part of syndromic management among men: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis* 2009, 200:1039-49.
- Perti T, Saracino M, Baeten JM, et al. High-dose Valacyclovir Decreases Plasma HIV-1 RNA More Than Standarddose Acyclovir in HIV-1, HSV-2 Positive Persons: a Randomized, Crossover Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Mar 28. [Epub ahead of print]
- 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.
- Redd AD, Quinn TC, Tobian AA. Frequency and implications of HIV superinfection. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:622-8.
- Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009, 361:2209-20.

- Reynolds SJ, Makumbi F, Newell K, et al. Effect of daily aciclovir on HIV disease progression in individuals in Rakai, Uganda, co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:441-8.
- Rodger A, Bruun T, Cambiano V, et al. HIV Transmission Risk Through Condomless Sex If HIV+ Partner On Suppressive ART: PARTNER Study. Abstract 153LB, 21st CROI 2014, Boston
- Roxby AC, Drake AL, Ongecha-Owuor F, et al. Effects of valacyclovir on markers of disease progression in postpartum women co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus-2. *PLoS One* 2012, 7:e38622.
- Sanchez J, Sal Y Rosas VG, Hughes JP et al. Male circumcision and risk of HIV acquisition among MSM. *AIDS* 2011, 25:519-23.
- 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.
- Serwadda D, Wawer MJ, Makumbi F, et al. Circumcision of HIV-infected men: effects on high-risk human papillomavirus infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2010, 201:1463-9.
- 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.
- Sokal DC, Karim QA, Sibeko S, et al. Safety of tenofovir gel, a vaginal microbicide, in South African women: results of the CAPRISA 004 Trial. *Antivir Ther* 2013, 18:301-10.
- 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.
- Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):423-34.
- 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.
- Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012, 367:411-22.
- 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 randomised 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.
- Vanpouille C, Lisco A, Derudas M, et al. A new class of dual-targeted antivirals: monophosphorylated acyclovir prodrug derivatives suppress both human immunodeficiency virus type 1 and herpes simplex virus type 2. *J Infect Dis* 2010, 201:635-43.
- 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, Wald A, Celum C, et al. Use of acyclovir for suppression of human immunodeficiency virus infection is not associated with genotypic evidence of herpes simplex virus type 2 resistance to acyclovir: analysis of specimens from three phase III trials. *J Clin Microbiol* 2010, 48:3496-503.
- 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, Abdool Karim SS, Karim QA, Gouws E. Epidemiological impact of tenofovir gel on the HIV epidemic in South Africa. *J AIDS* 2011, 58:207-10.
- 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:
- Wilson DP, Law MG, Grulich AE, et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 2008, 372:314-20.
- 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
- Zuckerman RA, Lucchetti A, Whittington WL, et al. Herpes simplex virus (HSV) suppression with valacyclovir reduces rectal and blood plasma HIV-1 levels in HIV-1/HSV-2-seropositive men: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Infect Dis* 2007, 196: 1500-8.

## 7. Лечение побочных эффектов

THOMAS BUNK UND CHRISTOPH SPINNER

Побочные эффекты лекарственных препаратов, также называемые нежелательными эффектами лекарственных препаратов, могут значительно осложнять лечение ВИЧ-инфекции. В субъективном ощущении пациента эти эффекты могут быть основными, что влечет за собой проблемы приверженности лечению, замену препарата или даже прекращение терапии (Al-Dakkak 2012). В прежние времена до 25 % случаев коррекции АРТ в первые годы было обусловлено побочными эффектами (d'Arminio Monforte 2000, Yuan 2006), в настоящее время это наблюдается реже, что не в последнюю очередь обусловлено применением новых схем терапии (Carr 2009, Cicconi 2010, Cooke 2014). Риск прекращения терапии вследствие побочных эффектов остается повышенным у пациентов, страдающих зависимостью от введения инъекционных наркотиков или алкогольной зависимостью, а также у пациентов афроамериканского происхождения (Robison 2008, Hendershot 2009). Пациенты должны быть максимально информированы о потенциальных побочных эффектах, причем данная информация должна быть донесена до них простым и понятным языком. Во многих случаях чем раньше будут выявлены побочные эффекты, тем в большей степени можно будет предотвратить поражение органов. Кроме того, это повышает уровень принятия терапии пациентом и повышает приверженность лечению. Разумеется, запугивать пациентов тоже не стоит: тут свою роль играют инструкции к препаратам.

Чтобы в жизни большинства пациентов не наблюдалось побочных эффектов АРТ или наблюдалось их минимальное количество, нужно обратить внимание на необходимость повторной беседы с пациентом через 1-2 недели после внедрения новой схемы АРТ, в последующие три месяца мы рекомендуем проводить наблюдение пациента с 4-недельным интервалом. Осмотр пациента должен включать в себя сбор анамнеза (аллергии, непереносимость?), физикальное обследование с ориентацией на симптомы, указанные пациентом, а также измерение показателей жизненно важных функций и, само собой разумеется, основных лабораторных показателей. Стандартное лабораторное исследование включает в себя общий анализ крови, показатели функции печени, поджелудочной железы и почек, электролитные показатели, липидограмму и анализ гликемии натощак. Анализ мочи по тест-полоске/анализ осадка мочи может выполняться не только на фоне тенофовир-содержащей терапии, он позволяет выявить протеинурию или глюкозурию.

В данном разделе будут обсуждаться важнейшие потенциальные побочные эффекты антиретровирусной терапии:

1. Желудочно-кишечные нарушения
2. Проявления гепатотоксичности
3. Осложнения со стороны почек
4. Аллергии и нарушения со стороны кожи
5. Синдром липодистрофии
6. Другие проблемы: со стороны сердца, нервной системы, костной ткани, крови/системы гемостаза. В информации о лечении побочных эффектов, представленной в этой главе, акцент сделан на митохондриальные функции.

### 7.1 Желудочно-кишечные нарушения

В прежние времена желудочно-кишечные нарушения были одной из наиболее частых причин прекращения терапии (Chubineh 2008, Robison 2008). На фоне применения современных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции эти явления наблюдаются значительно реже. Наряду с чувством тяжести в животе, потерей аппетита и диареей, могут наблюдаться такие побочные эффекты, как изжога, боли в животе, метеоризм, иногда – запор. Тошноту, вплоть до рвоты, можно наблюдать преимущественно на фоне применения практически не

используемого сегодня препарата AZT. Диарея может возникать на фоне приема любых ИП, а также ингибиторов интегразы (Lee 2012), реже – при приеме ЗТС.

Помимо частичного нарушения качества жизни, жалобы со стороны ЖКТ могут привести к дегидратации и нарушениям статуса питания с потерей массы тела, а также снижению степени абсорбции антиретровирусных препаратов с повышением риска развития резистентности.

В большинстве случаев симптомы возникают сразу после начала лечения и проходят приблизительно через 1-4 недели. Если желудочно-кишечные нарушения возникают повторно после длительного периода применения данной схемы АРТ, более вероятны другие причины, такие как гастрит или инфекционный энтерит.

## Тошнота и рвота

Если прием препаратов на голодный желудок вызывает тошноту и рвоту, можно принимать их после еды. Прием препарата не натощак, как предписано инструкцией, а после небольшой порции соленой соломки или нежирного крекера может предотвратить тошноту. Также помогают имбирь, мятный или ромашковый чай, леденцы. Имеет смысл принимать пищу часто и малыми порциями. Следует быть осторожным с жирными и молочными продуктами, а приема кофе, никотина, алкоголя, аспирина, а также острой пищи следует избегать.

Если это не помогает, можно попробовать медикаментозное лечение. Хорошо зарекомендовал себя метоклопрамид (Паспертин®, МСР®, препарат высокой дозы, к сожалению, был отозван с рынка). Также можно использовать дименгидринат (Вомекс А®), диметикон (Саб симплекс®, жевательные таблетки), симетикон (Саб симплекс®, суспензия) или антагонисты 5НТЗ, такие как ондансетрон (Зофран®). Однако последние препараты подлежат возмещению стоимости по страховке только при назначении по поводу тошноты, индуцированной химиотерапией. Противорвотные препараты должны приниматься не по необходимости, а регулярно в течение 1-2 недель, лучше всего за 30-45 минут до каждого приема препаратов. При длительно сохраняющейся тошноте необходимо выполнить ФГДС. Сохранение тошноты на протяжении более чем одного месяца – это крайний срок, в данном случае при наличии достаточного количества альтернативных схем терапии необходимо рассмотреть вопрос о «переключении».

## Диарея

Все комбинации препаратов потенциально могут вызывать диарею. Тем не менее, наиболее вероятно ее появление при применении схемы терапии на основе усиленных ИП. При наличии терапевтических альтернатив пациента можно переключить на схему терапии, не содержащую ритонавира (к примеру, содержащую ингибиторы интегразы или неусиленный атазанавир). С 2014 года возможно усиление атазанавира и дарунавира кобицистатом. При исключении других причин, таких как инфекции, целиакия, лактазная недостаточность (ДД – анализ кала с посевом копрокультуры, колоноскопия с биопсией), рекомендуется избегать трудноперевариваемых пищевых продуктов (богатых жирами и сахаром). Кроме того, помогают проверенные домашние средства (Таблица 1).

Таблица 1: «Народные методы» борьбы с диареей

### Прием в пищу пектинов

Пектин – это неперевариваемое балластное вещество, которое связывает воду и токсины, облегчая диарею. Пектины содержатся в следующих продуктах:

- Яблоки (сырые, с кожурой, но без сердцевины и косточек, натереть на терке)
- Бананы (в виде пюре или размятые вилкой)
- Морковь (сваренная, в виде пюре – как в суп)
- Хлеб из плодов рожкового дерева (овсяный или рисовый кисель с мукой из плодов рожкового дерева).

## 316 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Таблица 1: «Народные методы» борьбы с диареей (продолжение)

### Слизистые супы

Овсяные и рисовые слизистые супы оказывают успокаивающее действие на ЖКТ, их можно комбинировать с пектинсодержащими продуктами питания и йодированной солью

### Дубильные вещества

Черный и зеленый чай, высушенные ягоды черники (чай порошок) и темный шоколад содержат большое количество дубильных веществ, которые облегчают диарею.

Самое важное лечебное мероприятие при массивной диарее – это восполнение жидкости и минеральных веществ в организме. При потере электролитов целесообразно применение спортивных напитков или травяного чая, а также электролитных растворов в форме порошка (к примеру, Элотранс®, Оралпедон®, Санталит®). Раствор для регидратации можно приготовить самостоятельно: сок 5 выжатых апельсинов довести кипяченой водой комнатной температуры или чаем до объема 1 литр, добавить чайную ложку йодированной соли и две столовые ложки сахара.

При ИП-ассоциированной диарее эффективны овсяные отруби в таблетках. Они могут применяться на фоне АРТ (суточная доза 1500 мг).

Пероральный прием глутамина (10-30 г/сутки) или аланилглутамина (до 44 г/сутки) может облегчать диарею и существенно уменьшать выраженность мальабсорбции антиретровирусных препаратов (Bushen 2004, Heiser 2004). Также эффективны семена индийского подорожника (Мукофальк®, 1-2 раза в сутки по 1 ст. ложке, максимальная доза 30 г/сутки), они всасывают жидкость и возвращают стулу нормальную консистенцию. Эти препараты не следует принимать совместно с лоперамидом или настойкой опия, а также препаратами для АРТ. При ИП-ассоциированной диарее могут быть эффективны препараты кальция (2 x 500 мг/сутки) (Turner 2004). Поскольку кальций связывает различные вещества, его следует принимать как минимум за 2 часа до АРТ.

Дрожжи и пробиотики вытесняют из кишечника патогенные бактерии, что требуется при инфекционном энтерите. Иногда они также могут облегчать медикаментозную диарею, поэтому можно рассмотреть возможность применения препаратов, содержащих, к примеру, *Saccharomyces boulardii* (Перентерол®) или *Lactobacillus acidophilus* и *bifidus* (капсулы Омнисепт®). К средствам симптоматического лечения диареи относятся также таблетки активированного угля или Таннакомп®. В отдельных случаях эффективны препараты ферментов поджелудочной железы (Креон®, Панцитрат®).

В случае недостаточности этих мероприятий и невозможности модификации АРТ, можно назначить лоперамид (Имодиум®, начальная доза 2-4 мг, затем по 2 мг после каждого жидкого стула, максимальная доза 16 мг/сутки) или настойку опия с целью замедления моторики кишечника. Настойку опия (обязателен рецепт ВТМ) удобно дозировать, поскольку она выпускается в форме капель. Начальная доза составляет около 5 капель (максимальная доза 15-20 капель – при передозировке существует опасность кишечной непроходимости). Особое внимание: лоперамид – это фентанилоподобное вещество, обладающее высокой аффинностью ко всем опиоидным рецепторам, однако у взрослых оно не может проникать через гематоэнцефалический барьер. Злоупотребление лоперамидом возможно при его поступлении ингаляционным путем (к примеру, при курении самодельных сигарет) или сублингвальном применении. Это нивелирует эффект «первого прохождения». Кроме того, следует обратить внимание на то, что такие препараты, как верапамил и хинин, являются мощными ингибиторами р-GP, поэтому при их одновременном применении снижается скорость периферического выведения лоперамида, и усиливается его центральное действие. При регулярном приеме лоперамида противопоказано назначение следующих ингибиторов р-GP: верапамил, нифедипин, хинин, хинидин, циклоспорин и кларитромицин. Пациенты, регулярно принимающие лоперамид, нуждаются в тщательном наблюдении!

## 7.2 Проявления гепатотоксичности

Заболеваемость и смертность при возникновении АРТ-индуцированных проявлений гепатотоксичности особенно высоки у пациентов с предшествующими заболеваниями печени (к примеру, коинфекция гепатитом, наркозависимость) (Price 2010, Joshi 2011). Небольшое повышение уровня печеночных показателей часто возникает на фоне АРТ и может наблюдаться при применении любой схемы терапии. Печеночная недостаточность, напротив, возникает крайне редко (Nunez 2005). Проявления гепатотоксичности чаще возникают у пациентов с уже имеющимися нарушениями функции печени (Soriano 2008).

Тяжелые, иногда фатальные поражения печени возникают редко и обусловлены, прежде всего, приемом невирапина, ритонавира и типранавира (Bjornsson 2006, Rachlis 2007, Chan-Tack 2008). Также имеются сообщения о повышении уровня печеночных ферментов, вплоть до тяжелых реакций гепатотоксичности, при приеме всех остальных ИП, ННИОТ, различных НИОТ (Carr 2001, Clark 2002, Nunez 2010), а также маравирока и всех ингибиторов интегразы. К факторам риска относится повышение уровня трансаминаз до начала АРТ, хронический гепатит В или С, прием гепатотоксичных препаратов, включение ИП в схему АРТ, пожилой возраст, высокое значение ИМТ, тромбоцитопения, алкогольная зависимость, высокая вирусная нагрузка и почечная недостаточность. Сюда также относится подъем уровня клеток CD4 более 50/мкл на фоне АРТ (Sulkowski 2002, Servoss 2006, Nunez 2010).

Повреждение печени имеет 4 возможных механизма. К ним относятся реакции гиперчувствительности, митохондриальная токсичность/стеатогепатит, прямое поражение печени/метаболизм лекарственных препаратов и процесс иммунного восстановления. Важным признаком следует считать время возникновения данных проявлений: реакции гиперчувствительности с вовлечением печени являются типичными для ННИОТ, данные симптомы не зависят от дозы препарата и, как правило, разрешаются после его отмены (Joshi 2012). Они развиваются в течение первых 4-12 недель и стали поводом для внесения производителем предупреждающей информации в инструкции по таким препаратам, как невирапин, рилпивирин (Cohen 2011, Molina 2011), абакавир и тенофовир (Lattuada 2008), а также в инструкцию по антагонисту CCR5 маравироку. Наряду с этим, в течение месяца могут возникать проявления прямой медикаментозной токсичности (Price 2010). Стеатоз печени, обусловленный митохондриальной токсичностью НИОТ, напротив, развивается после как минимум 6 месяцев терапии. Прием ИП может привести к прямому повреждению клеток печени и развитию проявлений гепатотоксичности в любой момент времени. Прием таких ИП, как усиленный атазанавир, индинавир или типранавир, особенно часто приводит к поражению печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом (Sulkowski 2004). Возможной причиной также является синдром восстановления иммунитета на фоне АРТ, который сопровождается повышенной цитолитической активностью в отношении клеток, инфицированных HBV/HCV. Как правило, это наблюдается в течение первых двух месяцев после начала АРТ, чаще всего, этот процесс сопровождается снижением вирусной нагрузки и повышением уровня клеток CD4 (Price 2010).

При наличии HBV-коинфекции отмена ЗТС, FTC или тенофовира, а также резистентность к ним может привести к реактивации HBV-инфекции с развитием тяжелого острого гепатита (Price 2010). Поэтому мы рекомендуем непрерывное наблюдение за пациентами с хроническим гепатитом В, чтобы не пропустить данный диагноз при переключении терапии.

### ННИОТ

При приеме невирапина проявления гепатотоксичности развиваются чаще, чем при приеме других антиретровирусных препаратов. Спектр возможных проявлений варьирует от бессимптомного подъема печеночных показателей до печеночной недостаточности с летальным исходом. Поскольку последнее состояние может развиваться достаточно быстро, применение невирапина в рамках постэкспозиционной профилактики противопоказано. При

однократном приеме невирапина с целью предупреждения передачи вируса от матери к плоду до настоящего времени летальных исходов зарегистрировано не было (Jackson 2003, Vjornsson 2006, McCoу 2009).

Развитию проявлений гепатотоксичности при приеме невирапина способствуют различные факторы риска: прежде всего, в группе риска женщины с ИМТ < 18,5 (Sanne 2005), а также пациенты с хроническим гепатитом С (Torti 2007). По-видимому, также играет роль иммунный статус: информация, представленная в базе данных Boehringer, свидетельствует о повышении риска у женщин, имеющих уровень CD4 более 250/мкл, и мужчин, имеющих уровень CD4 более 400/мкл. В связи с небольшим количеством исследований этот факт не мог быть изучен полностью (Manfredi 2006, Peters 2010), однако в специальной информации указано, что у данных категорий пациентов назначение невирапина является сомнительным и возможно только в тех случаях, «когда польза превышает риск». Тем не менее, повышенный риск существует только у наивных пациентов, а у пациентов, ранее получавших лечение и переключенных на невирапин, этого не наблюдается (Mallolas 2006, De Lazzari 2008, Kesselring 2009). В связи с этим в сентябре 2010 года специальная информация по препарату была обновлена. Так установлено, что пациенты, имеющие неопределяемую вирусную нагрузку, могут быть переключены на невирапин, независимо от уровня клеток CD4. Реакции гепатотоксичности ассоциированы с наличием HLA-DRB1\*01, однако эта взаимосвязь не является однозначной, поэтому предварительное HLA-типирование не рекомендуется (Martin 2005).

Данные о применении невирапина у беременных женщин являются противоречивыми. Так в одних исследованиях связь с иммунным статусом была выявлена (Jamisse 2007), в других – нет (Ouyang 2010). Следует отметить, что беременность сама по себе связана с повышенным риском проявлений гепатотоксичности (Ouyang 2009). У пациентов с HCV-коинфекцией прием ННИОТ должен осуществляться с осторожностью, особенно при наличии цирроза печени класса В или С по Чайлд-Пью (Nunez 2010).

Развитие реакции гепатотоксичности при приеме невирапина наблюдается, как правило, в течение первых 18 недель. В случае повышения уровня печеночных ферментов более чем в 3,5 раза препарат нужно отменить. Особое внимание следует уделить ситуации, когда параллельно с умеренным подъемом уровня трансаминаз наблюдается непрерывный подъем уровня ГГТП. В случае последующей нормализации печеночных показателей и отсутствии клинических признаков гепатита, сыпи и общей симптоматики следует в индивидуальном порядке рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата (под тщательным контролем!). При повторном повышении печеночных показателей невирапин должен быть отменен окончательно.

Умеренное повышение печеночных показателей также происходит на фоне приема других ННИОТ, таких как эфавиренз, рилпивирин и этравирин (Kontorinis 2003, Gutierrez 2008, Cohen 2011, Molina 2011). Чаще всего переключение терапии не требуется.

## **Ингибиторы протеазы и интегразы**

ИП атазанавир и индинавир ингибируют УДФ-глюкуронилтрансферазу, обуславливая до 50 % случаев повышения уровня непрямого билирубина (Torti 2009). Этот тип гипербилирубинемии чаще всего не свидетельствует о поражении печени, а патофизиологически соответствует болезни Мейленграхта (Smith 2006). В этих случаях предиктором тяжелой гипербилирубинемии является наличие аллеля UGT1A1\*28 (Turatti 2012). Тем не менее, некоторые пациенты все же прекращают терапию из-за желтухи, в исследовании АСТG 5257 общая частота подобных случаев составила 8 % (Landovitz 2014). После отмены препарата уровень билирубина быстро нормализуется. При изолированном и слабовыраженном повышении уровня билирубина (до 3-5 раз выше нормы) необходимости в переключении терапии нет (Sulkowski 2004). При более высоких значениях атазанавир должен быть отменен. Очень высокий уровень билирубина может также оказать



неблагоприятное влияние на центральную нервную систему (нарушение сознания) и сопровождаться зудом. Фоновые заболевания печени, по-видимому, не приводят к значительному повышению риска выраженного подъема уровня трансаминаз на фоне приема усиленного атазанавира (Pineda 2008).

Прямое дозозависимое повреждение клеток печени может наблюдаться при приеме ритонавира и типранавира. При применении более высоких доз ритонавира (400 мг/сутки) его токсичность повышается. Профиль гепатотоксичности ИП, усиленного ритонавиром в дозе не более 200 мг, идентичен наблюдаемому при приеме неусиленного ИП (Sulkowski 2003+2004).

Типранавир может вызывать тяжелые поражения печени, в связи с чем назначается только в особых ситуациях. В исследовании RESIST выраженный подъем уровня печеночных показателей (более чем в 5 раз выше нормы) на фоне приема типранавира наблюдался чаще, чем на фоне приема других усиленных ИП (Hicks 2006). С июня 2005 года по март 2007 года FDA зарегистрировала 12 случаев развития печеночной недостаточности с летальным исходом (Chan-Tack 2008). При хроническом гепатите В или С риск повышения уровня трансаминаз или печеночной декомпенсации на фоне приема типранавира повышается в 2,5 раза. При наличии хронического гепатита В и других заболеваний печени типранавир должен назначаться с осторожностью. При циррозе печени класса В или С по Чайлд-Пью прием типранавира противопоказан.

До начала терапии ВИЧ-инфекции, наряду с обязательным серологическим обследованием на вирусные гепатиты, рекомендуется выполнить УЗИ органов брюшной полости, чтобы заранее установить наличие изменений структуры печени (таких как неалкогольный стеатоз печени или рубцовые изменения). Контроль печеночных показателей после начала приема невирапина или ИП должен проводиться каждые 2 недели (при уже имеющихся поражениях печени даже чаще). При приеме всех остальных препаратов на начальном этапе достаточно проводить контроль ежемесячно. При слабовыраженном повышении уровня АлАТ и АсАТ (превышение нормы до 3,5 раз) и отсутствии клинической симптоматики АРТ можно продолжать под тщательным контролем. При повышении уровня печеночных ферментов в более поздний период, после 6 месяцев лечения, показано развернутое диагностическое обследование (серологические анализы на гепатиты А-Е, ЦМВ, ВЭБ, УЗИ ОБП). Также следует подумать о лактатацидозе (BGA, плазменная концентрация лактата?), реакциях гиперчувствительности к абакавиру (см. соответствующий раздел) или приеме других гепатотоксичных веществ. Патогенез стеатогепатита обусловлен митохондриальной токсичностью НИОТ. Для дифференциальной диагностики НИОТ-индуцированного стеатоза и других поражений печени применяется биопсия печени, однако к этой манипуляции мы прибегаем крайне редко и только в тяжелых ситуациях.

Чтобы уменьшить частоту тяжелых осложнений со стороны печени, лечение коинфекции гепатитом С следует по возможности начинать еще до АРТ (см. раздел, посвященный гепатиту С). При гепатите В в схему АРТ должны быть включены НВВ-активные препараты, такие как тенофовир. Преждевременной отмены АРТ при поражениях печени можно избежать путем мониторинга плазменной концентрации препаратов с возможной коррекцией дозы. Это относится, прежде всего, к ИП; что касается невирапина, четкой связи между гепатотоксичностью и величиной плазменной концентрации препарата выявлено не было.

Следует обратить внимание на то, что прием любых ингибиторов интегразы также может привести к повышению уровня трансаминаз. По данным рандомизированного исследования частота данного побочного эффекта при приеме элвитегравира была лишь незначительно ниже, чем при приеме атазанавира или эфавиренза (DeJesus 2012, Sax 2012). Разумеется, данные препараты отменяют реже.

Наконец, следует учитывать лекарственные взаимодействия и гепатотоксичный эффект других препаратов, таких как ингибиторы АПФ. Тут играет роль даже взаимодействие с травяными препаратами (van den Bout-van den Beukel 2008).

### 7.3 Осложнения со стороны почек

Осложнения со стороны почек возникают преимущественно на фоне приема тенофовира и атазанавира. При приеме атазанавира (а также индинавира, который сегодня уже практически не применяется) происходит кристаллизация препарата с развитием нефролитиаза (см. главу *ВИЧ-инфекция и состояние почек*). Прием новых ингибиторов интегразы, таких как долутегравир (Тивикей®) и элвитегравир (в комбинации с кобицистатом, тенофовиром и FTC входит в состав препарата Стрибилд®), может привести к умеренному повышению сывороточного уровня креатинина путем ингибирования его секреции в проксимальных почечных канальцах. По-видимому, эти изменения подвергаются обратному развитию после отмены препарата (de Jesus 2012, German 2012, Lee 2012). Такие анализы, как оценка СКФ по цистатину С, уже стали стандартными, поскольку позволяют более точно измерять степень нарушения функции почек (Lucas 2014, Driver 2013).

#### Тенофовир

Тенофовир (Виреад®, а также входит в состав препаратов Трувада®, Атрипла®, Эвиплера® или Стрибилд®) – это потенциально нефротоксичное лекарственное средство. Несмотря на то, что долгосрочный опыт применения свидетельствует о редкости тяжелых поражений, тенофовир однозначно оказывает влияние на функцию почек: результаты метаанализа 17 исследований указывают на ухудшение функции почек, которое, однако, имело лишь ограниченное клиническое значение (Cooper 2010). Это также подтверждается новыми наблюдениями за популяцией, включающей более 10 000 пациентов (Scherzer 2012). Важно отметить, что особой опасности осложнений со стороны почек подвержены пациенты, уже имеющие заболевания почек, в связи с чем у пациентов данной категории следует рассматривать альтернативные схемы терапии (Brennan 2011). После отмены препарата нефротоксические побочные эффекты тенофовира чаще всего проходят (Izzedine 2004, Rifkin 2004, Roling 2006).

В рамках острой почечной недостаточности на фоне приема тенофовира наблюдаются редкие тяжелые нежелательные явления, такие как проксимальная тубулопатия с синдромом Фанкони и нефрогенный несахарный диабет. Также описаны случаи гипофосфатемической остеомалации и гипокалиемии (Rollot 2003, Saumoy 2004). Проявления нефротоксичности часто развиваются через несколько месяцев после начала терапии, но могут возникать и раньше (Hansen 2004, Izzedine 2004, Rifkin 2004). К факторам риска относится высокая экспозиция тенофовира, особенно при снижении экскреции и нарушении функции почек, при приеме других нефротоксичных препаратов или низком значении ИМТ (Nelson 2007, Nishijima 2012). Кроме того, тенофовир взаимодействует с такими ИП, как лопинавир/г, на уровне транспорта органических анионов в проксимальных канальцах. Это также приводит к повышению концентрации тенофовира (Rollot 2003, Izzedine 2004+2007). Применение комбинации тенофовира с усиленным атазанавиром и лопинавиром/г во многих исследованиях приводило к четкому снижению СКФ по сравнению с эфавирензом (Albini 2012, Young 2012). Дополнительным фактором риска потенциально можно считать длительный прием НИОТ (Saumoy 2004).

Необходимо избегать одновременного приема тенофовира с другими нефротоксичными препаратами, такими как аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин или цидофовир. Прием высоких доз обезболивающих препаратов (у пациентов с болевым синдромом) группы НПВС, таких как ибупрофен, диклофенак или ацетилсалициловая кислота, в комбинации с тенофовиром на фоне нарушения функции почек также может привести к почечной недостаточности, требующей диализа.

Подводя итоги по тенофовиру, можно сказать, что он должен назначаться с осторожностью, особенно у пациентов с низкой массой тела или известным нарушением функции почек. Следует рассматривать альтернативные схемы лечения. Если назначения данного препарата не избежать, требуется регулярный контроль показателей функции почек, клиренса

креатинина, протеинурии, глюкозурии, содержания фосфата в сыворотке крови и в моче, содержания  $\beta$ 2-микроглобулина в моче (Kinai 2005, Gatanaga 2006, Labarga 2009, Nishijima 2013). До начала терапии клиренс креатинина должен составлять  $>80$  мл/мин (для приема препарата Стрибилд®  $>90$  мл/мин). При нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) производитель рекомендует увеличить интервал дозирования с 24 до 48 часов. При тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин), по нашему мнению и согласно специальным рекомендациям, назначать тенофовир не следует.

## 7.4 Аллергические реакции и нарушения со стороны кожи

Важную роль играют аллергические реакции на антиретровирусные препараты. Чаще всего они возникают на фоне приема ННИОТ, а также абакавира и некоторых ИП.

### ИП

Дарунавир и типранавир содержат сульфаниламидную группу, поэтому при наличии аллергии на сульфаниламиды следует соблюдать осторожность. У пациентов с макуло-папулезной сыпью на фоне приема дарунавира или фосампренавира можно рассмотреть возможность десенсибилизирующей терапии (Marcos Bravo 2009). Макулезная и макуло-папулезная сыпь на фоне приема атазанавира встречается с частотой до 6 %, чаще всего она носит слабовыраженный характер и не требует отмены препарата (Ouagari 2006). Следует помнить, что известная аллергия на сульфаниламиды – это не единственное противопоказание к приему дарунавира. Частота возникновения сыпи на фоне приема дарунавира составляет около 10 %, данный вид сыпи проходит после отмены препарата и хорошо поддается лечению антигистаминными препаратами или пероральными стероидами (Nishijima 2014).

### ННИОТ

У 15-30% пациентов, получающих невирапин, возникает сыпь, преимущественно легкой степени тяжести, приблизительно в 5 % случаев это становится причиной прекращения терапии. На фоне приема эфавиренза, этравирина и рилпивирина сыпь возникает реже и реже приводит к отмене терапии (Carr 2001, Cohen 2011, Molina 2011). Тем не менее, на фоне приема этравирина были зарегистрированы отдельные случаи острого токсического эпидермолиза (синдром Лайелла), а также реакций гиперчувствительности с печеночной недостаточностью (Borrás-Blasco 2008).

Аллергия на ННИОТ – это обратимая, иммунологически опосредованная, системная реакция. В типичных случаях она проявляется как макуло-папулезная, сливная, зудящая сыпь, расположенная преимущественно на туловище и руках. Появлению сыпи может предшествовать лихорадка. Другими возможными симптомами являются миалгии, утомляемость и изъязвление слизистых оболочек. Аллергические реакции чаще всего развиваются на 2-3 неделе лечения. У женщин они возникают чаще и протекают тяжелее (Bersoff-Matcha 2001). Симптомы, возникшие по прошествии 8 недель после начала лечения, практически всегда имеют другую причину. Тяжелые проявления, такие как синдром Стивенса-Джонсона, острый токсический эпидермолиз (синдром Лайелла) или безжелтушный гепатит развиваются редко (Madruga 2007). К «сигналам тревоги» при тяжелой кожной реакции относятся поражение слизистых оболочек, образование пузырей, крупнопластинчатое шелушение, подъем уровня трансаминаз ( $> 5$  ВГН) или лихорадка  $>39^{\circ}\text{C}$ . При подобных явлениях ННИОТ должен быть отменен сразу и окончательно.

Около 50 % аллергических реакций на ННИОТ проходят, даже несмотря на продолжение терапии. Могут быть эффективны антигистаминные препараты. Тем не менее, профилактический прием кортикостероидов или антигистаминных препаратов не позволяет

предотвратить развитие аллергии на невирапин (Montaner 2003, The Grupo Estudio 2004). При тяжелых аллергических реакциях повторное назначение препарата невозможно.

## Реакции гиперчувствительности к абакавиру

Реакция гиперчувствительности (РГЧ) к абакавиру – это системный процесс, который может привести к летальному исходу, если не будет своевременно диагностирован (Hughes 2008) (см. также главу, посвященную аспектам дерматологии). Медиана развития данного состояния приходится на 8-ой день после начала лечения, более 90 % случаев регистрируются в течение первых 6 недель. Частота РГЧ у пациентов белой расы составляет около 4-8 %, они чаще развиваются при приеме препарата один раз в сутки. Риск повышен у наивных пациентов, пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, а также известной аллергией на невирапин.

Существует четкая связь данного явления с наличием аллеля HLA-B\*57:01, частота носительства которого в популяции белой расы составляет около 6 % (в популяции негроидной расы – 0,4 %) (Orkin 2010). Абакавир специфически реагирует с молекулами HLA-B\*57:01, запуская поликлональный Т-клеточный ответ (Shing 2013). В проспективном исследовании Predict (1956 пациентов из 19 стран) предварительное выполнение анализа на HLA-B\*57:01 позволяло относительно эффективно предотвращать РГЧ путем отказа от применения абакавира у HLA-B\*57:01-положительных пациентов (Mallal 2008). Таким образом, до назначения абакавира обязательно должно быть проведено скрининговое обследование (Phillips 2009). Развитие РГЧ у пациентов с отрицательным результатом анализа на HLA возможно только в исключительных случаях.

В 70 % случаев в патологический процесс вовлекается кожа, тем не менее, поражения чаще всего занимают меньшую площадь, чем при типичной ННИОТ-индуцированной сыпи. Приблизительно в 80 % случаев наблюдается лихорадка. Часто возникают сопутствующие симптомы со стороны ЖКТ, такие как тошнота, рвота, диарея и боли в животе, причем самочувствие ухудшается с каждым днем. Также описан синдром Стивенса-Джонсона (Bossi 2002). Реже возникают респираторные симптомы, такие как одышка, кашель и боли в горле. Кроме того, РГЧ может сопровождаться изменениями в анализах крови, повышением уровня трансаминаз, ЩФ, креатинина и ЛДГ. Эозинофилия, как правило, отсутствует.

Диагноз РГЧ устанавливается клинически. Дифференциальная диагностика от ВСВИ, других аллергических реакций (ННИОТ!) или интеркуррентных инфекций достаточно сложна. Поэтому нецелесообразно назначать ННИОТ и абакавир одновременно. Критерии установления диагноза РГЧ являются следующими: возникновение симптомов в течение первых 6 недель лечения, ухудшение после каждого приема дозы препарата, наличие жалоб со стороны ЖКТ.

При своевременной отмене абакавира проявления РГЧ полностью исчезают в течение нескольких дней. Если РГЧ не распознана и прием абакавира продолжается, это может привести к летальному исходу. После немедленной отмены препарата следует начать поддерживающую терапию, которая включает в себя внутривенную регидратацию и, при необходимости, введение стероидов. Если принято решение о нецелесообразности отмены абакавира из-за недостаточно четкого первичного клинического подозрения на РГЧ, осмотры и/или беседы с пациентом должны проводиться ежедневно. Если симптомы усиливаются, нужно считать диагноз РГЧ установленным и прекращать терапию.

Повторное назначение абакавира при однозначно установленном диагнозе РГЧ абсолютно противопоказано ввиду риска развития острой жизнеугрожающей реакции. При нечетком клиническом подозрении на РГЧ повторное назначение препарата возможно только в условиях стационара. При перерывах в лечении или изменении частоты приема препарата с двух раз в сутки на один раз в сутки следует учитывать, что повторное применение или переключение терапии в крайне редких случаях может индуцировать развитие РГЧ, даже при их отсутствии в анамнезе. В связи с этим требуется соответствующее скрининговое

обследование с консультированием, как при первичном назначении препарата. Таким образом, в общем случае назначения абакавира пациент должен пройти генотипирование на наличие HLA-B\*57:01. Также необходимо обсудить с пациентом план действий в экстренном случае, при невозможности связаться с лечащим врачом.

## **Нарушения со стороны кожи на фоне приема энфувиртида (Т-20)**

Практически во всех случаях применения Т-20 возникает такой побочный эффект, как кожная реакция в месте инъекции. Она характеризуется гиперемией, воспалением, уплотнением и зудом кожи (Mirza 2012). У большинства пациентов жалобы носят легкий характер и служат причиной прекращения лечения лишь в 3-7 % случаев (Lazzarin 2003). Врач и пациент должны привыкнуть к выполнению инъекций и кожных проб. Разумеется, пациент должен быть обучен правильному хранению, приготовлению и введению препарата. При возникновении местных нарушений со стороны кожи (гиперемия или уплотнение) применение методик, указанных в Таблице 2, может позволить уменьшить выраженность жалоб (Clotet 2004). У пациентов с кожной сыпью возможно назначение десенсибилизирующей терапии (Shahar 2005).

Таблица 2: Рекомендации по профилактике и лечению «Реакций в месте инъекций» (РМИ) и других осложнений

### **Инъекция**

- Приготовление раствора должно осуществляться при комнатной температуре
- Вводите препарат подкожно (не внутримышечно!) медленно
- Процесс приготовления раствора и выполнения инъекции должен осуществляться в стерильных условиях (предварительно вымойте руки, наденьте одноразовые перчатки, протрите место инъекции тампоном, смоченным в спирте, не дотрагивайтесь руками до иглы)
- Не вводите препарат повторно в уже гиперемированные и уплотненные участки кожи
- Чередуйте места выполнения инъекций (живот, бедро, плечо)
- Не выполняйте инъекции в области поясницы или слишком близко к пупку
- После инъекции выполните легкий массаж кожи

### **Тактика при кожных реакциях**

#### 1. Локальная боль

- Местные анестетики (к примеру, лидокаиновый гель)
- Системные анальгетики (к примеру, ибупрофен или метамизол)
- Охлаждение кожи пакетом со льдом (до/после инъекции)

#### 2. Зуд кожи

- Системные антигистаминные препараты (к примеру, цетиризин)
- Кожная мазь (к примеру, Нерибас) – без последующего нанесения других веществ

## 7.5 Липодистрофия

(ранние версии представлены Georg M. N. Behrens и Reinhold E. Schmidt)

Синдром липодистрофии включает в себя морфологические и лабораторно-химические изменения. Перераспределение жира в организме снижает качество жизни и приверженность лечению, а метаболические нарушения приводят к повышению сердечно-сосудистого риска. Многие указывают на многофакторный генез данного явления: его причиной является не только АРТ, играют роль как ВИЧ-инфекция сама по себе, так и собственные факторы организма пациентов. Синдром липодистрофии был характерен преимущественно для первых антиретровирусных препаратов, особенно для ИП первого поколения, таких как индинавир и саквинавир, а также НИОТ, таких как D4Т, DDI и AZT. На фоне применения современных препаратов всех классов для лечения ВИЧ-инфекции данный синдром стал встречаться значительно реже (Srinivasa 2014).

### Клиника

Термин «синдром липодистрофии» уже давно применяется для обозначения симптомокомплекса, включающего в себя перераспределение жировой ткани и метаболические изменения, у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии (Carr 1998). До сегодняшнего дня отсутствует как однозначное определение данного состояния, так и утвержденная классификация. Ввиду низкого клинического значения это не имеет смысла. Наличие диагноза липодистрофии – это часто вопрос индивидуальной интерпретации. Установление клинического диагноза затрудняется также наличием физиологических процессов старения, которые пациенты могут ошибочно интерпретировать как липодистрофию.

Потеря подкожной жировой ткани (липоатрофия) имеет различную степень клинической выраженности, она заметна, в первую очередь, на лице (периорбитальная, щечная, височная области), ягодицах и конечностях. Липоатрофия может быть изолированной или сочетаться с накоплением висцерального жира (Grunfeld 2010). Также может наблюдаться изолированное ожирение по центральному типу, с течением времени может присоединиться ожирение мышечной ткани и печени. После внедрения в практику ИП начали регистрироваться случаи формирования атипичных жировых отложений в области шеи и верхней части спины (так называемый «бычий горб»), а также живота (Carr 1998), тем не менее, сегодня эти проявления наблюдаются крайне редко. Существуют достоверные факты, указывающие на то, что клинические компоненты синдрома липодистрофия/липоатрофия, ожирение по центральному типу или их комбинация развиваются независимо друг от друга (Behrens 2000, John 2001).

Распространенность клинически выраженного синдрома ВИЧ-ассоциированной липодистрофии в ранее проведенных перекрестных исследованиях составляла 11-83 %, в одном из проспективных исследований частота данного синдрома после 18 месяцев терапии составила 17 %. Тем не менее, риск повышается с увеличением продолжительности лечения и возраста пациентов, а также степени выраженности иммунодефицита (John 2001, Grinspoon 2005). Так же, как у взрослых, синдром липодистрофии может развиваться у детей. Часто (но не всегда!) изменения телосложения сопровождаются комплексными метаболическими изменениями. Сюда относятся периферическая и печеночная инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение уровня свободных жирных кислот и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Нередко эти метаболические феномены предшествуют перераспределению жировых отложений. Распространенность инсулинорезистентности и нарушений толерантности к глюкозе составляет, в зависимости от дизайна исследований и методов оценки, от 20 до 50 %, причем у пациентов пожилого возраста с патологическим перераспределением жировых отложений частота данных

явлений максимальна (Carr 1998, Walli 1998, Behrens 1999, Carr 1999, Hasse 2011). Распространенность сахарного диабета значительно ниже и составляет 1-6 %, его частота была максимальной в 2000 году – после внедрения в практику ИП – и она всегда была выше, чем в серонегативных популяциях (Carreau 2012). Гиперлипидемия – это частое сопутствующее проявление АРТ, которое наблюдается, прежде всего, на фоне приема усиленных ИП. Антагонисты ССR5, такие как маравирик и рилпивирин, а также ингибиторы интегразы, напротив, оказывают незначительное влияние на сывороточный липидный профиль (DeJesus 2010, Sax 2012). У многих ВИЧ-инфицированных пациентов комбинированная терапия, очевидно, не приводит к неблагоприятному снижению уровня ЛПВП, а на фоне приема невирапина часто даже наблюдается его повышение. Гипертриглицеридемия наблюдается чаще и имеет большую степень выраженности, чем повышение уровня общего холестерина. Могут также встречаться обе формы (комбинированная гиперлипидемия). На фоне отсутствия изменений схемы АРТ эти проявления чаще всего стабилизируются на индивидуальном уровне после изначального усиления.

Случаи дислипидемии описаны на фоне приема всех ИП, тем не менее, степень выраженности данного явления варьирует: при приеме атазанавира и дарунавира дислипидемия менее выражена, чем при приеме лопинавира/г. При приеме лопинавира/г в рамках первой линии терапии уровень общего холестерина повышается на 18 %, уровень триглицеридов – на 40 % (Montes 2005). На фоне приема ритонавира также относительно часто наблюдается дозозависимая гипертриглицеридемия. Для дислипидемии, ассоциированной с АРТ, типично повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и особенно липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также повышение уровня аполипопротеинов В, СIII и Е. На фоне приема ИП также наблюдается повышение уровня липопротеина (а) (Behrens 1999, Carr 1998). На фоне приема эфавиренза встречается гиперхолестеринемия. В исследовании Gilead 903 прием комбинации D4Т+3ТС+эфавиренз приводил к более значительному повышению концентрации ЛПНП, чем прием комбинации тенофовир+3ТС+эфавиренз. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что тенофовир оказывает легкий липидоснижающий эффект, который, однако, наряду с «ухудшением» общего холестерина и ЛПНП также оказывает благоприятное действие на ЛПВП (Randell 2010).

Наконец, даже бессимптомная ВИЧ-инфекция сама по себе может быть связана с нарушениями липидного обмена. При развитии заболевания у пациентов, не получающих лечения, часто наблюдается стойкое снижение уровня общего холестерина и ЛПВП, нередко наблюдается слабовыраженная гипертриглицеридемия. Последнее, вероятно, обусловлено повышением концентрации цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), а также усилением липогенеза вследствие изменения постпрандиального клиренса триглицеридов.

## **Липодистрофия и сердечно-сосудистый риск**

Клинически выраженное патологическое перераспределение жировых отложений происходит в рамках так называемого «метаболического синдрома», который характеризуется также лабораторно-химическими изменениями обмена углеводов и жиров. Специалисты продолжают спорить о критериях и методике установления диагноза «метаболический синдром». Однако они пришли к единому мнению относительно того, что центральное ожирение, инсулинорезистентность с гиперинсулинемией, гиперлипидемия (высокий уровень ЛПНП, низкий уровень ЛПВП, высокий уровень Lp(a), гипертриглицеридемия), а также нарушения гемостаза (гиперкоагуляция) являются факторами повышения сердечно-сосудистого риска.

Большинство крупных, часто ретроспективных исследований, проведенных методом изучения медицинской документации, выявили в целом незначительный прирост сердечно-сосудистых осложнений на фоне АРТ. Так в американском исследовании, проведенном на

более чем 5600 амбулаторных ВИЧ-инфицированных пациентах, проводилось изучение зарегистрированных с 1993 по 2001 год (после внедрения в практику ИП) случаев таких заболеваний, как стенокардия, инфаркт миокарда и цереброваскулярные заболевания (Holmberg 2002). Аналогичные результаты были получены во французском исследовании (MaryKrause 2003). Поскольку при ВИЧ-инфекции важным патогенетическим фактором является переход микробов из кишечника, что приводит к хроническому воспалительному процессу, при изучении проблемы атеросклероза также следует обратить особое внимание на роль воспалительного процесса в его развитии (Kelesidis 2012). В связи с этим многие авторы настаивают на раннем начале терапии уже при уровне CD4 500 клеток/мкл (Marcus 2014). Достоверные клинические данные, подтверждающие благоприятное влияние АРТ на риск инфаркта миокарда у пациентов, имеющих уровень Т-хелперов, к примеру, от 350 до 500 клеток/мкл, в настоящее время отсутствуют.

Самое крупное проспективное исследование по изучению риска инфаркта миокарда у ВИЧ-инфицированных пациентов включало в себя 11 крупных когорт с трех континентов, насчитывающих более 23 000 ВИЧ-инфицированных пациентов (D:A:D, Data Collection on Adverse events of anti-HIV Drugs [Сбор данных по нежелательным явлениям на фоне приема препаратов для лечения ВИЧ-инфекции]). Было выявлено повышение риска инфаркта миокарда в течение первых 7 лет после начала АРТ (Friis-Moller 2003, El-Sadr 2005). Частота инфаркта миокарда за 1000 пациенто-лет возросла с 1,39 у пациентов, не получавших лечения, до 2,53 у пациентов, получавших АРТ менее одного года, и до 6,07 у пациентов, получавших АРТ не менее 6 лет. После поправки с учетом других факторов риска было установлено повышение риска инфаркта миокарда в 1,17 раз на каждый дополнительный год АРТ (El-Sadr 2005). Неудивительным было то, что курение, ИБС, сахарный диабет, повышение уровня холестерина не были связаны с повышением риска. Позже в исследовании D:A:D был выявлен независимый вклад приема ИП и уровня триглицеридов в риск инфаркта миокарда (Worm 2011). После контроля воздействия препаратов других классов и иных факторов сердечно-сосудистого риска (кроме липидного профиля) относительный риск инфаркта за один год приема ИП составил 1,16 (95 % ДИ 1,10-1,23). Относительный риск за один год приема ННИОТ составил только 1,05 (0,98-1,13). После поправки на показатели сывороточного липидного профиля относительный риск за один год приема ИП и ННИОТ снизился до 1,10 и 1,00 соответственно. Так терапия ИП, включающая в себя, в частности, лопинавир/г или индинавир/г (Worm 2010), связана с определенным повышением риска инфаркта миокарда, что частично можно объяснить изменением липидного профиля (Friis-Moller 2007). Для атазанавира эта взаимосвязь не характерна (d'Arminio Monforte 2012).

В нескольких исследованиях с помощью сонографических методов было описано усиленное развитие атеросклеротических изменений на фоне АРТ, особенно при приеме ИП, это было подтверждено в исследовании D:A:D (Currier 2005). Тем не менее, новые данные четко свидетельствуют о том, что ВИЧ-инфекция сама по себе может приводить к значительным нарушениям функции эндотелия и являться проатерогенным фактором (Grunfeld 2009). В настоящее время нет однозначного ответа на главный вопрос о том, у каких ВИЧ-инфицированных пациентов следует проводить подобные обследования, какова цель подобных обследований и каковы их результаты. Современные рекомендации, к примеру, представлены на сайте Европейского клинического общества СПИДа ([www.eacs.eu](http://www.eacs.eu)). Хотя предположение о том, что гиперлипидемия у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет долгосрочные последствия, не может быть полностью обоснованным, длительность существования гиперлипидемии или факты переключения терапии в рамках длительного лечения ВИЧ-инфекции могли бы оказывать влияние на расчет риска в течение 10 последующих лет (Behrens 2005). Что касается потенциальных лекарственных взаимодействий, результаты небольшого количества пилотных исследований, проведенных к настоящему моменту, являются недостаточными. Все большее значение приобретает оценка существующих или накопленных факторов риска до начала АРТ и во время нее, кроме того,



АРТ в любом случае повышает значение такого самого по себе значимого фактора сердечно-сосудистого риска, как возраст пациента.

## Патогенез

Чтобы понять комплексные изменения метаболизма, полезно обратить внимание на отдельные аспекты синдрома липодистрофии (адипоциты/распределение жира в организме, гиперлипидемия, метаболизм углеводов). Его нужно рассматривать не как стереотипный синдром, имеющий только одну причину, а скорее как взаимосвязь различных клинических изменений. До настоящего времени оправдано существование двух основных гипотез: во-первых, липоатрофия и накопление жира не являются (или лишь частично являются) результатами единого патофизиологического процесса; во-вторых, эффекты НИОТ, ННИОТ и ИП характеризуются различной степенью выраженности, вероятно, они влияют друг на друга, но являются синергичными (Nolan 2001, Mallon 2003).

## НИОТ и липодистрофия

На фоне приема НИОТ (чаще всего тимидиновых аналогов) доминирующим симптомом является потеря периферического подкожного жира. Увеличение количества абдоминального жира, напротив, выражено в значительной меньшей степени, чем при приеме ИП (Mallal 2000). В исследовании АСТГ 5142 феномен потери как минимум 20% периферической жировой ткани изучался на примере 753 пациентов, получавших эфавиренз (+2 НИОТ), лопинавир/г (+2 НИОТ) или эфавиренз + лопинавир/г (Haubrich 2009). Была выявлена выраженная зависимость между приемом D4Т и AZT и развитием периферической липоатрофии; тем не менее, по данным одновариантного анализа, потеря периферической жировой ткани наблюдалась у значительно меньшего количества пациентов, получавших лопинавир/г (17 %), по сравнению с пациентами, получавшими эфавиренз (32 %). У пациентов, получавших эфавиренз + лопинавир/г, частота была минимальной (9 %). Вопрос о независимом влиянии эфавиренза на развитие ранней формы липоатрофии и протективном влиянии лопинавира/г остается неизученным. Влияние НИОТ на метаболизм липидов, напротив, является относительно низким. Тем не менее, они могут благоприятствовать развитию инсулинорезистентности, вызывать легкое повышение уровня триглицеридов и ЛПНП, а также снижение уровня ЛПВП.

Вероятным объяснением феномена липодистрофических изменений является митохондриальная токсичность или так называемая «гипотеза  $\rho\text{-}\gamma$ » (Brinkman 1999). Для поддержания биоэнергетических функций во всех метаболически активных клетках должен происходить непрерывный синтез митохондриальной (мт) ДНК при участии полимеразы- $\gamma$ . Митохондриальная ДНК-полимераза- $\gamma$  обладает как ДНК-, так и РНК-зависимой ДНК-полимеразной активностью. Последняя, вероятно, является мишенью для активности обратной транскриптазы ВИЧ, которая ингибируется под действием НИОТ. НИОТ-индуцированная митохондриальная дисфункция объясняется различными механизмами: конкурентным ингибированием с последующим истощением мтДНК, образованием мтДНК с разрывами цепей, изменением активности митохондриальных ферментов, разобщением процессов окислительного фосфорилирования и индукцией апоптоза. Считается достоверным, что эти механизмы также лежат в основе других побочных эффектов НИОТ, имеющих проявления со стороны других органов (к примеру, миопатия, гиперлактатемия, микровезикулярный стеатоз, стеатогепатит с лактацидозом). Все в большей степени становится ясно, что здесь играют роль дополнительные факторы, поскольку потеря мтДНК и митохондриальная дисфункция в жировой ткани наблюдаются даже у пациентов, не получающих терапию (Garrabou 2011), а измерение содержания мтДНК в крови лишь в незначительной мере отражало изменения, происходящие в жировой ткани. Крайне вероятно вовлечение в процесс формирования липоатрофии дополнительных или

альтернативных механизмов, таких как, к примеру, нарушение генной регуляции митохондрий и адипоцитов (Mallon 2005).

### **Ингибиторы протеазы и липодистрофия**

За метаболические изменения, наблюдаемые при синдроме липодистрофии, отвечают, в первую очередь, ИП. Они вызывают преимущественно повышение уровня триглицеридов и липопротеинов, богатых триглицеридами (ЛПТГ), при сопутствующем повышении уровня ЛПНП. Это часто ведет к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Результаты экспериментов *In vitro* свидетельствуют о том, что саквинавир, индинавир и ритонавир путем ингибирования функции протеасом человека вызывают деградацию аполипопротеина В (АпоВ), что на фоне высокой плазменной концентрации жирных кислот приводит к потере АпоВ клетками (Liang 2001). Результаты изотопных исследований *in vivo*, свидетельствуют о том, что на фоне ИП происходит резко выраженное усиление обмена свободных жирных кислот с усилением липолиза и ограничением клиренса липопротеинов, богатых триглицеридами, и хиломикронов (Sekhar 2002). Эти феномены указывают на нарушение инсулин-опосредованного постпрандиального метаболизма липидов, поскольку инсулин в норме усиливает поступление свободных жирных кислот и синтез триглицеридов, что приводит к торможению процесса окисления жиров в пользу окисления глюкозы и ингибированию липолиза. Тем не менее, не до конца выяснено, что является первичным: нарушение действия инсулина или нарушение липидного баланса. Достоверно известно, что липидные нарушения, особенно повышение уровня свободных кислот, могут в значительной мере влиять на периферическую инсулинорезистентность скелетной мышечной ткани (van der Valk 2001, Gan 2002, Meininger 2002, Torriani 2005). Многочисленные исследования *in vitro* показали, что почти все ИП могут напрямую приводить к инсулинорезистентности адипоцитов. Краткие курсы лечения в течение 4 недель и даже однократный прием индинавира у здоровых испытуемых приводил к острому снижению инсулин-опосредованного поступления глюкозы в клетки – это так называемый «гиперинсулинемический эугликемический клэмп» (Noor 2001). Вероятным механизмом развития данного феномена является ингибирование молекулы-переносчика глюкозы (GLUT4) (Murata 2002, Noor 2002). При определенных обстоятельствах нарушение процесса высвобождения инсулина приводит к нарушению гомеостаза глюкозы (Koster 2003). Дополнительную роль в развитии липодистрофических изменений могут сыграть другие механизмы, к примеру, нарушение процесса фосфорилирования глюкозы (Behrens 2002). Периферическая инсулинорезистентность потенциально приводит к дополнительному повышению энергетических затрат в покое.

### **ВИЧ и факторы организма-хозяина**

В многочисленных исследованиях были описаны дополнительные изменения, наблюдаемые у пациентов с синдромом липодистрофии, которые имеют потенциальное клиническое значение, но их точная причина не установлена (Addy 2003). Так в ряде исследований концентрации адипонектина и лептина (вещества, высвобождаемые из адипоцитов) коррелировали с показателями, отражающими патологическое перераспределение жира в организме и изменение метаболизма глюкозы и жиров. Гипоадипонектинемия и гиполептинемия являются характерными признаками липоатрофии. Гипоадипонектинемия могла бы быть первичным фактором развития липодистрофии и инсулинорезистентности. Кроме того, у пациентов с липодистрофией описаны изменения концентрации ФНО- $\alpha$  и экспрессии генов PPAR-7, ко-активатора-1 PPAR-7 (PGC-1), ИЛ-6 и CD45 как в крови, так и в жировой ткани (Kannisto 2003, Lihn 2003). Также, вероятно, играют роль факторы, влияющие на метаболизм лекарственных препаратов (Domingo 2011), генетическая предрасположенность, гормональные факторы и тип белков ВИЧ (Montes 2010, Pinti 2010, Wangsomboonsiri 2010, De Luca 2012, Diaz-Delfin 2012, Egana-Gorrone 2012, Gasparatto 2012).

## Диагностика

Точки зрения по вопросам того, какие метаболические показатели должны измеряться, как часто это следует делать, и к каким последствиям это должно приводить, в настоящее время расходятся. Диагноз липодистрофии в повседневной клинической практике чаще всего базируется на симптомах и описаниях пациентов. Чем более выражены изменения, и чем быстрее они развиваются, тем проще поставить диагноз. Для врача, имеющего опыт в лечении ВИЧ-инфекции, этого часто достаточно, однако для планирования клинических исследований и интерпретации их результатов – недостаточно. Кроме того, синдром липодистрофии часто развивается незаметно.

Объективные методы, позволяющие достоверно поставить диагноз, отсутствуют: слишком значительны межиндивидуальные колебания «нормального» распределения периферической и центральной жировой ткани. Тем не менее, региональное распределение жировой ткани можно оценить методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), КТ, МРТ или УЗИ. Эти методы позволяют выявить изменения в распределении жировой ткани в организме, в сравнении с контрольной группой, еще до развития клинических проявлений. Более простыми, но менее точными являются антропометрические методы, такие как измерение окружности талии или соотношения талия/бедро.

Визуализационные методики позволяют изучить сагиттальные срезы брюшной полости или конечностей, а также выполнить комплексную трехмерную реконструкцию. Тем не менее, эти методы часто недоступны, технически сложны и являются крайне дорогостоящими, поэтому их применение в рамках диагностики синдрома липодистрофии не стандартизировано. К примеру, метод DEXA показал свою полезность в отношении измерения содержания жира в конечностях в рамках эпидемиологических исследований, однако он не позволяет отличить подкожный жир от висцерального. Биоимпедансный анализ для диагностики патологического перераспределения жира также не подходит. Применение нескольких визуализационных методов в крупном международном исследовании позволило вывести диагностические критерии синдрома липодистрофии (Carr 2003). Тем не менее, данная модель целесообразна только для научных исследований (см. также информацию на сайте [www.med.unsw.edu.au/ncheccr](http://www.med.unsw.edu.au/ncheccr)). В современных исследованиях II и III фазы использование метода DEXA является стандартом для количественного измерения степени потери периферической жировой ткани (10% или 20%) и оценки «потенциала к развитию липоатрофии» на фоне АРТ.

До начала лечения должна проводиться предварительная оценка факторов сердечно-сосудистого риска, таких как курение, артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет. Также следует учитывать наследственный анамнез. Уровень триглицеридов и холестерина должен измеряться натощак (как минимум через 8 часов после последнего приема пищи). Выполнение данного анализа рекомендуется до начала АРТ и как минимум каждые 6 месяцев после начала АРТ. При стойкой гиперхолестеринемии требуется анализ на уровень ЛПНП и ЛПВП ([www.eacs.eu](http://www.eacs.eu)).

Анализ на тощаковую гликемию должен быть рутинным обследованием для всех ВИЧ-инфицированных пациентов. Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) выполняется при подозрении на периферическую инсулинорезистентность, о которой могут свидетельствовать, к примеру, ожирение, развитие гестационного диабета на ранних сроках беременности или уровень глюкозы натощак от 110 до 126 мг/дл. Скрининговое обследование на HbA1c менее надежно, чем у серонегативных пациентов (Kim 2009, Eckhardt 2011). Диагноз сахарного диабета выставляется при тощаковой гликемии более 126 мг/дл, или при получении показателя гликемии более 200 мг/дл как натощак, так и не натощак, или получении показателя гликемии более 200 мг/дл через 2 часа после введения глюкозы в рамках ПГТТ. Также следует учитывать другие отягощающие факторы, такие как злоупотребление алкоголем, нарушения функции щитовидной железы, заболевания почек и

### 330 Антиретровирусная терапия (АРТ)

печени, гипогонадизм, одновременный прием стероидов, бета-блокаторов, тиазидных диуретиков.

## Лечение

Предшествующие попытки скорректировать изменения телосложения, к примеру, путем переключения терапии или ее полного прекращения, имели только ограниченный успех. По-видимому, потеря периферического жира особенно резистентна к лечению, улучшение часто наблюдается только через несколько лет. Метаболические изменения, напротив, достаточно хорошо поддаются коррекции (см. Таблицу 3).

Клиническая польза липидснижающих препаратов и сенситайзеров инсулина при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии не подтверждена. Современные рекомендации Европейского общества СПИДа (EACS) представлены в интернете ([www.eacsociety.org/](http://www.eacsociety.org/)). Следует учитывать все факторы сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, обмен глюкозы и липидов) и при необходимости их корректировать. Каждому пациенту до начала или переключения АРТ и через 6 месяцев после него рекомендуется выполнять анализы как минимум на уровень холестерина, ЛПВП и триглицеридов (натошак), по возможности измеряется уровень ЛПНП. Должна также проводиться оценка дополнительных факторов риска: курение сигарет, артериальная гипертензия ( $> 140$  мм рт. ст.) или антигипертензивная терапия, ЛПВП  $< 40$  мг/дл, отягощенный наследственный анамнез по ИБС (развитие заболевания у родственников мужского пола первой степени в возрасте  $< 55$  лет, у родственников женского пола первой степени в возрасте  $< 65$  лет) и возраст ( $> 45$  лет для мужчин,  $> 55$  лет для женщин). При уровне ЛПВП не менее 60 мг/дл один фактор риска можно не учитывать. Существует показатель 10-летнего риска, рассчитанный на основании результатов Фремингемского исследования сердца (Framingham Heart Study) (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiiii/calculator.asp>).

Таблица 3: Варианты лечения ВИЧ-ассоциированной липодистрофии и метаболических осложнений

Мероприятия общего характера (диета, физическая активность, отказ от никотина)  
Переключение АРТ – замена ингибиторов протеазы, замена аналогов тимидина  
Статины, к примеру, аторвастатин (Сортис<sup>®</sup>) или правастатин (Правазин<sup>®</sup>)  
Фибраты, к примеру, гемфиброзил (Гевилон<sup>®</sup>) или Безафибрат (Цедур<sup>®</sup>)  
Метформин (к примеру, Глюкофаж<sup>®</sup>)  
Глитазоны (к примеру, Пиоглитазон<sup>®</sup>)  
Рекомбинантный человеческий гормон роста (к примеру, Серостим<sup>®</sup>) или его аналоги (к примеру, Тесаморелин<sup>®</sup>)  
Хирургические методы лечения

Если риск выше 20 %, следует рассмотреть возможность коррекции питания и физической нагрузки, а также возможность переключения АРТ. При наличии ИБС или сахарного диабета 2 типа рекомендуется дополнительное назначение липидснижающих препаратов. Согласно современным рекомендациям EACS (EACS 2013), рекомендуемым стандартом является достижение уровня общего холестерина  $< 190$  мг/дл ( $< 5$  ммоль/л), для пациентов с ИБС или сахарным диабетом оптимальным следует считать снижение  $< 155$  мг/дл ( $< 4$  ммоль/л). Уровень холестерина ЛПНП должен составлять  $< 115$  мг/дл ( $< 3$  ммоль/л), в лучшем случае, в том числе у пациентов с ИБС или сахарным диабетом, он должен составлять  $< 80$  мг/дл ( $< 2$  ммоль/л).

### Мероприятия общего характера

Диетические мероприятия – это первый метод лечения гиперлипидемии, прежде всего, гипертриглицеридемии. Диета должна соблюдаться в каждом случае назначения

липидоснижающих препаратов. Она должна включать в себя, к примеру, снижение доли калорийности жиров в суточном рационе до 25-35 %, уменьшение потребления углеводов, особенно в вечерние часы. Желательно провести беседу о здоровом питании, особенно в случаях наличия экстремально высокой гипертриглицеридемии ( $> 1000$  мг/дл). К дополнительным мероприятиям относится замена животных жиров на омега-3-ненасыщенные жирные кислоты, которые содержатся в жирной рыбе (De Truchis 2007), или ненасыщенные жирные кислоты, которые содержатся в оливковом масле. Регулярная физическая активность также оказывает благоприятное действие на уровень триглицеридов, инсулинорезистентность и патологическое перераспределение жира, поэтому данное лечебное мероприятие обязательно следует рекомендовать пациентам. Регулярные тренировки в комбинации с коррекцией питания у ВИЧ-инфицированных пациентов снижают уровень холестерина и триглицеридов на 11-18 % и 25 % соответственно (Bartios 2002, Driscoll 2004). Отказ ВИЧ-инфицированных пациентов от никотина также снижает сердечно-сосудистый риск (Petoumenos 2010).

### Специфические мероприятия

Поскольку основной причиной метаболических побочных эффектов является применение ИП, напрашивается попытка замены их на альтернативные препараты. В действительности их замена на другие препараты различных классов применялась в некоторых так называемых «Исследованиях переключения», что приводило к улучшению (реже нормализации) сывороточной липидемии и/или инсулинорезистентности (см. часть *Антиретровирусная терапия*). Клинические липодистрофические изменения, напротив, чаще всего оставались без динамики или улучшались в незначительной степени даже через несколько месяцев (часто положительная динамика выявлялась только путем применения визуализационных методов исследования). Наиболее успешным вариантом кажется замена D4T на тенофовир или абакавир (Moyle 2006) или полная отмена НИОТ (Tebas 2009). Назначение уридина (Нуклеомакс<sup>®</sup>) не оказывает благоприятного влияния на липоатрофию (McComsey 2010). Наиболее благоприятные эффекты в отношении гиперлипидемии и инсулинорезистентности наблюдались при переходе на невирапин или замене D4T. При выраженной гиперлипидемии также возможна замена препаратов в пределах класса ИП, к примеру, замена на атазанавир или дарунавир (Moebius 2005, Mallolas 2009). Также может рассматриваться замена на ингибитор интегразы или антагонист CCR5 (Srinivasa 2014).

**Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)** применяются у ВИЧ-инфицированных пациентов преимущественно при гиперхолестеринемии. Тем не менее, с учетом наличия общих с ИП путей метаболизма (участие фермента системы цитохрома P450 3A4) при выраженном повышении плазменной концентрации статинов могут наблюдаться неблагоприятные эффекты (повышение уровня печеночных и мышечных ферментов и т. д.). Имеются ограниченные данные о ежедневном приеме с осторожностью 10 мг аторвастатина (Сортис<sup>®</sup>), 20 мг правастатина (Правазин<sup>®</sup>) или 40 мг флувастатина (Локол<sup>®</sup>). Осторожное повышение дозы более эффективно, чем замена ИП (Calza 2005). Установлено, что ловастатин (Мевинакор<sup>®</sup>) и симвастатин (Зокор<sup>®</sup>) не должны применяться одновременно с ИП. Статины предлагается назначать при повышенном уровне ЛПНП или повышенном уровне не-ЛПНП и триглицеридов в пределах 200-500 мг/дл (Stein 2004). Они также оказывают умеренное воздействие на повышенный уровень триглицеридов и показаны к назначению при комбинированной гиперлипидемии. В одном из исследований было даже зарегистрировано благоприятное влияние правастатина на периферическую жировую ткань (Mallon 2006).

**Фибраты, эзетемб или никотиновая кислота**, согласно рекомендациям американских специализированных обществ (Stone 2014), должны применяться лишь в особых ситуациях ввиду риска нежелательных явлений. Мы не рекомендуем применение данных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов с липодистрофией.

**Метформин** (Глюкофаж<sup>®</sup>, 2 x 500-1000 мг/сутки) применялся в двух исследованиях по изучению синдрома липодистрофии. Было выявлено его положительное влияние на инсулинорезистентность, кроме того, наблюдалась тенденция к уменьшению количества абдоминальной (а также подкожной) жировой ткани. В сочетании с физическими упражнениями прием метформина может приводить к обратному развитию жирового перерождения мышечной ткани (Driscoll 2004). Следует обратить внимание на взаимодействие между метформином и долутегравиrom, которое может привести к повышению плазменной концентрации метформина (осторожность: при почечной недостаточности).

**Тиазолидины**, к примеру, розиглитазон (Авандия<sup>®</sup>) или пиоглитазон (Актос<sup>®</sup>), не должны назначаться при липодистрофии. Розиглитазон уже отозван с рынка ввиду неблагоприятного соотношения рисков и пользы.

**Рекомбинантный человеческий гормон роста** (СТГ, к примеру, Серостим<sup>®</sup>, 4-6 мг/сутки п/к) изучался в ряде исследований по уменьшению степени выраженности висцерального ожирения на фоне терапии продолжительностью 8-12 недель. К сожалению, полученные эффекты не сохранялись после отмены препарата. Данные по поддерживающей терапии в низких дозах отсутствуют (Kotler 2004). Потенциальные побочные эффекты включают в себя артралгии, отеки, периферическую инсулинорезистентность и гипергликемию. В дополнительных исследованиях введение рекомбинантного «соматотропин-рилизинг-гормона» (Тесаморелин<sup>®</sup>) было эффективным и сопровождалось небольшим количеством побочных эффектов (Falutz 2007). Поскольку препараты СТГ крайне дорогие и не обеспечивают длительного эффекта, мы не советуем применять их по данному показанию, не соответствующему официально утвержденной инструкции.

**Хирургические вмешательства** (к примеру, липосакция) могут быть успешными при локальных подкожных жировых отложениях, тем не менее, нередко встречаются рецидивы и вторичные осложнения (Guaraldi 2011).

**Пластические вмешательства** по коррекции липоатрофии лица ранее выполнялись с использованием дорогостоящих инъекций полилактата, поливинил-геля или аутологичных жировых клеток (при их достаточном количестве) (Guaraldi 2005, Mest 2004, Casavantes 2004, Behrens 2008). В нескольких исследованиях, проведенных более чем на 200 пациентах, изучалось чаще всего 4-кратное введение поли-L-молочной кислоты (Нью-Филл<sup>®</sup>) при выраженной липоатрофии лица (Lafaurie 2005, Valantin 2003), после чего данное лекарственное вещество было зарегистрировано FDA в качестве препарата для лечения липоатрофии лица (под названием Скульптра<sup>®</sup>). В Германии может быть рассмотрено предложение о возмещении стоимости данного препарата через страховые компании. Однако последнее нельзя гарантировать. Согласно предшествующему опыту, этот метод представляется успешным вариантом лечения. Тем не менее, он должен применяться только опытными специалистами, чтобы избежать отрицательных долгосрочных результатов (Loutfy 2011).

## 7.6 Другие проблемы различного характера

### Неврологические побочные эффекты

Периферическая полинейропатия, вызванная так называемыми препаратами группы D, рассматривается в главе *Нейромышечные заболевания*. Информация, представленная в данном разделе, ограничена побочными эффектами со стороны центральной нервной системы.

На фоне приема эфавиренза (Сустива® или Атрипла®) с частотой до 40% возникают такие побочные эффекты со стороны ЦНС, как головокружение, нарушения сна и кошмарные сновидения. Также возможны перепады настроения, вплоть до депрессии, нарушения сознания и суицидальные мысли. Чаще всего подобные проявления наблюдаются в первые дни и недели лечения и к прекращению терапии приводят редко. Их развитие связано с высокой плазменной концентрацией препарата (Marzolini 2001), что может быть следствием лекарственных взаимодействий (анамнез!). С другой стороны, роль играет генетическая предрасположенность. Так описаны различные варианты ферментных систем CYP2B6, отвечающих за метаболизм эфавиренза (Naas 2004). При определенных генных вариантах, которые чаще встречаются у афроамериканцев, чем у европейцев, плазменная концентрация эфавиренза повышается (Wu 2007).

Эфавиренз изменяет структуру сна, сокращая 2 стадию и удлиняя стадии глубокого сна и парадоксального сна (Moyle 2006). В частности, в первые недели лечения может быть нарушена способность управлять транспортным средством. В связи с этим перед экзаменом или другими важными событиями начинать прием эфавиренза не рекомендуется. При сохранении жалоб на протяжении более чем 2-4 недель в отдельных случаях может быть целесообразно разделить дозу 600 мг (для этого следует назначать редко применяемые сегодня таблетки Сустива® по 200 мг): 400 мг на ночь и 200 мг утром (чтобы избежать снижения дозы). В исследовании Encore было установлено, что противовирусное действие эфавиренза в дозе 400 мг сравнимо с наблюдаемым при приеме дозы 600 мг, однако переносимость терапии при приеме дозы 400 мг в целом повышается (Encore 2014). Тем не менее, в рамках повседневной клинической практики данный подход не рекомендован к применению.

Примечательным остается пример профессионального танцора, который предъявлял жалобы на ограничения тонкой моторики, в связи с чем он хуже чувствовал себя во время танца, и ему требовалась более тщательная концентрация внимания. После отмены препарата эти проявления прекратились. Таким образом, пациенты, нуждающиеся в сохранении тонкой моторики, должны избегать приема эфавиренза.

Несмотря на то, что рекомендации ВОЗ и другие руководства всегда должны рассматриваться как стандарты первой линии, с нашей точки зрения существуют достаточные основания не включать эфавиренз в схему первичной терапии. Это также подтверждается результатами обзора современных данных (Omeje 2012). Следует пробовать альтернативные препараты, характеризующиеся более высокой переносимостью.

## **Побочные эффекты со стороны костной ткани**

Остеопения и остеопороз часто протекают бессимптомно. Остеопороз чаще всего поражает тела позвонков, кости предплечья и бедренные кости. В связи с этим при любом переломе, зарегистрированном у ВИЧ-инфицированного пациента, следует думать об остеопорозе или остеопении. Диагностика остеопороза, включающая в себя измерение плотности костной ткани (DEXA), с февраля 2013 года по большей части подпадает под закон о Государственном медицинском страховании (GBA 2013). В крови можно определять такие показатели костного метаболизма, как кальций, фосфат и щелочная фосфатаза. Дополнительную информацию можно найти в главе *ВИЧ-инфекция и ревматические заболевания*.

## **Побочные эффекты со стороны сердца**

Вследствие хронического воспаления и иммунной активации на фоне ВИЧ-инфекции такие факторы, как употребление никотина и психоактивных веществ, а также прием отдельных противовирусных препаратов, благоприятствуют развитию ишемической болезни сердца (Vossaga 2013). В частности, в ряде исследований было установлено, что прием ИП первого поколения (индинавир, лопинавир) и абакавира является фактором риска подобных

побочных эффектов (Vocera 2013). Эта (в целом относительно слабая) зависимость была выявлена в когортных исследованиях, в которых невозможно выявить четкую причинно-следственную связь ввиду гетерогенности изучаемых популяций. Так, к примеру, в одном из обзорных исследований повышения риска инфаркта миокарда на фоне приема абакавира выявлено не было (Bavinger 2013). Для получения дополнительной информации мы рекомендуем обратиться к главе *ВИЧ-инфекция и заболевания сердца*.

## Изменения картины крови и системы гемостаза

Патогенез гематологических изменений у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще всего носит многофакторный характер. Так панцитопения может быть обусловлена самой ВИЧ-инфекцией, что в отдельных случаях сопровождается низкими абсолютными значениями CD4 при почти нормальной процентной доле CD4 и нормальном соотношении CD4/CD8. Причиной также может быть миелосупрессивное действие определенных антиретровирусных препаратов, особенно AZT, что клинически проявляется преимущественно в форме анемии (DeJesus 2004). Даже без анемии на фоне приема AZT стабильно наблюдается увеличение среднего объема эритроцитов (MCV), причем данные изменения можно даже рассматривать как показатель приверженности лечению. При комбинации AZT с другими миелосупрессивными препаратами, такими как ко-тримоксазол, пириметамин, амфотерицин В, рибавирин или интерферон, этот эффект может потенцироваться. При развитии клинически значимой анемии в течение первых трех месяцев приема AZT препарат следует немедленно отменить. В отдельных случаях могут потребоваться трансфузии эритроцитарной массы. Сегодня гематологические побочные эффекты стали редкостью вследствие уменьшения частоты использования AZT. Необходимость введения эритропоэтина при эпизодах выраженной AZT-ассоциированной анемии может стать историей. Информацию, касающуюся тромбоцитопении, можно найти в главе *ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения*

Медикаментозно-индуцированные коагулопатии встречаются крайне редко. У ВИЧ-инфицированных больных гемофилией на фоне ИП-содержащей терапии часто наблюдаются спонтанные кровоизлияния в суставы и мягкие ткани. Реже возникают внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения. Осложнения со стороны системы крови возникают через несколько недель после начала ИП-содержащей терапии (обзор: Wilde 2000). Причина данного явления остается малоизученной. На фоне приема типранавира зарегистрированы редкие случаи кровоизлияния в головной мозг со смертельным исходом (13 случаев на 6840 пролеченных пациентов), медиана времени развития данных эффектов составляет более одного года терапии. Большинство пациентов имели дополнительные факторы риска, такие как заболевания ЦНС в анамнезе, травмы головного мозга, нейрохирургические вмешательства, коагулопатии, артериальная гипертензия или злоупотребление алкоголем, некоторые из них принимали антикоагулянты или дезагреганты. Причиной данных проявлений могло бы быть наблюдаемое *in vitro* и *in vivo* ингибирование агрегации тромбоцитов (Graff 2007). Показатели свертывания крови при этом не меняются, поэтому их контроль на фоне приема типранавира не показан. Тем не менее, при наличии вышеназванных факторов риска назначения типранавира все же следует избегать, в том числе при одновременном приеме антикоагулянтов и дезагрегантов. Пациентам следует по возможности сообщать о потенциальном повышении риска кровотечений.

## Лактацидоз

Лактацидоз – это крайне редкое, но жизнеугрожающее осложнение, обусловленное митохондриальной токсичностью. Раньше оно наблюдалось преимущественно на фоне приема D4T и DDI, реже – на фоне приема AZT (Garrabou 2009). С того момента как препараты группы D практически полностью исчезли из терапии ВИЧ-инфекции,



АРТ-ассоциированный лактацидоз стал редкостью. За последние 10 лет не было зарегистрировано ни одного нового клинического случая.

Факторами риска данного состояния являются ожирение, женский пол, беременность, сниженная функция почек, низкий минимальный уровень CD4 и дополнительный прием рибавирина или гидроксимочевины (Bonnet 2003, Butt 2003, Wohl 2006).

Выполнение рутинных анализов на содержание лактата в крови не является целесообразным (Brinkman 2001, Vroeuenaets 2002). Показания к данному обследованию существуют у пациентов, предъявляющих жалобы на следующие патологические симптомы: утомляемость, внезапная потеря массы тела, мышечная слабость, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, внезапная одышка. Также следует соблюдать осторожность у беременных женщин, получающих НИОТ, и пациентов, которые после перенесенного лактацидоза повторно начали схему терапии на основе НИОТ (сегодня считается, что этого следует избегать) (Carr 2003).

Основным лечебным мероприятием является отмена НИОТ: она требуется не только при симптомном гиперлактатемическом (и тем более жизнеугрожающем) лактацидозе, но и при бессимптомной гиперлактатемии более 5 ммоль/л (Brinkman 2000).

Уридин показал свою эффективность при гиперлактатемии в опытах на животных и клинических исследованиях (Sutinen 2007, Lebrecht 2008). Ингибирование дыхательной цепи под действием НИОТ в конечном итоге ведет к снижению интенсивности синтеза уридина и истощению митохондриальной ДНК, в данном случае применяется митокнол – пищевая добавка, которая обеспечивает повышение биодоступности уридина приблизительно в 8 раз, по сравнению с чистым уридином (Venhoff 2005, Weinberg 2011). Тем не менее, в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях по применению митокнола при липоатрофии были получены противоречивые данные (Sutinen 2007, McComsey 2010).

#### Литература

- Abgrall et al. for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC): Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS* 2013; 27:803-813.
- Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, et al. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in HIV-infected patients treated with HAART. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:627-36.
- Albini L, Cesana BM, Torti C, et al. A randomized, pilot trial to evaluate glomerular filtration rate by creatinine or cystatin C in naïve HIV-infected patients after tenofovir/emtricitabine in combination with atazanavir/ritonavir or efavirenz. *JAIDS* 2012; 59:18-24.
- Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, et al. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care*. 2013; 25:400-14.
- Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM, et al. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis* 2004; 172: 273-279.
- Barrios A, Blanco F, Garcia-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipemia. *AIDS* 2002; 16: 2079-2081.
- Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18:960-3.
- Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(3)
- 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 GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:9-14.
- Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23:57-76.
- Behrens GM. Abacavir and myocardial infarctions: the benefit of doubt? *AIDS* 2011, 23;25:2043-5.
- Behrens GM, 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.
- Behrens GMN. Treatment option for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:39-52.
- 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.
- Boccaro F, Lang S, Meuleman C, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 5;61(5):511-23.
- 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.

### 336 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Borràs-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borràs C, et al. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:879-88.
- Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35:902.
- Brennan A, Evans D, Maskew M, et al. Relationship between renal dysfunction, nephrotoxicity and death among HIV adults on tenofovir. *AIDS* 2011, 25:1603-1609.
- 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. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001; 15:795-7. Brown P, Crane L. Avascular necrosis of bone in patients with human immunodeficiency virus infection: report of 6 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1221-1226
- Brown TT, McComsey GA, da Silva BA, et al. Loss of Bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *JAIDS* 2009, 51:554-561.
- 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.
- 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.
- Calza L, Manfredi R, colangeli et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipidlowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005, 19:1051-1058
- Capeau J, Bouteloup V, Katlama C et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS* 2012;26:303-14
- Carr A and Amin J. Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS* 2009, 23:343-353.
- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2001; 356:1423-30.
- 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, Law M. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the Lipodystrophy Case Definition Score. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:571-576.
- 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, 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, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.
- 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.
- Carr A. Lactic acidemia in infection with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S96-S100.
- Casavantes LC, Gottlieb M. Bio-Alcamid, a high-volume injectable prosthesis for facial reconstruction in HIV-related lipodystrophy: a report on 100 patients. *Antivir Ther* 2004; 9:L37.
- Cavalcanti RB, Raboud J, Shen S, Kain KC, Cheung A, Walmsley S. A randomized, placebo-controlled trial of rosiglitazone for HIV-related lipodystrophy. *J Infect Dis* 2007;195:1754-61.
- Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008, 22:395-402.
- 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. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Medicine* 2010, 11:104-113.
- 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.
- Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B on behalf of the THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378, 229-237.
- Cooke CE, Lee HY, Xing S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Pharm*. 2014 Jan;20(1):86-92.
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:496-505.
- 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.
- Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011;25:1993-2004.
- 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 mult-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417-26. d'Arminio Monforte A, Reiss P, Ryoom L et al. ATV-containing ART is not associated with an increased risk of cardio- or cerebro-vascular events in the D:A:D study. Abstract 823, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18: 1811-1817.
- De Lazzari E, Leon 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.
- De Luca A, Nasi M, Di Giambenedetto S et al. Mitochondrial DNA haplogroups and incidence of lipodystrophy in HIV-infected patients on long-term antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:113-20.
- 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 AIDS* 2007; 44: 278-85. DeJesus E, Cohen C, Lennox J, et al. Metabolic profiles and body composition changes in treatment-naive HIV- infected patients treated with raltegravir 400 mg twice-daily vs efavirenz 600 mg each bedtime combination therapy: 96-week follow-up. Abstract 720, 17th CROI 2010b, San Francisco
- DeJesus 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.
- DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012, 379:2429-38.
- Diaz-Delfin J, Domingo P, Wabitsch M, Giralt M, Villarroya F. HIV-1 Tat protein impairs adipogenesis and induces the expression and secretion of proinflammatory cytokines in human SGBS adipocytes. *Antivir Ther* 2012;17:529-40. Domingo P, Cabeza MC, Pruvost A et al. Association of thymidylate synthase gene polymorphisms with stavudine triphosphate intracellular levels and lipodystrophy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1428-35. 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.
- Driver TH, Scherzer R, Peralta CA et al. Comparisons of creatinine and cystatin C for detection of kidney disease and prediction of all-cause mortality in HIV-infected women. *AIDS*. 2013 Sep 10;27(14):2291-9.
- EACS. European Guideline for HIV infected adults in Europe. [http://europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6\\_english.pdf](http://europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf) (accessed May 2012).
- Eckhardt B, Holzman R, Kwan C, Baghdadi J, Aberg J. Glycated Hemoglobin A1C as Screening for Diabetes Mellitus in HIV-infected Individuals. Abstract 849, 18th CROI 2011, Boston.
- Egana-Gorrone L, Martinez E, Pérez I, Escribà T, Gatell J, Arnedo M. Impact of host genetics on dyslipidemia of HIV+ ARV-naïve patients starting HAART including protease inhibitors or NNRTI. Abstract 595, 19th CROI 2012, Seattle.
- Eiden C, Peyriere H, Peytavin G, et al. Severe insomnia related to high concentrations of raltegravir. *AIDS* 2011, 25:721-7.
- El Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*; 2006; 355:2283-2296.
- ENCORE Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Feb 7.
- 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.
- Fessel WJ, Chau O, Leong D, et al. Association of osteonecrosis and osteoporosis in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011, 25:1877-1880.
- Fessel WJ. Impaired neurocognition in HIV-infected patients: antecedents and treatment. *AIDS* 2009, 23:1731-1733.
- Foster R, Taylor C, Everall IP. More on abacavir-induced neuropsychiatric reactions. *AIDS* 2004; 18:2449. 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.
- 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
- 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.
- Garrabou G, Lopez S, Morén C et al. Mitochondrial damage in adipose tissue of untreated HIV-infected patients. *AIDS*. 2011; 25:165-70.
- Garrabou G, Morén C, Miro O, et al. Genetic and functional mitochondrial assessment of HIV-infected patients developing HAART-related hyperlactatemia. *JAIDS* 2009, 52:443-451.
- Gasparotto AS, Sprinz E, Lazzaretti RK et al. Genetic polymorphisms in estrogen receptors and sexual dimorphism in fat redistribution in HIV-infected patients on HAART. *AIDS* 2012; 26:19-26.
- Gatanaga H, Tachikawa N, Kikuchi Y, et al. Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22:744-748.
- GBA Beschluß zur DEXA Diagnostik: <http://www.g-ba.de/downloads/34-215-474/05-2013-02-21-Osteodensitometrie.pdf>
- 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.
- German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:32-40.

### 338 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Graff J, von Hentig N, Kuczka K, et al. Significant effects of tipranavir on platelet aggregation and thromboxane B2 formation in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:394-9.
- Gray J, Young B. Acute onset insomnia associated with the initiation of raltegravir: a report of two cases and literature review. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23:689-690.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62.
- Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009;23:1841-9.
- Grunfeld C, Saag M, Cofrancesco J Jr et al. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Regional adipose tissue measured by MRI over 5 years in HIV-infected and control participants indicates persistence of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS* 2010; 24:1717-26.
- Guaraldi G, Fontdevila J, Christensen LH et al. Surgical correction of HIV-associated facial lipoatrophy. *AIDS*. 2011; 25:1-12.
- Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. *Antivir Ther* 2005; 10: 753-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hasse B, Ledergerber B, Furrer H et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;53:1130-9.
- 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] Heiser CR, Ernst JA, Barrett JT, et al. Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2004; 3:121-9.
- Hendershot CS, Stoner SA, Simoni JM, et al. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *JAIDS* 2009, 52:180-202.
- Henry DH, Volberding PA, Leitz G. Epoetin alfa for treatment of anemia in HIV-infected patients: past, present, and future. *JAIDS* 2004; 37:1221-7. Herzmann C and Arastéh K. Efavirenz induced osteomalacia. *AIDS* 2009, 23:274-275. 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 Holmberg SD, Moonman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-8.
- Hsue PY, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004; 109: 316-319.
- 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, Foisy MM, Dewhurst N, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother* 2008; 3:387-96.
- 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.
- Illing PT, Vivian JP Purcell AW, et al. Human leukocyte antigen-associated drug hypersensitivity. *Curr Opin Immunol* 2013;25:81-9.
- Izzedine H, Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS* 2007; 21:409-421.
- Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18:1074-6.
- 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.
- Jamisse L, Balkus J, Hitti J, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J AIDS* 2007, 44:371-6.
- John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001; 6:9-20. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, et al. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*.2011;377:1198-209
- Kannisto K, Sutinen J, Korshennikova E, et al. Expression of adipogenic transcription factors. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator, IL-6, and CD45 in subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1753-62.
- Kelesidis T, Yang O, Kendall M, Hodis H, Currier J. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation are associated with progression of atherosclerosis in HIV infection: ACTG NWCS 332/A5078 Study. Abstract 810, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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.
- Kim PS, Woods C, Georgoff P, Crum D, Rosenberg A, Smith M, Hadigan C. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care*. 2009; 32:1591-3.

- 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. Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicity of nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:173-182.
- Koster JC, Remedi MS, Qiu H, Nichols CG, Hruz PW. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes* 2003; 52:1695-1700.
- 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.
- Labarga P, Barreiroa P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009; 23:689-696.
- Lafaurie M, Dolivo M, Porcher R, Rudant J, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipoatrophy with intradermal injections of poly(lactic acid) in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:393-8. Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, et al. Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/TDF: ACTG A5257. Abstract 85. 21st CROI 2014, Boston.
- Lang S, Mary-Krause M, Cotte L et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010; 170:1228-38.
- 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.
- 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;58:318-26. Lee FJ, Carr A. Tolerability of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7:422-8.
- 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. Lihn AS, Richelsen B, Pedersen SB, et al. Increased expression of TNF $\alpha$ , IL-6, and IL-8 in HIV-associated lipodystrophy syndrome. Implications for reduced expression and plasma levels of adiponectin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 86: E8-13.
- 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.
- Loutfy MR, Brunetta J, Kovacs C et al. Four-year follow-up of polyalkylimide gel use for the treatment of HIV- associated lipoatrophy. *HIV Clin Trials* 2011;12:323-32.
- Lucas G, Cozzi-Leprì A, Wyatt C et al. from the INSIGHT SMART Study Group. Glomerular filtration rate estimated using creatinine, cystatin C or both markers and the risk of clinical events in HIV-infected individuals. *HIV Med*. 2014 Feb;15(2):116-23.
- Madruga 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.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA B5701 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; 14:1309-16.
- 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 AIDS* 2009; 51: 29-36.
- Mallolas J. Nevirapine-associated hepatotoxicity in virologically suppressed patients—role of gender and CD4+ cell counts. *AIDS Rev* 2006; 8:238-9.
- Mallon PW, Miller J, Kovacic JC, et al. Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men—a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2006; 20: 1003-10.
- 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.
- Mallon PWG, Unemori P Sedwell R, et al. In vivo nucleoside reverse transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes independent of HIV infection. *Antivir Ther* 2004; 9:L11. 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.
- 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.
- Marcus J, Leyden W, Chao C et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS* 2014, June 17 - PDF only Martin AM, Nolan D, James I, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1\*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS* 2005, 19:97-9.
- Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-86.
- 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.
- McComsey GA, Walker UA, Budhathoki CB et al. Uridine supplementation in the treatment of HIV lipoatrophy: results of ACTG 5229. *AIDS* 2010;24:2507-15.

## 340 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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.
- Meininger G, Hadigan C, Laposata M, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. *Metabolism* 2002; 51:260-266.
- 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.
- Metha P, Nelson M, Brand A, Boag F - Avascular necrosis in HIV. *Rheumatol Int* 2013; 33:235-238.
- 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.
- Mirza RA, Turiansky GW. Enfuvirtide and cutaneous injection-site reactions. *J Drugs Dermatol*. 2012 Oct;11(10) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B et al on behalf of the ECHO study group. Rilpivirine versus efavirenz with teno-fovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised doubleblind active-controlled trial. *Lancet* 2011, 378: 238-246.
- Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2003; 36:S101-5. 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. Montes AH, Valle-Garay E, Suarez-Zarracina T et al. The MMP1 (-16071G/2G) single nucleotide polymorphism associates with the HAART-related lipodystrophic syndrome. *AIDS* 2010; 24:2499-506.
- Montes ML, Pulido F, Barros C, et al. Lipid disorders in antiretroviral-naïve patients treated with lopinavir/ritonavir-based HAART: frequency, characterization and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 800-4.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, et al. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One* 2012;7:e29977. Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K et al. Skin rash induced by ritonavir-boosted darunavir is common, but generally tolerable in an observational setting. *J Infect Chemother*. 2014 Feb 5.
- Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, et al. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *J Infect Chemother* 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]
- Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001; 6:145-60.
- 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.
- Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005, 28:53-66.
- Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010, 52:1143-55.
- Oette M, Kurowski 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.
- Omeje II, Okwundu CI. WITHDRAWN: Effectiveness and safety of first-line tenofovir + emtricitabine + efavirenz for patients with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5.
- Orkin C, Wang J, Bergin C, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B\*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20:307-14.
- Ouagari Z, Tubiana R, Mohand HA, et al. Skin rash associated with atazanavir: report of three cases. *AIDS* 2006, 20:1207-8.
- Ouyang DW, Brogly SB, Lu M, et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS* 2010; 24:109-14.
- Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS* 2009, 23:2425-2430.
- Peters PJ, Stringer J, McConnell MS, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD4 count >250 cells/pL among women in Zambia, Thailand and Kenya. *HIV Med* 2010; 11:650-60.
- Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study. Abstract 124, 17th CROI 2010, San Francisco 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.
- Pinti M, Gibellini L, Guaraldi G et al. Upregulation of nuclear-encoded mitochondrial LON protease in HAART- treated HIV-positive patients with lipodystrophy: implications for the pathogenesis of the disease. *AIDS* 2010;24:841-50.
- Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:1002-12. Rachlis A, Clotet B, Baxter J, et al. Safety, tolerability and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B od C co-infected patients in POWER1 and 3. *HIV Clin Trials* 2007; 4:213220.
- Randell PA, Jackson AG, Zhong L, Yale K, Moyle GJ. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on whole-body insulin sensitivity, lipids and adipokines in healthy volunteers. *Antivir Ther* 2010; 15:227-233 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.
- Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med* 2004; 117:282-4.
- Robison LS, Westfall AO, Saag MS, et al. Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations. *AIDS Res.* 2008; 24: 1347-1355.
- 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.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, doubleblind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012, 379:2439-48.
- 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.
- Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; 26:867-75. 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.
- Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283:E332-7.
- Shahar E, Moar C, Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hypersensitivity reaction. *AIDS* 2005; 19:451.
- Sheth SH, Larson RJ. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Infect Dis.* 2010;10:183.
- Slama L, Lanoy E, Valentin MA, et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy: a randomized doubleblind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther* 2008, 13:67-76.
- Smit M, Smit C, Cremin I, et al. Could better tolerated HIV drug regimens improve patient outcome? *AIDS* 2012; 26:1953-1959.
- 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.
- Srinivasa S, Grinspoon SK. Metabolic and body composition effects of newer antiretrovirals in HIV-infected patients. *Eur J Endocrinol.* 2014 Apr 10;170(5):R185-202.
- Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, et al. Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004; 147: E18.
- Stein JH, Wu Y, Kawabata H, Iloeje UH. Increased use of lipid-lowering therapy in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am J Cardiol* 2003, 92: 270-274.
- Stone, Robinson, Lichtenstein et al. Heart Association Task Force on Practice Guidelines Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-S45.
- 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.
- 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. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23:183-94.
- 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.
- Sutinen J, Walker UA, Sevastianova K, et al. Uridine supplementation for the treatment of antiretroviral therapy- associated lipodystrophy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2007;12:97-105.

## 342 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- 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.
- 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.
- Torriani M, Thomas BJ, Barlow RB, Librizzi J, Dolan S, Grinspoon S. Increased intramyocellular lipid accumulation in HIV-infected women with fat redistribution. *J Appl Physiol* 2006, 100: 609-14.
- 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.
- Triant VA. HIV infection and coronary heart disease: an intersection of epidemics. *J Infect Dis*. 2012 Jun;205 Suppl 3
- Tungsiripat M, Bejjani DE, Rizk N et al. Rosiglitazone improves lipoatrophy in patients receiving thymidinesparing regimens. *AIDS* 2010;24:1291-8.
- Turatti L, Sprinz E, Lazzaretti RK, et al. Short Communication: UGT1A1\*28 Variant Allele Is a Predictor of Severe Hyperbilirubinemia in HIV-Infected Patients on HAART in Southern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28:815-8.
- 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.
- Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Polylactic 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 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.
- 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.
- Venhoff N, Zilly M, Lebrecht D et al. Uridine pharmacokinetics of Mitocnol, a sugar cane extract. *AIDS* 2005; 19: 739-40.
- Vrouenraets SM, Treskes M, Regez RM, et al. Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment. *Antivir Ther* 2002; 7:239-44.
- 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.
- Wangsomboonsiri W, Mahasirimongkol S, Chantarangsu S et al. Association between HLA-B\*4001 and lipodystrophy among HIV-infected patients from Thailand who received a stavudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2010; 50:597-604.
- Weinberg ME, Roman MC, Jacob P. et al. Single-dose and cumulative pharmacokinetics of the food supplement NucleomaxX® and mechanism for enhanced bioavailability of uridine. *PLOS one* 2011 in press.
- Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. *Haemophilia* 2000; 6:487-90.
- 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.
- Wolf E, Blankenburg M, Bogner JR et al. Cost impact of prospective HLA-B\*5701-screening prior to abacavir/lamivudine fixed dose combination use in Germany. *Eur J Med Res* 2010;15:145-51.
- Worm SW, Kamara DA, Reiss P et al. Elevated triglycerides and risk of myocardial infarction in HIV-positive persons. *AIDS* 2011;25:1497-504.
- Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of antiHIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010;201:318-30.
- 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. Young J, Schäfer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*. 2012; 26:567-75.
- Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, et al. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 2006;7:156-62



## 8. Резистентность и тропизм

EVA WOLF UND PATRICK BRAUN

Вирусологической целью антиретровирусной терапии является снижение вирусной нагрузки ниже порога количественного определения, составляющего 50 копий/мл (DAIG 2012). Скачки вирусной нагрузки на фоне супрессивной АРТ могут быть временными колебаниями, не имеющими биологического или статистического значения (см. раздел 6.11. «Мониторинг АРТ»). Тем не менее, повторно определяемая вирусная нагрузка при активной вирусной репликации свидетельствует о риске развития резистентности (Delaguerre 2009). Согласно данным ретроспективного когортного исследования, риск вирусологической неудачи повышен при вирусной нагрузке от 100 до 300 копий/мл (Garcia-Gasco 2008). Максимальная доля резистентных вирусов обнаруживается при вирусной нагрузке от 1000 до нескольких десятков тысяч копий/мл (Prosperi 2011).

Быстрое появление резистентных вариантов вируса обусловлено быстрым метаболизмом ВИЧ – у пациентов, не получающих лечения, ежедневно образуются около 10 миллиардов новых вирусных частиц (Perelson 1996) – и высокой частотой ошибок при обратной транскрипции вирусного генома. Несмотря на то, что высокая частота мутаций обеспечивает образование новых вирусных вариантов («псевдовиды») даже без АРТ, клинически значимая селекция мутаций резистентности происходит только на фоне приема АРП. Если вирус однократно приобрел одну или несколько мутаций резистентности, то он, ввиду сниженной чувствительности к АРТ, будет иметь селекционное превосходство над вирусом дикого типа (Drake 1993). Резистентные вирусные варианты представляют собой существенную причину вирусологической неудачи на фоне АРТ. Сегодня, благодаря большому количеству новых препаратов, часто удается составить эффективную комбинацию, даже несмотря на длительное предшествующее лечение, для этого необходимо учитывать профиль лекарственной резистентности. В данной главе, наряду с общей информацией, описаны методы оценки резистентности и тропизма, а также клинически значимые мутации резистентности с их интерпретацией. Большинство данных было получено при наблюдении за пациентами, являющимися носителями вирусного подтипа В, который преобладает в Северной Америке, Центральной Европе и Австралии, тем не менее, во всем мире его частота составляет лишь 10% (Buonaguro 2007). В последние годы также возрастает количество исследований по изучению не-В-подтипов, отдельные из которых имеют особые пути и типы развития резистентности (Snoeck 2006, Siu 2014).

### Методы оценки резистентности

Существуют анализы на генотипическую и фенотипическую резистентность (Wilson 2003). При оценке генотипической резистентности следует проводить различия между традиционным генотипированием (популяционное секвенирование) и ультрачувствительными методами секвенирования.

К зарегистрированным FDA и используемым в лабораториях **тест-системам для традиционного генотипирования** относятся

- ВИЧ-1 TrueGene™ (Siemens Healthcare Diagnostics)
- ViroSeq™ (Abbott Molecular/Aplera Corp. of Applied Biosystems and Celera).

Традиционное генотипирование, как правило, выявляет только вирусные штаммы, имеющие долю в общей вирусной популяции не менее 20 %.

Для научного анализа минорных вирусных популяций иногда используются также дорогостоящие **ультрачувствительные молекулярно-биологические методы** (аллель-специфическая ПЦР-реалтайм, полногеномное секвенирование) с порогом определения 0,1-5 %. Клиническое значение минорных штаммов, выявленных данными методами, не является однозначным, в частности, оно усиленно обсуждается в рамках проблем применения ННИОТ (Li 2011). Высокочувствительные системы секвенирования, такие как

GS FLX (Roche/454 Life Sciences), HiScanSQ (Illumina) и SOLiD (Life Technologies), чаще всего применяются только в рамках научных проектов. С появлением таких аппаратов, как GS Junior (Roche/454 Life Sciences), Ion Torrent PGM (Life Technologies) или MiSeq (Illumina), которые могут более выгодно использоваться для обработки небольших серий образцов, эти технологии нового поколения также стали представлять интерес для рутинной диагностической практики. Тем не менее, до начала их повсеместного использования необходимо провести их оценку и интерпретацию результатов, в том числе уточнить клиническое значение минорных вариантов и возможность интеграции этих методов в рутинную клиническую практику. Следует отметить, что большинство подобных аппаратов и наборов реагентов еще не сертифицированы.

**Анализ на фенотипическую резистентность** в Германии проводится редко ввиду существенных временных затрат и высокой стоимости. Если общая стоимость анализа на генотипическую резистентность, в зависимости от лаборатории и используемого метода, составляет 260-400 евро, цена фенотипического исследования как минимум вдвое выше.

Коммерчески доступны следующие **тест-системы для анализа на фенотипическую резистентность**:

- PhenoSense™ (Monogram Biosciences)
- PhenoТесТ™ (InPheno)
- Phenoscript™ (VIRalliance)

Для проведения анализа на резистентность требуется определенное минимальное количество вируса. В зависимости от лаборатории и используемого метода, оно составляет от 100 до 1000 копий/мл, при низкой виремии выполнение анализа на резистентность часто не представляется возможным.

## Общая информация о фенотипировании

При выполнении анализа на фенотипическую резистентность проводится прямая количественная оценка чувствительности вируса к лекарственным препаратам. Измеряется способность вирусных изолятов к репликации в клеточной культуре под селекционным действием отдельных АРП (в высоких концентрациях), по сравнению с вирусом дикого типа. Концентрация препарата, необходимая для ингибирования репликации вирусного изолята в клеточной культуре на 50 %, носит название IC<sub>50</sub> (50 %-ная ингибирующая концентрация). Чувствительность оценивается по коэффициенту соотношения измеренной IC<sub>50</sub> для опытного вируса и IC<sub>50</sub> для эталонного вируса дикого типа. При интерпретации этот коэффициент – также называемый фактором резистентности (ФР) или «кратностью изменения» – сравнивается с так называемым пороговым значением. В идеале он показывает, до какого значения может повышаться фактор резистентности ВИЧ-изолятов в сравнении с вирусом дикого типа без клинически значимой потери активности.

Таблица 1: Преимущества и недостатки анализа на фенотипическую резистентность

Анализ на фенотипическую резистентность	
Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Непосредственно измеряемый результат</li> <li>• Валидный результат даже при наличии неизвестных мутаций резистентности (к примеру, к новым препаратам)</li> <li>• Валидный результат даже при комплексных типах мутаций, к примеру, при эффектах повторной сенсibilизации</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение минорных вариантов с долей не менее 20%</li> <li>• Порог клинического действия есть не у всех препаратов</li> <li>• Высокая стоимость (в Германии не покрывается медицинской страховкой)</li> <li>• Требуется много времени (несколько недель)</li> <li>• Невозможно получение данных о подтипе ВИЧ-1</li> <li>• При интерпретации фенотипа не учитываются комбинации препаратов и их взаимодействие</li> <li>• Нельзя выявить промежуточные этапы формирования резистентности</li> </ul>

## Технические, биологические и клинические пороговые значения

Различают три типа пороговых значений.

*Техническое* пороговое значение – это степень допустимых колебаний показателей, измеряемых данным прибором.

*Биологическое* пороговое значение – это степень естественных колебаний чувствительности вирусного изолята дикого типа.

*Клиническое* пороговое значение показывает, повышение  $IC_{50}$  до какого уровня (во сколько раз) еще следует считать неограниченной активностью препарата. Данный показатель является клинически значимым. Полная резистентность к лекарственному препарату часто развивается не внезапно, а постепенно, при постепенном изменении обмена аминокислоты (особенно характерно для резистентности к усиленным ИП). В большинстве случаев указываются верхнее и нижнее клинические пороговые значения. При достижении нижнего порогового значения вирусологический ответ уже несколько снижен, при достижении верхнего порогового значения вирусологического ответа уже не следует ожидать. Для новых препаратов данные о клинических пороговых значениях часто отсутствуют, в этих случаях следует ориентироваться на биологические пороговые значения.

При анализе на фенотипическую резистентность нельзя выявить мутации, которые сами по себе не обуславливают наличие резистентности, но указывают на передачу резистентного штамма, развитие резистентности в настоящий момент или регрессию резистентности.

## Общая информация о генотипировании

Наследственный материал ВИЧ, как правило, состоит из двух нитей РНК (рибонуклеиновая кислота), которые содержат генетическую информацию о вирусе. В нуклеотидной последовательности генома ВИЧ группы, состоящие из трех нуклеотидов, также называемые кодонами, кодируют определенные аминокислоты, образующие белковую последовательность. Для обозначения мутаций резистентности используется число, соответствующее номеру кодона в пределах гена, и две буквы. Буква перед числом обозначает аминокислоту, которая кодирует этот кодон в вирусе дикого типа. Буква после числа обозначает аминокислоту, кодируемую мутантным кодоном. Мутация, заключающаяся в изменении нуклеотидной последовательности в кодоне, может привести к образованию другой аминокислоты, что влияет на функцию белка и может привести к потере эффекта соответствующих антиретровирусных препаратов. К примеру, мутация M184V происходит в 184 кодоне гена *ОТ* и приводит к замене метионина (М) на валин (V) в ферменте *ОТ*. Эта мутация определяет резистентность вируса к ЗТС и ФТС.

Есть так называемые «скрытые мутации», которые не приводят к замене аминокислоты. Клиническое значение имеют только те мутации, которые приводят к замене аминокислоты и изменению структуры белка. К примеру, эти изменения могут способствовать формированию резистентности. Тем не менее, существуют также «летальные» мутации, которые приводят к формированию дефектной структуры белка и прерыванию цикла развития вируса.

Генотипический метод позволяет анализировать мутации, ассоциированные с резистентностью. Мутации выявляются методом прямого секвенирования амплифицированного генома ВИЧ или методом гибридизации олигонуклеотидов дикого типа и мутантных вариантов. Большое значение для принятия решения о терапии имеет секвенирование гена ВИЧ *pol*, который кодирует синтез таких вирусных ферментов, как протеаза, обратная транскриптаза и интеграза, а также секвенирование гена *env*, который кодирует синтез оболочечных белков gp41 и gp120. Результаты исследований свидетельствуют о значимости в отношении резистентности других генных локусов, таких как ген РНКазы Н и *gag*. В данном разделе они не описаны, поскольку их анализ проводился, в основном, в рамках научных проектов и не применялся в рутинной клинической практике.

## 346 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Основой для интерпретации генотипической резистентности является корреляция между генотипом, фенотипом и клиническим ответом на лечение. Соответствующие данные получены из исследований селекции *in vitro*, клинических исследований, клинических наблюдений и многочисленных двойных измерений, в которых изучалось влияние мутаций на формирование фенотипической резистентности.

Таблица 2: Преимущества и недостатки традиционного анализа на генотипическую резистентность (популяционное секвенирование).

Анализ на генотипическую резистентность	
<b>Преимущества</b>	<b>Недостатки</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Быстрота выполнения (несколько дней)</li><li>• Широко применяется (не требуется лаборатория уровня S3)</li><li>• Можно составить список всех изменений в нуклеотидной последовательности</li><li>• Выявление аминокислот, которые указывают на наличие или регрессию резистентности</li><li>• Определение подтипа ВИЧ-1</li><li>• Покрывается страховкой</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Непрямой метод измерения</li><li>• Определение минорных вариантов, доля которых составляет не менее 20%</li><li>• Комплексные типы мутаций часто тяжело интерпретировать</li><li>• Неизвестные мутации при интерпретации не учитываются</li><li>• Система интерпретации результатов должна непрерывно обновляться</li></ul>

## Правила, на которых базируется система интерпретации результатов

Система интерпретации результатов генотипирования часто базируется на правилах, выведенных экспертами на основании литературных данных, и подвергается переработке 1-2 раза в год. В Германии для интерпретации мутаций резистентности применяется первичный алгоритм, разработанный НКО HIV-Grade (Obermeier 2012). Стэнфордская база данных по лекарственной резистентности ВИЧ (HIVdb) содержит, наряду с данным алгоритмом, обширное количество данных с разъяснением и статистической оценкой мутаций, ассоциированных с резистентностью. Информация о важнейших системах интерпретации данных представлена в Таблице 3. Коммерческие производители тест-систем для выявления резистентности в ходе их разработки чаще всего использовали эти указания по интерпретации данных.

Таблица 3: Обзор системы интерпретации данных по резистентности

Система интерпретации (последнее обновление)	Интерпретация	Свободный доступ	Интернет-сайт: <a href="http://">http://</a>
HIV-GRADE (12/2013), Германия	На основании производственных правил	Да	<a href="http://www.hiv-grade.de">www.hiv-grade.de</a>
Rega версия 9.1.0 (ВИЧ-1), версия 8.0.2 (ВИЧ-2), (10/2013), Бельгия	На основании производственных правил	Да	<a href="http://regaweb.med.kuleuven.be/software/regalgorithm/">regaweb.med.kuleuven.be/software/regalgorithm/</a>
HIVdb версия 7,0 (02/2014), США	На основании производственных правил	Да	<a href="http://hivdb.stanford.edu">hivdb.stanford.edu</a>
ANRS (ВИЧ 1 и 2), версия 23 (09/2013), Франция	На основании производственных правил	Да	<a href="http://hivfrenchresistance.org">hivfrenchresistance.org</a>
EuResist	На основании клинических данных	Да	<a href="http://engine.euresist.org/data/analysis/">engine.euresist.org/data/analysis/</a>
EuResist Network GEIE	На основании клинических данных	Нет	<a href="http://monogrambio.com/">http://monogrambio.com/</a>
MGRM GeneSure® MG (Monogram Bioscience)	На основании производственных правил и клинических данных	Нет	<a href="http://200HIVProducts.aspx">200HIVProducts.aspx</a>
geno2pheno, Германия	На основании клинических данных (предполагаемый фенотип)	Да	<a href="http://genafor.org">genafor.org</a> или <a href="http://geno2pheno.org">geno2pheno.org</a>

## **Система интерпретации, основанная на клинических данных, и предполагаемый фенотип**

В отличие от разработанных экспертными группами тест-систем, интерпретация результатов которых базируется на научных принципах, существуют механизированные системы, такие как geno2pheno (Beerenwinkel 2003) или vircoType™ ВИЧ-1 (больше не применяется с конца 2013 года), в которых интерпретация результатов основана на методе опорных векторов или регрессионной модели – целью данных методик является прогнозирование вирусологического ответа на лечение и фенотипа на основании генетической информации. При этом «предполагаемый фенотип» соотносится с индивидуальным типом генотипической резистентности без дополнительного фенотипического исследования. Основу для этого составляют базы данных, содержащие парные результаты генотипического и фенотипического исследования.

## **Методы оценки тропизма**

Чтобы проникнуть в клетку-мишень, помимо CD4-рецепторов, ВИЧ нуждается в так называемых корецепторах. Двумя важнейшими из них являются хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR4. В зависимости от типа требуемого корецептора («тропизм») вирусы делятся на CCR5-тропные (R5-тропные) и CXCR4-тропные (X4-тропные). Вирусные штаммы, нуждающиеся в обоих корецепторах, носят название «вирусы с двойным тропизмом». Поскольку анализ на тропизм не позволяет отличить эти вирусы от смеси R5-тропных и X4-тропных вирусов, эта группа вирусных штаммов рассматривается как «смешанная» (D/M-тропная).

Как и анализ на резистентность, анализ на тропизм может проводиться генотипическим или фенотипическим методом (Braun 2007). В европейских руководствах указаны обе возможности (Vandekerckhove 2011). Преимущества и недостатки обоих методов представлены в Таблице 4.

### **Фенотипический метод анализа на тропизм**

Трофайл® компании Monogram является наиболее известным методом фенотипического анализа на тропизм ввиду его применения в регистрационных исследованиях по маравироку. Тест-система Трофайл® ES (Трофайл® с усиленной чувствительностью) позволяет выявлять минорные вирусные популяции с чувствительностью 1 %. Иногда данный тест также позволяет обнаруживать провирусную ДНК при низкой вирусной нагрузке <1000 копий РНК ВИЧ/мл. Другим коммерчески доступным фенотипическим методом анализа является Феноскрипт® ENV (EuroFins/VIRalliance). Соответствие между обоими методами анализа в клинических исследованиях составляло около 85 % (Skrabal 2007). В настоящее время продолжается разработка новых тест-систем для фенотипического анализа (они еще не представлены на рынке) (Mulinge 2013).

### **Генотипический метод анализа на тропизм**

При генотипическом анализе на тропизм, в отличие от фенотипического, интерес представляет только секвенирование V3-локуса гена gp120. Данный участок гена определяет вирусный тропизм, даже при наличии нуклеотидных замен в других локусах гена gp120, таких как V1/V2 и C4, или гена gp41. Предпочтительным методом при вирусной нагрузке от 50 до 200 копий РНК ВИЧ/мл является популяционное секвенирование V3-петли провирусной ДНК. На основании проанализированной нуклеотидной последовательности можно прогнозировать тропизм вируса, для этого используются биоинформационные методы, такие как иерархическое правило, метод опорных векторов (SVM) или «дерево решений» (Garrido 2008). Информация о наиболее часто применяемых методах анализа на тропизм, таких как geno2pheno[корецептор] и WebPSSM, находится в свободном доступе на следующих сайтах:

- geno2pheno[корцептор]: <http://coreceptor.bioinf.mpi-sb.mpg.de/cgi-bin/coreceptor.pl>
- WebPSSM: <http://indra.mullins.microbiol.washington.edu/webpssm/>

Интерпретация на основании результатов корцепторного анализа geno2pheno широко распространена, полученные результаты имеют достаточную степень соответствия результатам анализа, проведенного с использованием тест-системы Трофайл® ES, и имеют основное диагностическое значение в Европе (Prosperi 2010, Sierra 2011, Kagan 2014). В отличие от фенотипической оценки, генотипический анализ не позволяет провести различия между X4-тропными штаммами и штаммами, имеющими двойной/смешанный тропизм, поэтому результат анализа geno2pheno может характеризоваться определенной частотой ложноположительного результата (ЛПР) в отношении прогностической вероятности выявления X4-тропных штаммов. ЛПР, равная 0,1 %, с большой долей вероятности означает наличие X4-тропизма, в то время как ЛПР, равная 90 %, в большей степени свидетельствует об R5-тропизме, поскольку вероятность ложного выявления X4 составляет 90 %.

В настоящее время составители немецких клинических рекомендаций придерживаются пороговых значений, указанных ниже: при ЛПР менее 5 % данный вирусный штамм следует отнести к X4-тропным, при ЛПР более 15 % – к R5-тропным (Walter 2012). Эти пороговые значения относятся также к анализу на содержание провирусной ДНК. При значении ЛПР от 5 % до 15 % возможность назначения маравирока может рассматриваться в зависимости от активности одновременно принимаемых препаратов. В европейских руководствах в качестве порога для различения R5- и X4-тропных вирусов рекомендуется использовать значение ЛПР, равное 10 %, причем анализ должен проводиться трехкратно, что требует больших материальных затрат (Symons 2012). При ЛПР более 20 % процедура анализа может быть упрощена (Vandekerckhove 2011). Последнее значение также указано в европейских руководствах в качестве порогового уровня для анализа на содержание провирусной ДНК.

### **Ультратчувствительное секвенирование**

Чтобы изучить клиническое значение минорных X4-тропных вирусов, в исследованиях по генотипированию также применяются ультратчувствительные методы, такие как ультраглубокое секвенирование (УГС). В отличие от популяционного секвенирования (ПС), которое позволяет выявить X4-тропные вирусы в том случае, если их доля составляет не менее 20 %, метод УГС позволяет выявить их даже в количестве менее 1 %. В одном из исследований по применению комбинации маравирик+атазанавир/г у АРТ-наивных пациентов для анализа на тропизм применялась тест-система Трофайл® ES. Пробы подвергались повторному ретроспективному анализу с использованием методов ПС (интерпретация geno2pheno, частота ЛПР 5,75 %) и УГС (частота ЛПР 3,5%; пороговое значение для отсутствия R5-тропизма – 2%) (Portsmouth 2013). На основании 199 парных результатов было установлено, что доля соответствия результатам, полученным с помощью тест-системы Трофайл® ES, составила 91,7 % для метода ПС и 89,6 % для метода УГС. Пробы, которые тест-системой Трофайл® ES были классифицированы как не-R5-тропные, а методом ПС – как R5-тропные, составляли в среднем лишь 2,1 % всех не-R5-тропных вирусов (медиана 0,1%).

### **Сравнение генотипических и фенотипических методов анализа на тропизм**

Преимущество генотипического метода, как и в случае выполнения анализа на резистентность, заключается в широкой доступности и быстром получении результата. В ходе анализа было установлено, что результат популяционного секвенирования, как и результат фенотипического анализа на тропизм, коррелировал с вирусологическим ответом на лечение, в связи с чем оба метода выявления вирусов подтипа В были признаны равнозначными (Braun 2009, Poveda 2012, McGovern 2012). В отношении вирусных штаммов, не относящихся к подтипу В, было описана выраженная дискордантность результатов, особенно характерная для CRF01\_AE, CRF02\_AG, А и F. Результаты, полученные с

использованием методов Geno2Pheno и WebPSSM, по-видимому, характеризуются завышенными значениями показателей потребности в CXCR4 (Delgado 2011, Mulinge 2013). Дополнительное преимущество генотипирования заключается в том, что выполнение анализа возможно даже при низкой или неопределяемой вирусной нагрузке ввиду наличия провирусной ДНК. Это может иметь значение при рассмотрении вопроса о переключении терапии вследствие побочных эффектов. При этом X4-тропные вирусы имеют тенденцию находиться в плазме крови скорее в виде клеточно-ассоциированной провирусной ДНК, чем в виде РНК (Verhofstede 2009). Существует достаточно выраженная корреляция между результатом анализа, выполненного с помощью тест-системы Трофайл®, и генотипически предполагаемым тропизмом, установленным на основании результата анализа провирусной ДНК (Poveda 2012). Представленная на рынке тест-система Трофайл® ES, позволяющая выполнять анализ как РНК, так и провирусной ДНК, в Германии применяется в качестве подтверждающего метода при любых сомнительных результатах.

Таблица 4: Преимущества и недостатки генотипического (ГТТ) и фенотипического (РТТ) методов анализа на тропизм (сравнительная характеристика), в качестве примеров использованы методы использования тест-систем geno2pheno и Трофайл® ES.

<b>РТТ: ТРОФАЙЛ® ES</b> <b>Фенотипический анализ посредством полного анализа gp160;</b> <b>Результат определяется в культуре клеток</b>	<b>ГТТ плюс geno2pheno-интерпретация</b> <b>Генотипический анализ на основании V3-последовательности (база данных);</b> <b>Результат рассчитывается/прогнозируется</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Валидация на основании клинических данных</li> <li>+ Позволяет провести различия между R5-тропными, X4-тропными вирусами и вирусами со смешанным тропизмом</li> <li>- Монополия (США)</li> <li>- Дорогостоящий метод в коммерческой практике</li> <li>- Сроки получения результата: 3-4 недели</li> <li>- Для выполнения анализа по РНК вирусная нагрузка должна составлять <math>\geq 500-1000</math> копий/мл</li> <li>+ при неопределяемой вирусной нагрузке возможно выполнение анализа путем изучения провирусной ДНК</li> <li>- Порог чувствительности: <math>&lt; 1 \%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Валидация на основании клинических данных</li> <li>+ Результат на основании заключения о содержании X4-тропных вирусов</li> <li>+ Метод широко распространен</li> <li>+ свободно применяется / экономически выгоден</li> <li>+ Сроки получения результата: около 5 рабочих дней</li> <li>+ Для выполнения анализа по РНК вирусная нагрузка должна составлять 100-1000 копий/мл</li> <li>+ при низкой/неопределяемой вирусной нагрузке возможно выполнение анализа путем изучения провирусной ДНК</li> <li>- Порог чувствительности: около 20 %</li> </ul>

## Механизмы развития резистентности

НИОТ принимаются в форме пролекарств и приобретают активность только в трифосфатной форме. Для нуклеотидных аналогов обязательны два этапа фосфорилирования, для нуклеозидных аналогов – три этапа. Фосфорилированные формы НИОТ вступают в конкуренцию с естественными дНТФ (дезоксинуклеотидтрифосфат), которые участвуют в образовании провирусной ДНК. Так ингибируется дальнейший синтез цепи, осуществляемый под действием обратной транскриптазы (ОТ), что приводит к блокированию процесса элонгации провирусной ДНК и разрыву цепи. Различают два биохимических механизма развития вирусной резистентности (De Mendoza 2002):

*Стерическое ингибирование* обусловлено мутациями, которые делают возможным распознавание ферментом ОТ структурных различий между НИОТ и дНТФ. При этом вместо НИОТ в структуру ДНК включаются дНТФ, к таким мутациям относятся, к примеру, M184V, Q151M, L74V und K65R (Naeger 2001, Clavel 2004).

При АТФ- (аденозинтрифосфат) или пирофосфат-опосредованном *фосфорилировании* уже встроившиеся в ДНК НИОТ снова высвобождаются из цепи. Это происходит в случае наличия мутаций резистентности к тимидиновым аналогам, таких как M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y и K219Q (Meyer 2000). Они вызывают перекрестную резистентность к

## 350 Антиретровирусная терапия (АРТ)

различным препаратам класса НИОТ, которая, тем не менее, характеризуется различной степенью выраженности. Мутация K65R противодействует эксцизии из цепи ДНК уже встроившихся НИОТ. При наличии мутации K65R одновременно существует два механизма: с одной стороны, снижается интенсивность включения НИОТ в ДНК, с другой стороны, ингибируется эксцизия НИОТ из ДНК – это вызывает снижение чувствительности к большинству НИОТ, кроме AZT, чувствительность к которому, напротив, повышается (White 2005), что лежит в основе феномена восстановления чувствительности.

**ННИОТ** также ингибируют ОТ, однако по химическому строению они отличаются от НИОТ. Будучи небольшими молекулами, они присоединяются к гидрофобному участку вблизи каталитического центра ОТ. Мутации участка связывания ОТ с ННИОТ уменьшают аффинность ингибиторов и приводят к потере эффективности. В то время как для развития полной резистентности к ННИОТ первого поколения часто достаточно одной мутации, путь формирования мутаций к ННИОТ второго поколения является более сложным (Vingerhoets 2010, Molina 2008).

**ИП** предотвращают расщепление вирусных белков-предшественников gag-pol под действием фермента ВИЧ-протеазы. Вследствие этого образуются вирусные частицы, не обладающие инфекционными свойствами. Резистентность к ИП, как правило, развивается медленно, поскольку для этого необходимо накопление нескольких мутаций. Различают основные и сопутствующие мутации, тем не менее, оценка профиля резистентности позволяет лишь приблизительно классифицировать имеющиеся мутации.

*Основные мутации* вызывают фенотипическую резистентность. К ним относятся как мутации, впервые возникшие в ходе селекции под действием лекарственного препарата, так и мутации (часто их также называют первичными мутациями), которые происходят в активном центре ВИЧ-протеазы и снижают способность ИП к связыванию с данным ферментом. Иногда эти мутации приводят к потере активности протеазы.

*Сопутствующие мутации* («минорные мутации», их также называют вторичными мутациями) локализуются вне активного центра и, как правило, возникают после основных мутаций. Иногда они могут компенсировать потерю вирусной приспособляемости под действием основных мутаций (Nijhuis 1999, Johnson 2013). Мутации в положениях 20, 36, 63 и 77 являются полиморфными и часто происходят без селекции, что частично соответствует аминокислотам вирусов не-B-подтипа. Их вклад в развитие резистентности является незначительным и зависит от наличия других мутаций.

Таблица 5: Мутации резистентности к ИП (основные и сопутствующие)

### Основные мутации

D30N, V32I, M46I, I47VA, G48VMALSTO, I50VL, I54VAMLT, L76V, V82ACFLMST, I84VAC, N88S, L90M

### Сопутствующие мутации (по выбору)

L10F, V11I, L23I, L24I, L33FI, K43T, M46V, F53L, O58E, G73CATS, T74P, N83D, N88DGT, L89V

(последнее обновление в июне 2012, База данных о лекарственной резистентности ВИЧ, Программа секвенирования, версия 6.2.0; [http://hivdb.stanford.edu/pages/documentPage/PI\\_mutationClassification.html](http://hivdb.stanford.edu/pages/documentPage/PI_mutationClassification.html))

**Ингибиторы проникновения** препятствуют проникновению вируса в клетку-мишень. Для этого ВИЧ своим поверхностным белком gp120 связывается с рецептором CD4, что приводит к конформационным изменениям gp120 и связыванию V3-петли gp120 с хемокиновым рецептором клетки-мишени посредством корецепторов CCR5 и CXCR4. При взаимодействии обоих гепта-повторяющихся локусов HR1 и HR2 с трансмембранным вирусным белком gp41 происходит изменение конформации gp41, которое, наконец, делает возможным встраивание gp41 в клеточную мембрану. **Антагонисты CCR5** связываются с CCR5-корцепторами, предотвращая взаимодействие с gp120 и, соответственно, вход в клетку.

**Ингибиторы слияния** предотвращают слияние вируса с клеточной мембраной. T-20 – это синтетический пептид, который соответствует С-терминальному HR2-домену gp41 и



обеспечивает конкурентное взаимодействие HR2 с HR1. Это предотвращает необходимые конформационные изменения gp41 и слияние с клеткой. Замена даже одной аминокислоты в HR1 может значительно снижать активность T-20.

**Ингибиторы интегразы (ИИ)** предотвращают интеграцию вирусного наследственного материала (провирусная ДНК) после транскрипции в наследственный материал клетки-хозяина. Сначала вирусная интеграза в цитоплазме связывается с 3'-концом провирусной ДНК и образует преинтеграционный комплекс. Затем интеграза вырезает динуклеотид с обоих концов вирусной ДНК, вследствие чего образуются новые 3'-гидроксильные группы (3'-процессинг). После переноса вирусной цепи ДНК в ядро клетки интеграза связывает ее концевой участок с ДНК клетки-хозяина. Ингибиторы интегразы предотвращают перенос нити вирусной ДНК в ядро клетки (поэтому их еще называют «ингибиторы переноса цепи интегразой», INSTI). Они связываются с интегразой и проникают вместе с преинтеграционным комплексом в ядро клетки. В данном случае молекула интегразы больше не может катализировать интеграцию провирусной ДНК в клеточную ДНК. Резистентность формируется путем селекции определенных (ключевых) мутаций в гене интегразы. Тем не менее, при этом может нарушаться как перенос цепи, так и 3'-процессинг. Уже описаны различные варианты профилей резистентности. Накопление дополнительных мутаций приводит к дальнейшему снижению чувствительности (Jegede 2008).

## Передача резистентных штаммов ВИЧ

Распространенность мутаций резистентности, уже имеющих на момент начала лечения, характеризуется значительными региональными различиями. Старые научные данные по частоте и распространенности мутаций следует интерпретировать с осторожностью, поскольку не все случаи полиморфизма ассоциированы с резистентностью. В 2007 году международная исследовательская группа определила список мутаций первичной резистентности. После его унификации в 2009 году был, наконец, составлен современный перечень мутаций, который позволяет проводить сравнение международных данных по первичной резистентности (Bennett 2009).

В ходе обзора результатов 215 исследований, проведенных к 2009 году, в которых приняли участие в общей сложности 43170 пациентов со всего мира, заразившихся резистентными штаммами вируса, были получены следующие данные о распространенности: Северная Америка (12,9 %), Европа (10,9 %), Латинская Америка (6,3 %), Африка (4,7 %) и Азия (4,2 %), значительный подъем наблюдался в Азии и Африке. Причем в Северной Америке, Европе и Латинской Америке наблюдалось изменение классового характера резистентности: частота резистентности к НИОТ с течением времени значительно снижалась, частота резистентности к ННИОТ, напротив, повышалась (Frentz 2012).

Таблица 6: Распространенность первичной резистентности (%) у пациентов, не получавших лечения (выборка).

Ссылка	Страна/регион Исследование	Временной период	Популяция	N	Распространен- ность
Kücherer 2013	Германия (пациенты с сероконверсией)	1996-2012	Пациенты с сероконверсией	2060	12,1 %
Hofstra 2013	Европа (SPREAD)	2008-2010	Впервые выявленные	2398	9,2 %
Monge 2014	Испания (когорта CoRIS)	2007-2011	Наивные пациенты	2781	7,9%
Jensen 2013	Германия (RESINA,NRW)	2001-2012	Пациенты с хронической инфекцией	2855	10,4%

Таблица 6: Распространенность первичной резистентности (%) у пациентов, не получавших лечения (выборка) (продолжение)

Ссылка	Страна/регион Исследование	Временной период	Популяция	N	Распространен- ность
Margot 2014	4 исследования III фазы в США/ Западной Европе	2000/3 в сравнении с 2013	Наивные пациенты	2516	НИОТ: оба < 3% ННИОТ: 1,9 % и 7,8% ИИ: оба <0,1%
Saduvala 2014	США (11 районов)	2008-2011	Впервые выявленные	16894	16,7%

В немецком исследовании на пациентах с сероконверсией, проведенном в Институте Роберта Коха, доля первично резистентных вирусов с 1996 по 2012 год оставалась относительно стабильной и составила в общей сложности 12,1 % (95 % ДИ 10,7-13,6) (Рис.1). Снижения с течением времени не наблюдалось ( $p=0,118$ ). Чаще всего регистрировалась резистентность к НИОТ (6,1 %), тем не менее, с тенденцией к снижению. Резистентность к ННИОТ регистрировалась в 2,4 % случаев, причем наблюдаемое до 2007 года повышение частоты в дальнейшем не отмечалось. Вирусы, имеющие мутации резистентности к ИП, обнаруживались в 2,1 % случаев, двух- и трехклассовая резистентность встречалась редко: 1,2 % и 0,3 % случаев соответственно. Наиболее частыми мутациями резистентности к НИОТ были мутации типа TAM, также часто встречалась мутация резистентности к ННИОТ типа K103N/S и мутации резистентности к ИП типа M46L и L90M (Kuecherer 2013). У пациентов с хронической инфекцией, включенных в когорту RESINA, доля первичной резистентности с 2001 по 2012 год составляла около 10,4 %. Распространенность резистентности к НИОТ, ИП и ННИОТ составляла 6,5 %, 3,3% и 2,9 %. В последние годы возросла частота резистентности к ННИОТ (Jensen 2013). Данные о распространенности вирусной резистентности по всей Европе были получены в ходе программы SPREAD (Стратегия контроля распространенности лекарственной резистентности ВИЧ), проводимой с 2008 по 2010 год. У 9,2 % пациентов с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией была выявлена как минимум одна мутация резистентности. Доля резистентности к НИОТ, ННИОТ и ИП составила 5,1 %, 3,7 % и 2,3 % соответственно. Менее чем в 1 % случаев наблюдалась резистентность к двум классам препаратов (Hofstra 2013). В США с 2008 по 2014 год мутации резистентности были выявлены у 16,7 % всех пациентов с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции (Saduvala 2014).

Ультрасенситивные методы, такие как аллель-специфическая ПЦР-реалтайм (АС-ПЦР) или ультраглубокое секвенирование, чаще всего позволяют выявить большее количество мутаций резистентности, чем традиционные методы секвенирования. В одном из исследований, проведенных в Атланте, у 34 из 205 пациентов (17 %), имеющих по результатам традиционного секвенирования вирус дикого типа, были выявлены минорные мутации резистентности (Johnson 2008). В одном из английских исследований в ходе стандартного анализа 165 анонимных проб, полученных в 2003-2006 гг., частота встречаемости мутаций резистентности K103N, Y181C и M184V составила 13 %, при использовании более чувствительного метода – 19 %. В частности, при использовании более чувствительного метода доля изолятов M184V увеличилась с 0,6 % до 8 % (Buckton 2011).

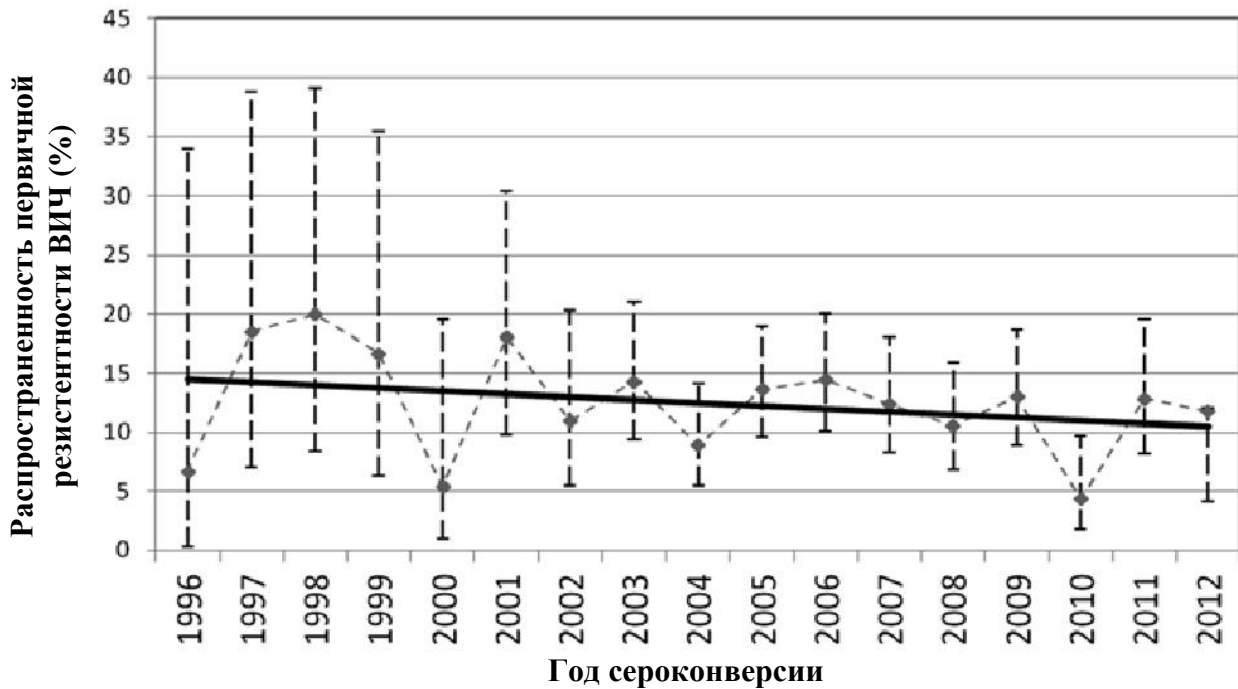


Рисунок 1: Передача резистентных штаммов ВИЧ у пациентов с впервые выявленной сероконверсией в немецком исследовании: значительного снижения не наблюдалось ( $p=0,12$ ), распространенность превышает 10 % (Kuecherer 2013).

Первичная резистентность вирусного штамма, переданного в момент заражения, может длительно персистировать (Paо 2004). В немецкой когорте пациентов с сероконверсией длительность персистенции первичных мутаций, ассоциированных с резистентностью, составила в среднем от 5,1 до 8,2 года. Мутации, вызывающие потерю вирусной приспособляемости и репликационной способности, такие как M184V, чаще всего первыми заменяются вариантами, характерными для вируса дикого типа. В то же время другие мутации, к примеру, K103N, продолжают сохраняться в течение длительного времени (Kücherer 2013). В начале 2005 года стал сенсацией случай быстрого клинического прогрессирования заболевания у пациента, проходившего лечение в Нью-Йорке. Он заразился мультирезистентным вирусом, репликационная способность которого, тем не менее, была сравнима с вирусом дикого типа. Варианты лечения были сильно ограничены. Этот случай показал возможные клинические последствия первичной резистентности (Markowitz 2005). В 2010 году были получены первые сообщения о передаче вируса, резистентного к ингибиторам интегразы и имеющего дополнительные мутации резистентности к НИОТ, ННИОТ и ИП. В связи с этим у наивных пациентов, являющихся носителями мультирезистентного вируса, рекомендуется дополнительно проводить секвенирование гена интегразы (Young 2010).

## Исследования по клиническому значению анализов на резистентность и клинические рекомендации

Клиническое значение анализов на генотипическую резистентность оценивалось до момента переключения терапии в проспективных исследованиях VIRADAPT, CPCRA 046 или Navana (Durant 1999, Baxter 2000, Tural 2002). Это также относится к анализам на фенотипическую резистентность (Studie VIRA 3001, Cohen 2002). По этическим причинам в настоящее время исследования по оценке пользы выполнения анализа на резистентность больше не

## 354 Антиретровирусная терапия (АРТ)

проводятся: анализ на резистентность до начала АРТ включен в стандарт диагностического обследования в тех регионах, где регистрируются случаи передачи резистентных штаммов ВИЧ.

В ходе крупного ретроспективного анализа, проведенного в рамках проекта Eurocoord-Chain, изучался вопрос о том, влияет ли резистентность переданного штамма ВИЧ на успех первичной АРТ. Течение заболевания изучалось в общей сложности у 10 056 пациентов, которые начали АРТ в 1997 году. Пациенты были разделены на следующие подгруппы: не имеющие первичной резистентности, имеющие первичную резистентность, но получающие полностью эффективную АРТ, а также имеющие ограничение активности как минимум одного препарата, назначенного в рамках АРТ. Было установлено, что учет данных о резистентности обязателен для достижения стойкого успеха в лечении. Пациенты, у которых терапия назначалась без учета резистентности, в течение первого года лечения имели в 3,1 раза повышенный риск неудачи в лечении. Различия между пациентами с первичной резистентностью и без нее исчезали в том случае, если все назначенные препараты были полностью активны (Wittkop 2011).

### Значение минорных вариантов

В ходе метаанализа (10 исследований, 985 пациентов) было выявлено значительное ухудшение вирусологического ответа на ННИОТ-содержащую терапию первой линии при наличии минорных вариантов вирусной резистентности, особенно при подтвержденной резистентности к ННИОТ (Li 2011). Анализ на резистентность – это обязательный компонент европейских и немецких рекомендаций, независимо от ранее проводимого лечения (показания см. в Таблице 7).

Таблица 7: Немецко-австрийские рекомендации по выполнению анализа на резистентность (DAIG 2012).

	Рекомендации по выполнению анализа на резистентность	Уровень доказательности	Комментарии
<b>Пациенты, ранее не получавшие лечения</b>			
Первичная/ краткосрочная инфекция	рекомендован	A II	Отправка сообщения для включения в регистр RKI пациентов с сероконверсией
Хроническая инфекция до начала АРТ	рекомендован	A II	Если анализ ранее не проводился
<b>Пациенты, ранее получавшие лечение</b>			
После первичной неудачи в лечении	Общие рекомендации до коррекции схемы АРТ	A II	Установление причин неудачи в лечении!
При большом количестве вариантов АРТ в прошлом	Общие рекомендации до коррекции схемы АРТ	A II	Установление причин неудачи в лечении!
Во время первого перерыва в лечении или после него	При определенных обстоятельствах целесообразно, но не обязательно	D III	Установление факта обратного развития к дикому типу

## Интерпретация профиля генотипической резистентности

На настоящий момент описано более 200 мутаций, ассоциированных с резистентностью, селекция которых происходит на фоне приема зарегистрированных противовирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. Представленные здесь алгоритмы действий носят только ориентировочный характер. Решение о лечении не должно приниматься только на основании этих данных. Рекомендуется использовать одну из указанных в Таблице 3 тест-систем для анализа на резистентность, информацию можно найти, к примеру, на сайте [www.HIV-Grade.de](http://www.HIV-Grade.de).

### НИОТ

FTC и ЗТС имеют почти аналогичный профиль резистентности – неудача в лечении связана с мутацией M184V (Borroto-Esoda 2007). Эта мутация приводит к снижению репликационной способности приблизительно на 40-60 % (Deval 2004). После 52 недель монотерапии ЗТС даже при раннем появлении мутации M184V вирусная нагрузка всегда на 0,5 Log ниже исходной (Eron 1995). В сравнении с перерывами в лечении, монотерапия ЗТС задерживает развитие вирусологического и иммунологического ухудшения (Castagna 2006). Часто изначально выявляется мутация M184I, которая затем может быть вытеснена мутацией M184V (Schuurmann 1995) или сохраняться, в зависимости от сопутствующей терапии (см. рилпивирин).

T69I – это редкая мутация, она обеспечивает выраженную резистентность к ЗТС, FTC и, наконец, к TDF (Svicher 2010).

К мутациям резистентности к тимидиновым аналогам (которые чаще всего обозначают аббревиатурой «ТАМ») относятся такие мутации, как **M41L**, **D67N**, **K70R**, **L210W**, **T215Y/F** и **K219Q/E**, которые были изначально описаны на фоне приема AZT (Larder 1989), а также могут подвергаться селекции под действием D4T. Эти мутации обеспечивают постепенное развитие перекрестной резистентности к DDI, ABC и TDF (Harrigan 2000). Считается, что под действием ABC, DDI и TDF ТАМ только подвергаются «последующей селекции», но не возникают de novo (см. Таблицу 8).

На фоне неэффективной терапии, содержащей ABC или DDI, чаще всего встречается мутация **L74V/I**, реже – мутация **K65R**. **Y115F** – это специфическая мутация, ассоциированная с резистентностью к ABC, которая, тем не менее, отрицательно влияет на активность TDF. На фоне приема TDF происходит первичная селекция мутации **K65R**. Это обеспечивает формирование промежуточной резистентности к TDF, ABC, DDI, ЗТС, FTC и D4T (Miller 2004, Garcia-Lerma 2003). При уже имеющихся ТАМ мутация типа K65R практически никогда не возникает. Она редко встречается в одном геноме с ТАМ и практически никогда не сочетается с L74V (Wirten 2005). На фоне применения тройной нуклеозидной комбинации типа TDF+ЗТС+ABC или TDF+ЗТС+DDI часто наблюдаются неудачи в лечении, связанные с наличием мутации K65R (Landman 2005). Предполагается, что причиной высокой частоты неудач является низкий генетический барьер к развитию резистентности к этой схеме лечения: появление мутации K65R приводит к потере чувствительности ко всем трем препаратам. Тем не менее, мутация K65R повышает чувствительность к AZT или вызывает повторную сенсбилизацию к AZT в случае наличия нескольких ТАМ (White 2005). Наличие ТАМ, наоборот, приводит к снижению частоты K65R-ассоциированной резистентности к TDF, ABC и DDI (Parikh 2007).

Как и M184V, мутация K65R снижает (в отличие от ТАМ или L74V/I) репликационную способность вируса. При одновременном наличии мутаций K65R и M184V она снижается на 29 % (Deval 2004). Мутации **K70E** или **K70G** на фоне неудачи тенофовир-содержащей терапии (в частности, на фоне применения тенофовира в комбинации с абакавиром и ЗТС) регистрируются реже, чем K65R, (Delaugerre 2008).

Мутации **M184V**, **L74V** и ННИОТ-специфические мутации, такие как L100I и Y181C, могут оказывать антагонистическое влияние на развитие резистентности к НИОТ. Наличие

мутации **M184V** приводит к снижению  $IC_{50}$  для AZT приблизительно на 50 %. Наличие L74V/I в сочетании с M184V или без нее приводит к снижению  $IC_{50}$  для AZT и TDF приблизительно на 70 % (Shafer 1995, Underwood 2005). Наличие мутации M184V в комбинации с множественными ТАМ может, напротив, усиливать резистентность к АВС (Harrigan 2000). Так называемая **множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)** ко всем нуклеозидным аналогам возникает при наличии мутации T69S и вставке двух или более аминокислот (SS, SG или SA) между положениями 69 и 70. МЛУ-мутация **Q151M** обеспечивает формирование промежуточной резистентности к AZT, D4T, DDI и АВС. Мутация Q151M также приводит к незначительной потере активности TDF, ЗТС и FTC. В комбинации с мутациями, локализованными в положениях 75, 77 и 116, напротив, формируется выраженная резистентность к AZT, DDI, D4T и АВС, а также промежуточная резистентность к TDF (Masquelier 2001, Miller 2004). О полной резистентности к TDF свидетельствует одновременное наличие комплекса Q151M в комбинации с K70Q (Nachiya 2011).

ТАФ (тенофовира алафенамид), как и TDF (тенофовира дизопроксил фумарат), являются пролекарствами тенофовира. Данные *In vitro* свидетельствуют о том, что прием ТАФ обеспечивает повышение внутриклеточной концентрации действующего вещества приблизительно в 5 раз, что обеспечивает активность в отношении некоторых НИОТ-резистентных вариантов вируса, к примеру, имеющих мутации K65R или до трех ТАМ (Margot 2013). Клинические данные в настоящее время отсутствуют.

Результаты количественной оценки чувствительности в крупных когортах свидетельствуют о том, что у пациентов, ранее получавших НИОТ, частота **гиперчувствительности к ННИОТ** достигает 29 % (снижение ингибирующей концентрации в 0,3-0,6 раза). Снижение чувствительности к AZT и ЗТС происходит параллельно с повышением чувствительности к ННИОТ (Shulman 2000). В частности, мутации гена ОТ **T215Y**, **H208Y** и **V118I** имеют прогностическое значение в отношении формирования гиперчувствительности к эфавирензу. Это также относится к мутациям, не связанным с резистентностью к тимидиновым аналогам, таким как K65R, T69X, M184V и особенно K65R+M184V (Whitcomb 2002, Shulman 2004). Тем не менее, до настоящего времени эти результаты не стали основой для формирования новых стратегий терапии.

## ННИОТ

### ННИОТ первого поколения (эфавиренз, невирапин)

Для ННИОТ первого поколения описаны многочисленные мутации, которые могут встречаться как изолированно, так и в комбинации с другими. Список мутаций, ассоциированных с резистентностью к ННИОТ, представлен в Таблице 9.

Даже единичная мутация уже может привести к формированию выраженной резистентности к невирапину или эфавирензу. Для невирапина особое значение имеют мутации K101P, K103N/S, V106A/M, Y181C/I/V, Y188C/L и G190A/E/Q/S, для эфавиренза – L100I, K101P, K103N, V106M, Y188C/L и G190A/E/Q/S (Melikian 2014). В отличие от V106A, мутация V106M чаще встречается у вирусов подтипа С, чем у вирусов подтипа В (Grossmann 2004).

При выявлении соответствующих мутаций продолжение приема ННИОТ первого поколения не рекомендуется, чтобы не допустить последующей селекции мутаций резистентности, которые могут в последующем повлиять на активность ННИОТ второго поколения, таких как этравириин.

### ННИОТ второго поколения

**Этравириин (ЕТР)** активен в отношении вирусов, имеющих единичные мутации резистентности к ННИОТ, такие как K103N, Y188L и/или G190A (Andries 2004, Vingerhoets 2010). В сравнении с другими ННИОТ, этравириин имеет более высокий генетический барьер к развитию резистентности, вероятно, это обусловлено гибким связыванием с обратной

транскриптазой. В лабораторных условиях наиболее часто наблюдается селекция таких мутаций ОТ, как V179F и Y181C, а также L100I, E138K, Y188H, G190E, M230L и V179I (Brillant 2004, Vingerhoets 2005). В клинических исследованиях подобную роль играли мутации V179F, V179I и Y181C. Помимо этого, встречались также мутации в положениях 101 и 138 (Tambuyzer 2010).

На основании анализа 519 парных результатов гено-/фенотипирования была построена регрессионная модель, которая позволила идентифицировать 5 ключевых для этравирин мутаций в 4 положениях: K101P, Y181I/V, G190E и F227C. Другими важными мутациями являлись K101H, E138G, V179F и M230L (Melikian 2014).

В исследованиях DUET было подтверждено значение в общей сложности 17 мутаций, имеющих различные взвешенные коэффициенты. Для мутации Y181I/V его значение было максимальным и составило 3, далее следовали мутации L100I, K101P, Y181C и M230L, имеющие взвешенный коэффициент 2,5, мутации E138A, V106I, G190S и V179F, имеющие взвешенный коэффициент 1,5. Для прочих мутаций значение данного показателя было равно 1. При общем индексе 0-2 балла частота вирусологического ответа составила 74 % (оптимальный ответ), при индексе 2,5-3,5 балла – 52 % (промежуточный ответ), наличие индекса  $\geq 4$  баллов было ассоциировано со сниженным ответом на лечение (38%).

На графике, отражающем характеристики 4248 ННИОТ-резистентных ВИЧ-1-изолятов, видно, что максимальный взвешенный коэффициент характерен для мутаций Y181I и Y181V, которые характеризуются низкой распространенностью: она составляет 1,5 % и 0,9 % соответственно. Мутация Y181C, которая на фоне приема невирапина подвергается селекции чаще, чем на фоне приема эфавиренза, напротив, имела высокую распространенность (32 %) (Vingerhoets 2010). Компания Monogram разработала «индекс этравирин», который учитывал взвешенные коэффициенты 37 различных мутаций. Мутации с коэффициентом 4 балла обеспечивают максимальную степень резистентности, к ним относятся L100I, K101P и Y181C/I/V. Коэффициент, равный 3 баллам, имеют мутации E138A/G, V179E, G190Q, M230L, K238N, коэффициент, равный 2 баллам, – мутации K101E, V106A/I, E138K, V179L, Y188L, G190S, коэффициент, равный 1 баллу, – мутации V90I, A98G, K101H, K103R, V106M, E138Q, V179D/F/I/M/T, Y181F, V189I, G190A/E/T, H221Y, P225H и K238T. С 4 баллов вероятна потеря активности этравирин (чем выше общий индекс, тем выше вероятность потери активности) (Haddad 2010).

**Рилпивирин (RPV)**, как и этравирин, не изменяет или практически не изменяет свою активность при наличии отдельных мутаций к ННИОТ, таких как K103N, V106A или G190A. *In vitro* наблюдалась селекция следующих мутаций: V90I, L100I, K101E, V106A/I, V108I, E138G/K/Q/R, V179F/I, Y181C/I, V189I, G190E, H221Y, F227C и M230I/L (Azijn 2009). В одном из исследований на наивных пациентах, не имеющих известных мутаций резистентности к ННИОТ, в большинстве случаев мутации были подтверждены *in vitro* (Molina 2008). Частота перекрестной резистентности между рилпивирин и этравирин составляет более 90 % (Porter 2013). На основании анализа 187 парных результатов гено-/фенотипирования было идентифицировано 6 ключевых для рилпивирин мутаций в 5 положениях: L100I, K101P, Y181I/V, G190E и F227C. Для этравирин значение имеют другие мутации: K101H, E138G, V179F и M230L (Melikian 2014).

В рамках исследований 3 фазы ECHO и THRIVE, в которых проводилось сравнение рилпивирин и эфавиренза в комбинации с двумя НИОТ (первичная терапия), вирусологическая неудача на фоне приема рилпивирин наблюдалась чаще (10,5 % и 5,7 % соответственно), особенно при изначально высокой вирусной нагрузке, составляющей более 100000 копий/мл (17 % и 7 % соответственно). Кроме того, мутации резистентности на фоне неудачи в лечении при приеме рилпивирин регистрировались чаще, чем при приеме эфавиренза (63 % и 54 % соответственно). При приеме рилпивирин наиболее часто встречались следующие мутации: E138K (45 %), K101E (13 %), H221Y (10 %), V189I (8 %),

Y181C (8 %) и V90I (8 %). У 46 %, 31 % и 23 % резистентных изолятов было обнаружено 1, 2 и 3 мутации резистентности к ННИОТ соответственно (Rimsky 2012).

В исследовании STaR при приеме комбинации рилпивирин+TDF+FTC частота резистентности к ННИОТ и/или НИОТ составила 4,3 %, при приеме комбинации эфавиренз+TDF+FTC она составила 0,8 %. На фоне приема рилпивирина наиболее часто выявлялась мутация Y181C/I, далее следовали мутации E138K/Q и V90I (Porter 2014). Мутации резистентности к НИОТ на фоне неудачи в лечении в группах рилпивирина (исследования ECHO и THRIVE) выявлялись чаще, чем в группах эфавиренза (68 % и 32 % соответственно). В группах рилпивирина наиболее частой мутацией была M184I, в группах эфавиренза – M184V (Eron 2010, Rimsky 2012). В исследовании STaR 16 из 17 пациентов, имеющих мутации резистентности к ННИОТ на фоне приема рилпивирина, имели также мутации резистентности к НИОТ (Porter 2013).

## ИП

### ИП первого поколения

Ингибиторы протеазы относятся к классам лекарственных средств, которые обладают максимальным генетическим барьером к развитию резистентности. В большинстве случаев к полной потере их активности приводит лишь наличие нескольких мутаций резистентности. Спектр мутаций, ассоциированных с резистентностью к ИП, является крайне большим. Как и в случае с многими другими противовирусными препаратами, продолжение схемы терапии на основе неэффективного ИП приводит к повышению частоты дополнительных мутаций, которые могут способствовать формированию умеренной или выраженной перекрестной резистентности между различными ИП. При раннем переключении на другие комбинации ИП, т.е. до накопления нескольких мутаций, последующая терапия может быть успешной.

Вирусологическая неудача на фоне классической первичной терапии, включающей в себя усиленный ИП и 2 НИОТ, крайне редко сопровождается выявлением мутаций резистентности к ИП. В случае выявления мутаций это чаще всего мутации резистентности к НИОТ. Первичная резистентность на фоне приема усиленных ИП, в том числе монотерапии ИП, до настоящего времени встречается редко (Conradie 2004, Eron 2006, Molina 2008).

**Лопинавир:** Для лопинавира зарегистрированы отдельные случаи вирусологической неудачи на фоне временного выявления мутации V82A, которое сопровождалось наличием мутаций V32I, M46M/I и I47A (Friend 2004). В исследовании по монотерапии были выявлены три изолята с мутацией L76V (DeLaugerre 2007).

При неудаче на фоне приема лопинавира происходила, прежде всего, селекция мутаций в положениях 46, 54 и 82, кроме того, при потере активности выявлялись мутации I50V или V32I в комбинации с I47A/V/I (Kempf 2001, Parkin 2003, Kagan 2005, Mo 2005).

Мутация L76V, которая подвергается селекции под действием лопинавира, (фос-)ампренавира и дарунавира, может вызвать восстановление чувствительности к атазанавиру, саквинавиру или типранавиру (De Meyer 2008, Müller 2004). Также было установлено, что вирусы с мутацией L76V могут успешно контролироваться при одновременном приеме двух ИП, таких как, к примеру, лопинавир (для сохранения мутации L76V) и саквинавир (для восстановления чувствительности), несмотря на появление дополнительных мутаций протеазы (Wiesmann 2011).

**Атазанавир** имеет как минимум частично отличающийся от других профиль резистентности. У наивных пациентов, получающих неусиленный атазанавир, происходит преимущественная селекция мутации I50L, часто в комбинации с A71V, K45R и/или G73S (Colonna 2004a/2004b). Наличие мутации I50L повышает чувствительность вируса к другим ИП первого поколения, их аффинность к ВИЧ-протеазе иногда повышается в 2-9 раз, особенно это касается сочетания мутаций I50L+A71V (Weinheimer 2005). Тем не менее, у пациентов, ранее получавших ИП, мутация I50L наблюдается только в трети случаев



(Colunno 2004a/2004b). Накопление мутаций резистентности к ИП, таких как L10I/V/F, K20R/M/I, L24I, L33I/F/V, M36I/L/V, M46I/L, M48V, I54V/L, A71V/T/I, G73C/S/T/A, V82A/F/S/T, L90M и особенно I84V, приводит к потере чувствительности вируса. Генетический барьер к развитию резистентности у усиленного атазанавира значительно выше, чем у неусиленного атазанавира (Gianotti 2005). В исследовании CASTLE, проведенном на наивных пациентах, было зарегистрировано лишь два случая обнаружения ИП-резистентных вирусов на фоне приема усиленного атазанавира (мутации M46M/I+N88N/S или V32I+M46I+L90M) (Lataillade 2008).

«Индекс Рейфаара» учитывает мутации в 12 положениях, ассоциированные со снижением ответа на усиленный атазанавир (L10I/F/R/V, K20I/M/R, L24I, M46I/L, I54L/M/T/V, Q58E, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V77I, V82A/F/S/T, I84V и L90M). Если количество мутаций менее пяти, среднее снижение вирусной нагрузки после 12 недель составляет 1,4 Log, если количество мутаций более пяти – 0,5 Log (Pellegrin 2006).

**Фосампренавир:** На фоне неэффективной терапии особенно интенсивно происходит селекция следующих первичных мутаций резистентности: I54L/M, I50V или V32I плюс I47V – часто в сочетании с M46I (Maguire 2002). В исследовании Zephir вирусологический ответ на фосампренавир/г оценивался на примере 121 пациента. Если количество мутаций из списка: 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 – составляло менее трех, к 12 неделе вирусная нагрузка снижалась на 2,4 Log, при количестве мутаций четыре и более снижение составило лишь -0,1 log (Pellegrin 2005). В исследовании, проведенном на 73 пациентах, ранее получавших ИП, наличие мутации N88S/D было ассоциировано с повышением частоты ответа на лечение (Masquelier 2008).

### **ИП второго поколения**

**Дарунавир** обладает высоким генетическим барьером к развитию резистентности, что обеспечивает высокую активность в отношении большого спектра ИП-резистентных вирусов. *In vitro* резистентность к дарунавиму развивается медленнее, чем резистентность к ампренавиру или лопинавиру (De Meyer 2005).

Наличие как минимум трех из 11 следующих мутаций в 10 положениях ассоциировано со снижением частоты ответа на усиленный дарунавир: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V и L89V (мутации, ассоциированные с резистентностью к DRV; Johnson 2013). Тем не менее, отдельные мутации, по-видимому, совершенно различным образом влияют на чувствительность вируса. На первом месте стоит мутация I50V, за ней следуют I54M, L76V и I84V, далее – V32I, L33F и I47V. Минимальное влияние оказывают мутации V11I, I54L, G73S и L89V. Тем не менее, валидация этих мутаций, в частности I54L, по взвешенным коэффициентам отсутствует.

При неудаче в лечении встречаются также такие новые мутации, как V32I, L33F, I47V, I54L и L89V. Около 50 % этих изолятов еще чувствительны к типранавиру. И наоборот: более 50 % изолятов со сниженной чувствительностью к типранавиру еще чувствительны к дарунавиму (De Meyer 2006). Наличие мутации V82A, на основании результатов исследований POWER/DUET, имеет положительную корреляцию с ответом на лечение, это же относится и к мутации E35D (De Meyer 2009, Descamps 2009). На основании анализа приблизительно 50 000 парных результатов гено- и фенотипирования образцов, полученных с 2006 по 2009 год, было выявлено увеличение количества известных мутаций резистентности к дарунавиму: I50V (с 11 до 15 %), I54L (с 17 до 33 %) и L76V (с 5 до 9 %) (Stawiski 2010).

**Типранавир** активен против многих вирусов, имеющих множественную резистентность к ИП. *In vitro* первыми мутациями, которые возникали на фоне приема типранавира, были L33F и I84V, тем не менее, их наличие сопровождалось снижением чувствительности лишь в 2 раза (Doyon 2005). На основании данных регистрационных исследований был разработан

## 360 Антиретровирусная терапия (АРТ)

«невзвешенный» индекс мутаций резистентности к типранавиру, который учитывает наличие 21 мутации резистентности к ингибиторам протеазы в 16 положениях (Baхter 2006). Позже, на основании данных клинического исследования RESIST, он был доработан до индекса резистентности к типранавиру (Scherer 2007). Он учитывает все мутации, которые были включены в «невзвешенный» индекс мутаций резистентности к типранавиру, плюс еще пять мутаций (24I, 30N, 50L/V, 54L, 76V), которые свидетельствуют о повышенной чувствительности к типранавиру. Таким образом, мутации имеют положительный или отрицательный взвешенный коэффициент, общий индекс резистентности к типранавиру рассчитывается путем их суммирования. Основные мутации: I47V, I54A/M/V, Q58E, T74P, V82L/T, N83D – в значительной мере способствуют формированию резистентности к типранавиру. Национальные алгоритмы оценки резистентности могут различаться, особенно в отношении данных о взвешенных коэффициентах отдельных мутаций.

## Ингибиторы интегразы

Результаты секвенирования вирусного генома у наивных пациентов свидетельствуют о том, что ген интегразы характеризуется резко выраженным полиморфизмом, тем не менее, большинство клинически значимых мутаций резистентности находятся в положениях 143, 148 и 155 (Hackett 2008).

**Ралтегравир:** В исследовании STARTMRK, проведенном на наивных пациентах, после 156 недель лечения мутации резистентности к ралтегравиму на фоне вирусологической неудачи были выявлены лишь у 4 из 49 пациентов (Markowitz 2007, Rockstroh 2011).

Для пациентов, ранее получавших лечение и перенесших неудачу на фоне применения схемы терапии, содержащей ралтегравир, описано три ключевых мутации и механизма резистентности: N155H, Q148K/R/H, реже – Y143R/C. К дополнительным мутациям, которые могут наблюдаться в сочетании с N155H, относятся L74M, E92Q, T97A, V151I, G163K/R, S230R (Steigbigel 2010). В комбинации с Q148K/R/H могут наблюдаться следующие мутации: L74M, T97A, E138A/K, G140A, G140S, G163R – причем доминирует локализация мутации в положении 140. Мутации Q148K/R/H и E92Q не могут одновременно находиться в одном и том же вирусном геноме. В большинстве случаев смещение времени возникновения дополнительных мутаций в сторону ключевых мутаций N155H или Q148K/R/H приводит к возрастанию уровня резистентности и повышению (в зависимости от типа мутации) ранее сниженной вирусной репликации. Особенно это характерно для мутации Q148H (Goethals 2008, Natano 2010). Вирусы, являющиеся носителями мутации N155H и дополнительных вторичных мутаций, часто вытесняются вирусами, имеющими мутации Q148H+G140S, которые имеют более высокую резистентность и репликационную способность. В связи с этим ралтегравир должен быть отменен уже при выявлении первых ключевых мутаций, чтобы не препятствовать эффекту других ингибиторов интегразы в последующем.

Реже развивается резистентность к ралтегравиму при наличии мутации Y143H/R/C, к примеру, в комбинации с E92Q, T97A, V151I, G163R или S230R (Steigbigel 2010). Кроме того, вирусные популяции с мутацией N155H могут заменяться вирусными популяциями с мутацией Y143C/H/R (da Silva 2010). В вирусных популяциях, характеризующихся относительно частым выявлением подтипа ВИЧ-1 CRF02\_AG, резистентность к ралтегравиму обеспечивается наличием мутации G118R (ФР=25,2) (Malet 2011).

У пациентов, имеющих мутации резистентности, следует обратить внимание на то, что ралтегравир не должен применяться в качестве функциональной монотерапии. В исследовании SWITCHMRK изучались варианты продолжения вирусологически эффективной АРТ на основе лопинавира/г или замены лопинавира/г на ралтегравир. В группе ралтегравира частота вирусологической неудачи была выше, что, вероятно, обусловлено накоплением мутаций резистентности, влияющих на активность базовой комбинации на основе НИОТ. Генетический барьер к развитию резистентности у ралтегравира не такой

высокий, как у усиленных ИП, которые, в отличие от ралтегравира, в определенных случаях еще могут применяться в форме монотерапии (Eron 2010).

**Элвитегравир:** На фоне неэффективной терапии комбинацией элвитегравир/с+TDF+FTC у наивных пациентов первыми возникают мутации резистентности к НИОТ, такие как M184V/I, затем возникают мутации резистентности к ИИ. В двух исследованиях 3 фазы в течение трех лет наблюдения были выявлены следующие мутации резистентности к ингибиторам интегразы и их комбинации: E92Q (n=5), E92Q+T66I (n=1), E92Q+Q148R+N155H (n=1), E92Q+T66I+N155H (n=1), Q148R (n=2), N155H (n=3) и T97A (n=1) (White 2014). В ходе анализа на фенотипическую резистентность этих изолятов была выявлена выраженная перекрестная резистентность между элвитегравиром и ралтегравиром (Margot 2011, White 2014). В связи с этим в случае неудачи в лечении от поиска мутаций резистентности к обоим препаратам следует отказаться.

Мутация Y143R вероятно, не обусловлена приемом элвитегравира (Metifiot 2011). Однако эта мутация, формирующаяся при приеме ралтегравира, способствует формированию перекрестной резистентности к элвитегравиру, особенно при наличии вторичных мутаций (Huang 2013). При вирусологической неудаче на фоне приема ралтегравира и элвитегравира тип развития резистентности несколько отличается, о чем свидетельствуют результаты исследования III фазы (GS-US-183-0145), проведенного на пациентах, ранее получавших лечение. При неудаче в лечении на фоне приема элвитегравира наиболее часто выявлялись мутации T66I/A (12 %) и E92Q (8 %). На фоне приема ралтегравира, напротив, мутация T66I/A не формировалась, а частота выявления мутации E92Q составила лишь 1 % (Molina 2011, Margot 2011). Мутация T66I обеспечивает фенотипическую резистентность к элвитегравиру (средний фактор резистентности 6,6-15), но не к ралтегравиру (0,5-1,4). В комбинации с мутацией E92Q происходит значительное изменение фактора резистентности для обоих препаратов (средний ФР для ралтегравира – 18, для элвитегравира – 190). (Kobayashi 2011, Van Wesenbeck 2011, Margot 2012). Согласно современным данным, при наличии мутации M184V- или I-мутации в анамнезе или в настоящее время элвитегравир назначаться не должен. Напротив, выявление мутации резистентности к ингибиторам интегразы T97A на момент начала лечения не оказывает влияния на ответ на элвитегравир-содержащую терапию (White 2014)

**Долутегравир:** Долутегравир обладает более высоким генетическим барьером к развитию резистентности, по сравнению с ралтегравиром и элвитегравиром. Мутации резистентности в клеточной культуре возникают лишь через несколько месяцев (Canducci 2011, Abram 2012). В зависимости от используемого лабораторного штамма, может происходить селекция различных мутаций, тем не менее, в клинических исследованиях на фоне неудачи в лечении они часто не обнаруживаются. Это относится, к примеру, к мутациям S153Y и S153F, которые *in vitro* снижают чувствительность к долутегравиру в 2-4 раза (Kobayashi 2011). В других экспериментах происходила селекция мутаций E92Q и G193E, которые снижают чувствительность к долутегравиру до 3 раз. Первичной мутацией резистентности к элвитегравиру является E92Q. При оценке данных о факторах резистентности, следует учесть, что клинические пороговые значения для долутегравира еще не установлены окончательно. В исследовании VIKING 3 (см. ниже) нижнее пороговое значение было признано равным 9,45 (Vavro 2013). Тем не менее, критическое значение имеет расчет показателя. Реальное пороговое значение, которое в конечном итоге будет ниже рассчитанного, должно определяться в ходе дальнейшего анализа. В одном из случаев на фоне 20 недель воздействия низких концентраций долутегравира на пять клинических В-изолятов подтипа ВИЧ-1 происходила селекция мутации R263K. Данный эксперимент по селекции проводился также с двумя изолятами ВИЧ-1 подтипа CRF02\_AG и одним изолятом подтипа С. У изолятов подтипа AG происходила селекция мутации R263K или G118R. Последняя также определялась у изолята подтипа С (Quashie 2012). Мутация G118R, которая также определялась на фоне воздействия ралтегравира на изоляты подтипа CRF02\_AG,

приводила к 3-кратному снижению чувствительности к долутегравиру. Тем не менее, формирование этой мутации до сих пор не наблюдалось в исследованиях по долутегравиру III фазы, в которых принимали участие большинство пациентов из Северной Америки и Европы, т. е. первично инфицированные подтипом В. Несмотря на то, что мутация R263K обеспечивает формирование резистентности лишь слабой степени (фактор резистентности 1,5-2,1), в настоящее время она может рассматриваться как специфическая мутация резистентности для долутегравира, которая в конечном итоге даже определяет специфический механизм развития резистентности к этому лекарственному средству (Mesplede 2013, Underwood 2013b).

В рамках целенаправленного анализа мутагенеза *in vitro* изучалось влияние первичных и вторичных мутаций резистентности к ингибиторам интегразы на активность долутегравира. При этом было установлено, что единичные первичные и вторичные мутации не оказывают влияния на чувствительность к долутегравиру. Лишь комбинация мутаций может приводить к повышению фактора резистентности. Максимального значения фактор резистентности достигал при наличии в комбинации мутации Q148R. Тем не менее, степень резистентности зависит от заменяемой аминокислоты в положении Q148. Комбинация мутаций E138K + Q148K приводит к выраженной резистентности к долутегравиру, фактор резистентности составляет  $19 \pm 8$ , для других двойных комбинаций мутаций типа Q148R, согласно результатам анализа мутагенеза *in vitro*, фактор резистентности ниже и составляет 2-5. Что касается мутации N155H, сама по себе она не оказывает влияния на чувствительность к долутегравиру, но при одновременном наличии мутации E92Q фактор резистентности повышается до  $2,5 \pm 1,2$ , по сравнению с вирусом дикого типа (Kobayashi 2011). Клиническое значение комбинации мутаций N155H/E92Q на фоне применения долутегравира-содержащей терапии еще не изучено.

У наивных пациентов, которые в рамках исследований III фазы (SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO) получали абакавир, 3ТС и долутегравира, мутаций резистентности выявлено не было. Следует подчеркнуть отсутствие резистентности как в отношении класса ингибиторов интегразы, так и в отношении используемых НИОТ. Тем не менее, в группе ралтегравира исследования SPRING-2 у одного из пациентов, потерпевших неудачу в лечении, была выявлена резистентность к ингибитору интегразы. У четырех других пациентов группы ралтегравира наличие вирусов, имеющих мутации резистентности к НИОТ, было выявлено в течение двух лет наблюдения (Raffi 2013). В сравнительном исследовании FLAMINGO прием ингибитора протеазы дарунавира, как и долутегравира, не приводил к селекции как мутаций резистентности как к классу ИП, так и к классу НИОТ в течение всего периода наблюдения (Clotet 2013). Это подтверждает, что долутегравира имеет высокий генетический барьер к развитию резистентности. В течение последующих лет станет ясно, действительно ли он аналогичен барьеру к развитию резистентности усиленных ИП. У пациентов, не получавших ингибиторы интегразы и ранее потерпевших неудачу в лечении, в рамках исследования SAILING однократно была выявлена изолированная мутация R263K, однократно – в комбинации с мутацией V260I. Мутация R263K была по одному разу выявлена у пациентов с ВИЧ-1-инфекцией подтипов В и С, фактор резистентности этих изолятов составил 1,93 (Cahn 2013, Pozniak 2013, Underwood 2013). Некоторые рабочие группы называют мутацию R263K «смертельный конец» или «тупиковая мутация», поскольку она также в значительной мере ухудшает репликационную способность вируса, и возможности компенсации потери способности к размножению до сих пор не идентифицированы. В экспериментах *In vitro* селекции дополнительных мутаций практически не наблюдалось, однако при этом вирулентность снизилась еще сильнее. В последующих экспериментах получилось установить, что у вирусов, имеющих мутацию R263K, развитие мутаций резистентности к НИОТ и ННИОТ замедляется в присутствии соответствующих противовирусных препаратов, по сравнению с вирусом дикого типа (Oliveira 2014). Тем не менее, следует обратить внимание на то, что реплицирующиеся вирусы с данной мутацией были обнаружены в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo*. По

этой причине резистентность к долутегравиру штаммов, имеющих мутацию R263K, несмотря на низкий фактор резистентности, расценивается как промежуточная, согласно алгоритму HIV-GRADE. В исследовании SAILING было выявлено еще два пациента с резистентными штаммами вируса: у одного из пациентов, имеющего на момент начала терапии мутацию Q148, на фоне неудачи в лечении было зарегистрировано формирование мутаций T97A и E138T/A; у другого пациента произошла селекция мутации V151I, которая в изолированном виде не привела к фенотипической резистентности (Cahn 2013). В однокрупном исследовании Пв фазы VIKING, в котором приняли участие 27 пациентов, имеющих ралтегравир-специфические мутации резистентности в анамнезе или в настоящее время, изучался прием долутегравира в дозе 50 мг 1 раз/сутки. На 11 день лечения у 21 из 27 пациентов было достигнуто снижение вирусной нагрузки <400 копий/мл или как минимум на 0,7 log. В отличие от мутаций в положениях 143 и 155, замена аминокислоты в положении 148 в комбинации с дополнительными вторичными мутациями приводит к ухудшению ответа на лечение (Soriano 2011). По этой причине было проведено последующее исследование VIKING 3, в котором приняли участие 183 пациента с резистентностью к ингибиторам интегразы в анамнезе или в настоящее время. В ходе исследования они получали долутегравир 2 раза в сутки и оптимизированную базовую терапию. По аналогии с режимом функциональной монотерапии, в течение 7 дней принимался только долутегравир (2р/сутки). Было установлено, что наличие определяемых мутаций коррелирует с различиями вирусологического ответа. У пациентов, являющихся носителями вируса без мутации Q148, среднее снижение вирусной нагрузки на 8 день составило -1,43 log копий/мл РНК ВИЧ-1. В отличие от них, у пациентов, являющихся носителями вируса с мутацией Q148 и одной вторичной мутацией, снижение вирусной нагрузки составило -1,15 log, при наличии нескольких вторичных мутаций – еще -0,92 log. Вторичными мутациями следует считать следующие замены в аминокислотной последовательности: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. После функциональной монотерапии схема лечения была оптимизирована. Через 48 недель вирусологический ответ у лиц, являющихся носителями изолята без мутации Q148HKR, составил 63 %, у лиц, являющихся носителями изолята с мутацией Q148HKR и одной вторичной мутацией – 56 %, при одновременном наличии как минимум двух вторичных мутаций – 29 %. На момент вирусологической неудачи, зафиксированной до 48 недель исследования, были дополнительно выявлены следующие мутации резистентности к ингибиторам интегразы: L74L/M/I (n=3), E92Q (n=2), T97A (n=10), E138K/A (n=9), G140S (n=4), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=6), N155H (n=4) и E157E/Q (n=1) (Castagna 2014, Vavro 2014).

Вирусы, имеющие мутацию Q148 и другие мутации, можно упрощенно расположить в порядке убывания степени резистентности к долутегравиру следующим образом: Q148+G140+E138+L74 > Q148+G140+ E138 > Q148+G140+L74 > Q148+G140 > Q148+E138 (Underwood 2013a).

## Ингибиторы слияния

В данном разделе представлена только информация о мутациях резистентности, формирующихся на фоне приема **энфувиртида (Т-20)**. Кодон 351 кодирует ген gp41, в котором имеются как локусы с крайне высокой степенью вариабельности, так и крайне консервативные участки. К настоящему моменту полиморфизм был выявлен во всех локусах gp41, максимальная вариабельность характерна для локуса HR2. Первичная резистентность к Т-20 наблюдается крайне редко (Wiese 2005).

Потеря активности Т-20 чаще всего происходит вследствие мутаций участка связывания Т-20, которым является локус HR1 (гепта-повторяющаяся последовательность-1) гена gp41. Особенно характерны изменения локуса HR1 в положениях 36-45, к примеру, в нем происходят такие мутации, как G36D/E/S, V38A/M/E, Q40H/K/P/R/T, N42T/D/S, N43D/K и L45M/L. Степень резистентности при наличии двойной мутации, как правило, выше, чем при

наличии единичной мутации. Кроме того, на профиль резистентности также влияют мутации в локусе HR2 и мутации белков вирусной оболочки (Sista 2004).

Без селекции на фоне приема Т-20 способность вируса к репликации в присутствии мутаций HR1 значительно снижается, по сравнению с вирусом дикого типа, в порядке убывания значимости эти мутации можно расположить следующим образом: дикий тип > N42T > V38A > N42T, N43K ≈ N42T, N43S > V38A, N42D ≈ V38A, N42T. Вирулентность и чувствительность к Т-20 связаны друг с другом обратной зависимостью (Lu 2004).

## Антагонисты CCR5

Антагонисты CCR5 должны назначаться исключительно пациентам, являющимся носителями CCR5-тропных штаммов вируса. При носительстве CXCR4-тропных штаммов или штаммов с двойным тропизмом подобная терапия не рекомендуется, в связи с этим до назначения антагонистов CCR5 обязательно выполнение анализа на тропизм.

Распространенность CCR5-тропных штаммов вируса у наивных пациентов составляет около 80-85 %, у ранее получавших лечение – около 50-60 %. Исключительно X4-тропные штаммы встречаются редко (Brumme 2005, Moyle 2005, Hunt 2006). Вероятность обнаружения X4-тропных вирусов в вирусной популяции повышается одновременно со снижением абсолютного и относительного количества клеток CD4, как у наивных, так и у ранее получавших лечение пациентов (Brumme 2005, Hunt 2006). У 50 наивных пациентов, имевших уровень CD4 менее 200 клеток/мкл, R5-тропные вирусы были выявлены в 62 % случаев (Simon 2010).

Различают два механизма формирования резистентности к антагонистам CCR5: с одной стороны, может происходить переключение рецепторов R5-тропных вирусов на X4-тропизм или двойной тропизм, с другой стороны, также возможны мутации, которые делают вирус способным использовать молекулы CCR5 для входа в клетку даже в присутствии антагонистов CCR5. Приблизительно у одной трети пациентов описаны случаи неудачного применения маравирока вследствие переключения CCR5-тропных вирусов на CXCR4-тропизм (Heega 2008). В ретроспективных исследованиях с использованием более чувствительных методов было установлено, что еще до начала лечения у некоторых из этих пациентов присутствовали минорные X4-варианты. Тем не менее, отдельные случаи рецепторного сдвига регистрировались также в контрольной группе, не получавшей маравирока (Mori 2007, Lewis 2007).

Пробы, полученные от 360 пациентов с R5-тропизмом в рамках исследования MERIT, были повторно проанализированы с использованием тест-системы Трофайл® ES и методом популяционного или ультраглубокого секвенирования (метод 454). Генотипическая интерпретация проводилась с использованием системы для корцепторного анализа geno2pheno, при этом пороговое значение ЛПП составило 5,75 %. Тропизм вирусных штаммов, установленный тремя различными методами, независимо от подтипа, характеризовался прогностическим значением в отношении успеха в лечении к 48 и 96 неделе (Sierra-Madero 2010).

Поскольку не каждое наличие минорной X4-тропной вирусной популяции ведет к неудаче в лечении, в настоящее время остается неясным, какие показатели, полученные методом высокочувствительного ультраглубокого секвенирования (УГС), следует считать клинически значимыми, и с какой доли X4-тропных вирусов повышается риск неудачи в лечении. Пробы, полученные в рамках исследований A0041029 и Motivate, были повторно проанализированы методом УГС и при наличии как минимум 2% не-R5-вариантов вируса были классифицированы как не-R5-тропные. Установлено, что пациенты с долей не-R5-тропных вирусов от 2% до 20% имели относительно низкую частота ответа на лечение, по сравнению с пациентами, которые имели более 20 % не-R5-тропных вариантов (Swenson 2011). Тем не менее, до того как в клинической практике начнут применяться более

чувствительные методы, требуются дополнительные анализы для установления клинически значимых пороговых значений.

При неудаче в лечении без сдвига тропизма на фоне приема маравирока или викривирока выявляются различные мутации в V3-петле оболочечного белка gp120 ВИЧ-1. Конкретные типы мутаций резистентности не идентифицированы, также описаны и мутации, не относящиеся к V3-петле. В настоящее время частота и клиническое значение отдельных мутаций белка env еще недостаточно изучены, чтобы можно было сделать выводы об их влиянии на резистентность. Иногда мутации не сопровождаются повышением IC<sub>50</sub>. В большинстве случаев фенотипическая резистентность к маравироку сопровождается снижением максимально возможной степени ингибирования вируса, которая отражается на кривой доза-эффект (Mori 2008, McNicholas 2009). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что маравирик-резистентные вирусы могут использовать даже те CCR5-рецепторы, которые уже связаны с маравироком (Westby 2007). Формирование перекрестной резистентности между маравироком и викривироком было описано после нескольких *пассажей in-vitro*, однако полная классовая резистентность, в том числе к другим антагонистам CCR5 (к примеру, TBR-652) до настоящего времени неизвестна (Palleja 2010).

## Резюме

Анализ на резистентность и тропизм относится к диагностическому стандарту лечения ВИЧ-инфекции. Каждый десятый пациент в Германии инфицирован вирусом, имеющим частичную резистентность. Выполнение анализа на резистентность до начала АРТ приводит к значительному повышению частоты ответа на лечение, при неудаче в лечении последующая терапия может быть оптимизирована. Фармакоэкономическая модель свидетельствует о том, что выполнение анализов на генотипическую резистентность является экономически выгодным как у ранее получавших лечение, так и у наивных пациентов (Sax 2005, Corzillius 2004). Секвенирование участков, отвечающих за синтез генов обратной транскриптазы, протеазы, интегразы и gp41, а также выполнение генотипического анализа на тропизм рекомендованы как национальными, так и международными специализированными обществами. В Германии эти методы обследования покрываются медицинской страховкой.

Как гено-, так и фенотипический метод анализа характеризуются высокой внутрииндивидуальной и межиндивидуальной надежностью. Интерпретацию профиля резистентности всегда следует проводить комплексно. Алгоритмы должны постоянно обновляться, необходимо изучать новые классы лекарственных средств. Установление пороговых значений, которые ассоциированы с клинически значимой резистентностью, играет ключевую роль в эффективном практическом фенотипировании. В Германии как для оценки резистентности, так и для оценки тропизма в клинической практике отдается предпочтение генотипированию, по сравнению с популяционным секвенированием. Коррепторный метод geno2pheno обеспечивает валидацию клинических данных, делая возможной немедленную интерпретацию тропизма вирусного штамма. В заключение следует особо подчеркнуть, что решение о начале, перерыве или переключении АРТ, независимо от интерпретации результатов анализа на резистентность и тропизм, должен принимать опытный в лечении ВИЧ-инфекции врач, при этом следует учитывать как клинические, так и психосоциальные аспекты.

## Таблицы по лекарственной резистентности

Все таблицы основаны на правилах интерпретации данных, указанных в клинических рекомендациях HIV-GRADE (<http://www.hiv-grade.de>), группы по резистентности ANRS-AC 11 (<http://www.hivfrenchresistance.org/>) и группы по мутациям лекарственной резистентности Международного общества СПИДа США (Johnson 2013), а также в указанных литературных источниках. Эти данные носят ориентировочный характер, не

## 366 Антиретровирусная терапия (АРТ)

претендуют на полноту изложения и не могут заменить мнения экспертов при принятии решения о лечении в каждом конкретном случае.

Таблица 8: Мутации, обуславливающие резистентность к НИОТ

НИОТ	Мутации резистентности
AZT	T215Y/F (прежде всего с другими ТАМ) ≥ 3 мутаций из списка: M41L, D67N, K70R, L210W, K2190/E Q151M (прежде всего с A62V, F77L, F116Y) или T69SSX (вставка)* Потенциальное восстановление чувствительности при наличии мутаций K65R, L74V, Y181C, M184V/I
D4T	V75M/S/A/T T215Y/F (чаще в комбинации с другими ТАМ) ≥3 ТАМ Q151M (прежде всего с A62V/F77L/F116Y) или K65R или T69SSX (вставка)* Потенциальное восстановление чувствительности при наличии мутаций L74V, Y181C, M184V/I
ABC	M184V + 3 мутации из списка: M41L, D67N, L74I, L210W, T215Y/F, 2190/E ≥5 мутаций из списка: M41L, D67N, L74I, L210W, T215Y/F, 2190/E K65R или Y115F или L74V Q151M (прежде всего с A62V, F77L, F116Y) или T69SSX (вставка)*
3TC/FTC	M184V/I/T или T69SSX (вставка)* или K65R (возможна резистентность)
DDI	L74V, особенно вместе с T69D/N или другими ТАМ K65R Q151M (прежде всего с A62V, F77L, F116Y) или T69SSX (вставка)* T215Y/F и ≥ 2 мутаций из списка: M41L, D67N, K70R, L74I, L210W, K2190/E
TDF	T69SSX (вставка)* ≥ 3 ТАМ вместе с мутацией M41L или L210W (резистентность, иногда только частичная) K65R или K70E/G ≥3-5 мутаций из списка: M41, D67N, T69D/N/S, L210W, Y115F, T215Y/F, K2190/E Потенциальное восстановление чувствительности при наличии мутаций M184V/I и, возможно, L74V

ТАМ = мутации резистентности к тимидиновым аналогам.

\* T69SSX (T69S плюс вставка ≥2 аминокислот (к примеру, SS, SG или SA) в положении между 69 и 70) в комбинации с T215Y/F и другими ТАМ обеспечивают выраженную резистентность ко всем НИОТ и тенофовиру

Таблица 9: Мутации, обуславливающие резистентность к ННИОТ

ННИОТ	Мутации, которые чаще всего вызывают выраженную резистентность даже в изолированной форме	Мутации, влияющие на активность препарата и ассоциированные с резистентностью
Эфавиренз	K101P, K103N/H/S/T, V106M, Y188L, G190C/E/Q/S, M230L	L100I, V108I, Y181C/(I), Y188C, G190A, P225H, K103R+V179D
Невирарин	K101P, K103N/H/S/T, V106A/M, Y181C/I/V, Y188C/L/H, G190A/C/E/Q/S/T/V	L100I, V108I, K103R+V179D
Этравирин	L100I, K101P, Y181C/I/V, M230L	V90I, A98G, K101E/H, V106I, E138A/G/K/Q, V179D/F/T, G190A/S, F227C
Рилпивирин	K101E/P, E138K/R/A/G/Q/S, Y181I/V, M230I/L	V90I, L100I, Y181C, Y188L, V189I, H221Y, F227C, M230V, L100I+K103N



Таблица 10: Мутации, обуславливающие резистентность к ИП

ИП	Клинически значимые мутации резистентности и изменения профиля резистентности	Дополнительные мутации, которые могут обуславливать промежуточную резистентность
Саквинавир/г	I84V/A или 48V/M 3 мутации из списка: L10F/I/M/R/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73CST, 82A/F/S/T и L90M; или 4 мутации из списка: L10I/R/V, I54V/L, A71V/T, V77I, V82A/ F/S/T и L90M Потенциальное восстановление чувствительности при наличии мутации L76V	≥ 2 PRAM*
Нелфинавир	D30N или I84A/V или N88S/D L90M	V82A/F/S/T и как минимум 2 мутации из списка: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I ≥ 2 PRAM*
Фосампре-навир/г	I50V L76V вместе с другими мутациями резистентности к ИП V32I + I47V ≥ 6 мутаций из списка: L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V/L/M, L63P, V82A/F/T/S, I84V; или ≥ 3 мутаций из списка: 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; или ≥ 3 мутаций из списка: L10F/I/V, L33F, M46I/I I47V, I54L/M/V/A/T/S, A71V, G73S/A/C/T, V82A/F/C/G и L90M	≥ 2 PRAM*
Лопинавир/г	I47A+V32I ≥ 3 мутаций из списка: M46I, I47A/V, L50V, I54A/M/V, L76V, V82FATS, I84V L76V вместе с другими мутациями резистентности к ИП	5-7 мутаций из списка: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M46I/L, F47V/A, I50V, F53L, I54L/T/V, A71I/L/V/T, G73S, V82A/F/T, I84V, L90M ≥ 2 PRAM*
Атазанавир/г	I50L – часто комбинируется с A71V – ≥ 4 мутаций из списка: 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 и L90M Потенциальное восстановление чувствительности при наличии мутации L76V	N88S ≥ 2 PRAM*

## 368 Антиретровирусная терапия (АРТ)

Таблица 10: Мутации, обуславливающие резистентность к ИП (продолжение)

ИП	Клинически значимые мутации резистентности и изменения профиля резистентности	Дополнительные мутации, которые могут обуславливать промежуточную резистентность
Типранавир/г	<p>≥ 7 мутаций из списка: K20M/R/V, L33F, E35G, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 058E, H69K, T74P, V82L/T, N83D и I84V;                      Двойная мутация V82L/T и I84V                      Индекс &gt;10 на основании:                      (I10V (+1), L24I (-2), M36I (+2), N43T (+2), M46L (+1), I47V (+6), I50L/V (-4) I54A/M/V (+3), I54L (-7) 058E (+5), T74P (+6), L76V (-2), V82L/T (+5), N83D (+4), I84V (+ 2))                      Потенциальное восстановление чувствительности при наличии мутации L76V                      Дополнительные мутации, ассоциированные с резистентностью: I54S, I84C</p>	<p>6 мутаций из списка: K20M/R/V, L33F, E35G, N43T, M46L, I47V, I54A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D и I84V;                      Двойная мутация V82L/T и I84V                      Индекс 3-10 на основании:                      (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))</p>
Дарунавир/г	<p>≥ 4 мутаций из списка:                      V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V                      (мутации 32V, I50V, I54M, L76V и I84V являются основными и имеют высокий взвешенный коэффициент)                      Дополнительные мутации, ассоциированные с резистентностью: L10F, E35N, I47A, V82L, G48M, V82F</p>	<p>≥ 3 мутаций из списка:                      V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V                      (мутации I50V, I54M, L76V и I84V являются основными и имеют высокий взвешенный коэффициент)</p>

\* К PRAM (мутации, ассоциированные с резистентностью к ингибиторам протеаз) относятся L33I/F/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M. Они вызывают выраженную резистентность к ИП.

Таблица 11: Мутации, обуславливающие резистентность к ингибиторам проникновения

Ингибитор слияния	Мутации резистентности
Т-20 (энфувиртид)	G36A/D/E/S/V или I37V или 38A/M/E/K/V или Q39R Q40H/K/P/R/T или N42T/D/S или N42T+(N43S/N43K) N43D/KH/S или L44M или L44M+ G36S или L45M/L/Q
Антагонисты CCR5	Описаны отдельные мутации, ассоциированные с резистентностью, однозначно установленные примеры мутаций отсутствуют

Потеря чувствительности при двойной мутации наблюдается значительно чаще, чем при единичной мутации.

Таблица 12: Мутации, обуславливающие резистентность к ралтегравир

ИИ (ингибиторы интегразы)	Мутации резистентности (механизмы и ключевые мутации)	Дополнительные мутации и изменения профиля резистентности, которые могут привести к резистентности или ее усилению
Ралтегравир	Q148H/G/K/R/E, N155H, Y143H/R/C, T66I + E92Q Появление дополнительных мутаций приводит к повышению уровня резистентности.	L74M, E92Q/V, T97A, T66I, V151I/A/L, E138A/K, G140A/S, E157Q, G163R/K, S230R, G118R
Элвитегравир	T66I/A, E92Q, T97A, S147G, Q148R, N155H	H51Y, T66Q/K, L68V, E92V/G, T97A, E138K, G140S, Y143R, G148H/K, V151A/L, S230R
Долутегравир	Q148R + G140S G148H/K/R плюс 2 дополнительные вторичные мутации R263K	H51Y, L74IM, E92Q, E138A/K/T, G140S/A N155H+E92Q G118R

### Литература

- Abram M, Hluhanich R, Goodman D, et al. Effect on primary Elvitegravir mutations in HIV-integrase on drug susceptibility and viral replication fitness. Abstract 3, XXI Int Workshop on HIV and hepatitis virus drug resistance and curative strategies 2012, Sitges, Spain.
- Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation NNRTI active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48: 4680-6.
- Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:718-27.
- Bachelor L, Winters B, Harrigan R, et al. Estimation of phenotypic clinical cut-offs for virco®Type HIV-1 through meta analyses of clinical trial and cohort data. *Antiviral Therapy* 2004, 9:S154. [http://www.aegis.com/conferences/hivdrw/2004/Session\\_6.pdf](http://www.aegis.com/conferences/hivdrw/2004/Session_6.pdf)
- Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2000, 14:F83-93.
- Baxter JD, Schapiro JM, Boucher CA, et al. Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 protease associated with reduced susceptibility and virologic response to the protease inhibitor tipranavir. *J Virol* 2006, 80: 10794-801.
- Beerenwinkel N, Daumer M, Oette M, et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. *Nucleic Acids Research* 2003, 13: 3850-3855.
- Bennet DE, Camacho RJ, Ortelea D, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance: 2009 update. *PLoS One*: e4724.
- Boroto-Esoda K, Parkin N, Miller MD. A comparison of the phenotypic susceptibility profiles of emtricitabine and lamivudine. *Antivir Chem Chemother* 2007,18:297-300.
- Braun P, Wiesmann F. Phenotypic assays for the determination of coreceptor tropism in HIV-1 infected individuals. *Eur J Med Res* 2007, 12: 463-472.
- Braun P, Wolf E, Hower M, et al. Genotypic and phenotypic HIV Tropism testing predicts the outcome of Maraviroc regimens. Abstract 47, XVIII IHDRW 2009, Fort Myers/Antiviral Therapy Vol. 14, Suppl. 1, 2009 (p. 51).
- Brillant J, Klumpp K, Swallow S, et al. In vitro resistance development for a second-generation NNRTI: TMC125. *Antivir Ther* 2004, 9:S20.
- Brumme ZL, Gondrich 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, 192:466-474.
- Buckton AJ1, Prabhu D, Motamed C, Harris RJ, Hill C, Murphy G, et al. Increased detection of the HIV-1 reverse transcriptase M184V mutation using mutation-specific minority assays in a UK surveillance study suggests evidence of unrecognized transmitted drug resistance. *HIV Med.* 2011, 12(4):250-4.
- Buonaguro L, Tornesello ML and F. M. Buonaguro FM. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype Distribution in the Worldwide Epidemic: Pathogenetic and Therapeutic Implications. *J. Virol.* 2007, 81(19):10209- 10219.
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, noninferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382:700-708.
- Canducci F, Ceresola ER, Boeri E, et al. Cross-resistance profile of the novel integrase inhibitor Dolutegravir (S/GSK1349572) using clonal viral variants selected in patients failing raltegravir. *J Infect Dis* 2011, 204:1811-5.
- 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.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis.* 2014 [Epub ahead of print].
- Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection. *Drugs* 2004, 64: 2101-24.
- Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004, 350: 1023-35.

## 370 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Clotet B et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir/ritonavir in antiretroviral naive subjects: 48 week subgroup analyses from FLAMINGO. Abstract LBPS4/6, 14th EACS, 2013, Brussels, Belgium.
- Cohen CJ, Hunt S, Sension M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16: 579-88.
- Colonna R, Rose R, McLaren C, et al. Identification of I50L as the signature atazanavir-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis* 2004a, 189:1802-10. Colonna RJ, McLaren C, Kelleher T. Pathways to Atazanavir resistance in treatment-experienced patients on Atazanavir containing regimens. Abstract/Poster 3.1, 2nd European HIV Drug Resistance Workshop 2004b, Rome, Italy.
- Conradie F, Sanne I, Venter W, et al. Failure of lopinavir-ritonavir containing regimen in an antiretroviral-naive patient. *AIDS* 2004, 18:1041-1085.
- Cooper D, Hall D, Jayaweera D, et al. Baseline phenotypic susceptibility to tipranavir/ritonavir is retained in isolates from patients with multiple protease inhibitor experience (BI 1182.52). Abstract 596, 10th CROI 2003, Boston, MA, USA.
- Corzillius M, Mühlberger N, Sroczynski G, et al. Cost effectiveness analysis of routine use of genotypic antiretroviral resistance testing after failure of antiretroviral treatment for HIV. *Antivir Ther* 2004, 9:27-36.
- Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005, 65: 1669-77.
- DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1- Infektion, (Version 04\_2012.2 vom 22.02.2012). <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1> da Silva D, Van Wesenbeeck L, Breilh D, et al. HIV-1 resistance patterns to integrase inhibitors in antiretroviral- experienced patients with virological failure on raltegravir-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65:1262-9.
- Delaugerre C, Flandre P, Chaix ML, et al. Protease gene mutations in a trial comparing first-line lopinavir/ritonavir monotherapy to lopinavir/ritonavir + zidovudine/lamivudine (MONARK-TRIAL). *Antivir Ther* 2007, 12: S84 (Abstract 75).
- Delaugerre C, Flandre P, Marcelin AG, et al. National survey of the prevalence and conditions of selection of HIV-1 reverse transcriptase K70E mutation. *J Med Virol* 2008, 80:762-765.
- Delaugerre C, Flandre P, Chaix ML, et al. Protease inhibitor resistance analysis in the MONARK trial comparing first-line lopinavir-ritonavir monotherapy to lopinavir-ritonavir plus zidovudine and lamivudine triple therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:2934-9.
- Delgado E, Fernandez-Garcia A, Vega Y, et al. Evaluation of genotypic tropism prediction tests compared with in vitro co-receptor usage in HIV-1 primary isolates of diverse subtypes. 2012, 67(1):25-31.
- De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of resistance to antiviral drugs - clinical implications. *AIDS Rev* 2002, 4: 64-82.
- De Mendoza C, Rodriguez C, Corral A, et al. Evidence for a different transmission efficiency of viruses with distinct drug-resistant genotypes. Abstract 130, XII Int HIV Drug Resistance Workshop 2003, Los Cabos, Mexico. [http://www.mediscover.net/Journals\\_PDF/Session5.pdf](http://www.mediscover.net/Journals_PDF/Session5.pdf)
- De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel HIV type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:2314-21.
- De Meyer S, Cao-Van K, Lathouwers E, Vangeneugden T, de Bethune M. Phenotypic and genotypic profiling of TMC114, lopinavir and tipranavir against PI-resistant HIV-1 clinical isolates. Abstract 43, 4th European HIV Drug Resistance Workshop 2006, Monte Carlo, Monaco.
- De Meyer S, Dierynck I, Lathouwers E, et al. Identification of mutations predictive of a diminished response to darunavir/ritonavir: Analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1, 2, 3 and DUET-1 and 2. Abstract 54, 6th Eur HIV Drug Resistance Workshop 2008, Budapest, Hungary.
- De Meyer S, T. Vangeneugden, B. van Baelen, et al. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24: 379-388.
- De Meyer S, Descamps D, Van Baelen B, et al. Confirmation of the negative impact of protease mutations I47V, I54M, T74P and I84V and the positive impact of protease mutation V82A on virological response to darunavir/ritonavir. Abstract 126, XVIII IHDRW, 2009, Fort Myers.
- Descamps D, Lambert-Niclot S, Marcelin AG, et al. Mutations associated with virological response to darunavir/ritonavir in HIV-1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Antimicrob Chemother.* 2009, 63(3):585-92.
- Deval J, White KL, Miller MD, et al. Mechanistic basis for reduced viral and enzymatic fitness of HIV-1 reverse transcriptase containing both K65R and M184V mutations. *J Biol Chem* 2004, 279:509-16.
- Doyon L, Tremblay S, Bourgon L, Wardrop E, Cordingley MG. Selection and characterization of HIV-1 showing reduced susceptibility to the non-peptidic protease inhibitor tipranavir. *Antiviral Res* 2005, 68: 27-35.
- Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *PNAS* 1993, 90:4171-4175.
- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999, 353:2195-99.
- Eberle J, Goebel FD, Postel N, et al. Amino acid changes in the HIV-1/gp41 HR1 region associated with ongoing viral replication selected by T-20 (enfuvirtide) therapy. Abstract/Poster 43, 3rd European Conference on Viral Diseases 2004, Regensburg, Germany.
- 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. *N Engl J Med* 1995, 333:1662-1669.
- Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis.* 2013, 207(5):740-8. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, 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 randomised noninferiority trial. *Lancet* 2006, 368:476-482.

- Eron J, Young B, Cooper D, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010, 375:396-407
- Frentz D1, Boucher CA, van de Vijver DA. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *AIDS Rev* 2012, 14(1):17-27.
- Friend J, Parkin N, Liegler T, et al. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS* 2004, 18:1965-70.
- Garcia-Lerma JG, MacInnes H, Bennett D, et al. A novel genetic pathway of HIV type 1 resistance to stavudine mediated by the K65R mutation. *J Virol* 2003, 77:5685-5693. <http://intapp.medscape.com/px/medlineapp/getdoc?pmi=12719561&cid=med>
- 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.
- Garrido C, Roulet V, Chueca N, et al. Evaluation of eight different bioinformatics tools to predict viral tropism in different human immunodeficiency virus type 1 subtypes. *J Clin Microbiol* 2008, 46:887-91.
- Gianotti N, Seminari E, Guffanti M, et al. Evaluation of atazanavir Ctrough, atazanavir genotypic inhibitory quotient, and baseline HIV genotype as predictors of a 24-week virological response in highly drug-experienced, HIV-infected patients treated with unboosted atazanavir. *New Microbiol* 2005, 28: 119-25.
- Goethals O, Clayton R, Wagemans E, et al. Resistance mutations in HIV-1 integrase selected with raltegravir or elvitegravir confer reduced susceptibility to a diverse panel of integrase inhibitors. Abstract 9, XVII International HIV Drug Resistance Workshop 2008, Sitges.
- Grant GM, Liegler T, Spotts G, et al. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco, 2000-2002. Abstract 120, XII International HIV Drug Resistance Workshop, 2003, Los Cabos, Mexico. Grossman Z, Istomin V, Averbuch D, et al. Genetic variation at NNRTI resistance-associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. *AIDS* 2004a, 18: 909-15.
- Hachiya A, Kodama E, Schuckmann M, et al. K70Q adds high-level Tenofovir resistance to "Q151M complex" HIV reverse transcriptase through the enhanced discrimination mechanism. *PLoS ONE* 6: e16242. doi: 10.1371/journal.pone.0016242
- Hackett Jr J, Harris B, Holzmayer V, et al. Naturally occurring polymorphisms in HIV-1 Group M, N, and O integrase: implications for integrase inhibitors, Abstract 872, 15th CROI 2008, Boston, MA, USA.
- Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *J Infect Dis* 2000, 181:912-920.
- Hatano H, Lampiris H, Fransen S, et al. Evolution of integrase resistance during failure of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, 54: 389-393.
- 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-naïve patients. Abstract 40LB, 15 th CROI, 2008, Boston, MA, USA.
- Hofstra M, Savaugel N, Albert J. et al. Increasing number of HIV-1 diagnoses with transmitted drug resistance across Europe despite stable prevalence. Abstract PS2/1, 14th EACS 2013, Brussels, Belgium.
- Huang W, Frantzell A, Petropoulos C. Contribution of Raltegravir selected secondary mutations to reduction in Elvitegravir susceptibility of patient-derived HIV integrase containing Y143 mutations. *Antiviral Therapy* 2013; 18 Suppl 1: A115 (Abstract 89).
- Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis* 2006, 194:926-930.
- Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to protease inhibitor Ro 31-8959. *Virology* 1995, 206:527-534.
- Jegede O, Babu J, Di Santo R et al. HIV Type 1 Integrase Inhibitors: From Basic Research to Clinical Implications. *AIDS Rev* 2008, 10:172-89
- Jensen B. Die RESINA-Kohorte 2001-2012. Projekttreffen der epidemiologischen und molekularbiologischen Surveillance von HIV in Deutschland, Berlin, Deutschland. [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Projekttreffen\\_2013.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Projekttreffen_2013.pdf?blob=publicationFile).
- Johnson JA, Li J-F, Wei X, Lipscomb J, Irlbeck D, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS* 2008, 5(7): e158. Johnson VA, Calvez V, Günthard HF, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. *Top Antivir Med* 2013, 21:6-14.
- Kagan RM, Johnson EP Siaw MF, et al. Comparison of genotypic and phenotypic HIV type 1 tropism assay: results from the screening samples of Cenicriviroc Study 202, a randomized phase II trial in treatment-naïve subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014, 30(2):151-9.
- Kagan RM, Shenderovich MD, Heseltine PN, Ramnarayan K. Structural analysis of an HIV-1 protease I47A mutant resistant to the protease inhibitor lopinavir. *Protein Sci* 2005, 14: 1870-8.
- Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol* 2001, 75:7462-9.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a Next-Generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:813-821
- Kuecherer C, Meixenberger K, Somogyi S. Trends in der Übertragung resistenter HIV. Projekttreffen der epidemiologischen und molekularbiologischen Surveillance von HIV in Deutschland, Berlin, Deutschland. [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Projekttreffen\\_2013.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Projekttreffen_2013.pdf?blob=publicationFile).

## 372 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- Kuecherer C, Meixenberger K, Jansen K, et al. In vivo persistence of transmitted drug-resistant HIV in patients with a known date of HIV-1 seroconversion. Abstract 24, Deutsch-Österreichischer AIDS Kongress 2013, Innsbruck, Österreich.
- Lafeuillade A, Tardy JC. Stavudine in the face of cross-resistance between HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. *AIDS Rev* 2003, 5:80-6.
- 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.
- Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989, 246:1155-1158.
- Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. *Antivir Ther* 2001, 6:38.
- Lataillade M, Molina J M, Thiry I et al. The CASTLE study 48 week results: the impact of HIV subtypes and baseline resistance on treatment outcomes and the emergence of resistance. *Antiviral Therapy* 2008, 13 Suppl 3: A135 (Abstract 123)
- Lewis M, Simpson P, Franssen S, et al. CXCR4-using virus detected in patients receiving maraviroc in the Phase III studies MOTIVATE 1 and 2 originates from a pre-existing minority of CXCR4-using virus. *Antiviral Therapy* 2007, 12:S65 (Abstract 56).
- Li JZ, Paredes R, Ribaldo H, Svarovskaia ES, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations and the risk of NNRTI-based antiretroviral treatment Failure: A systematic review and pooled analysis. *JAMA* 2011, 305:1327-1335. Loveday C, Devereux H, Hockett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. *AIDS* 1999, 13: 627-628.
- Lu J, Sista P, Giguel F, Greenberg M, Kuritzkes DR. Relative replicative fitness of HIV type 1 mutants resistant to enfuvirtide. *J Virol* 2004, 78: 4628-37.
- Maguire M, Shortino D, Klein A, et al. Emergence of resistance to protease inhibitor amprenavir in HIV type 1- infected patients: selection of four alternative viral protease genotypes and influence of viral susceptibility to coadministered reverse transcriptase nucleoside inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:731-8. Malet I, Fourati S, Charpentier C, et al. The HIV-1 integrase G118R mutation confers raltegravir resistance to the CRF02\_AG HIV-1 subtype. *J Antimicrob Chemother*. 2011, 66(12):2827-30.
- Margot N, Miller M. And Chuck S. Low rates of integrase resistance for elvitegravir and raltegravir at week 48 in the phase 3 clinical study GS-US-183-0143. Abstract 12/3, EACS 2011, Belgrade, Serbia.
- Margot N, Hluhanich R, Jones G, et al. In vitro resistance selections using elvitegravir, raltegravir, and two metabolites of elvitegravir M1 and M4. *Antiviral Research* 2012, 93: 288-296.
- Margot N, Liu Y, Babusis D, et al. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (TAF) against Major NRTI-Resistant Viruses: Improvement over TDF/TFV is Driven by Higher TFV-DP Loading in Target cells. *Antiviral Therapy* 2013; 18 Suppl 1: A93 (Abstract 73).
- Margot NA, Martin R, Miller MD, and Callebaut C. Drug Resistance Mutations in Treatment-Naïve HIV-Infected Patients 2000-2013. Abstract 578, CROI 2014, Boston, MA, USA.
- 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, 52:1351-8.
- Malet I, Fourati S, Charpentier C, et al. The HIV-1 integrase G118R mutation confers raltegravir resistance to the CRF02\_AG HIV-1 subtype. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:2827-2830.
- Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in HIV type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47: 594-600.
- Marcelin AG et al. Mutations associated with response to boosted tipranavir in HIV-1-infected PI-experienced patients. Abstract 612, 14th CROI 2007b, Los Angeles, CA, USA.
- Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet* 2005, 365: 1031-8.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid onset and durable antiretroviral effect of raltegravir (MK-0518), a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients: 48- week results. Abstract TUAB104, 4th IAS 2007, Sydney, Australia.
- Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1836-42.
- Masquelier B., Assoumou KL, Descamps D, et al. Clinically validated mutation scores for HIV-1 resistance to fosamprenavir/ritonavir. *J Antimicrob Chemother* 2008, 61:1362-1368.
- Mayers D, Leith J, Valdez H, et al. Impact of three or four protease mutations at codons 33, 82, 84 and 90 on 2 week virological responses to tipranavir, lopinavir, amprenavir and saquinavir all boosted by ritonavir in Phase 2B trial BI 1182.51. *Antivir Ther* 2004, 9:S163.
- McGovern RA, Thielen A, Mo T, Portsmouth S., et al. Population-based sequencing of the V3-loop can predict the virological response to maraviroc in treatment-naïve patients of the MERIT trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(3):279-86.
- McNicholas P. Clonal analysis of the gp120 V3 loop from clinical isolates displaying phenotypic resistance to Vicriviroc. Abstract H-906, 49th ICAAC 2009, San Francisco, CA.
- Mesplède T, Quashie P, Osman N, et al. Viral fitness cost prevents HIV-1 from evading dolutegravir drug pressure. *Retrovirology*. 2013, 10: 22
- Métifiot M, Vandegraaff N, Maddali K, et al. Elvitegravir overcomes resistance to raltegravir induced by integrase mutation Y143. *AIDS* 2011, 25:1175-8.

- Melikian GL, Rhee SY, Varghese V, Porter D, White K, Taylor J, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. *J Antimicrob Chemother.* 2014, 69(1):12-20.
- Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:3465-72.
- Miller MD, Margot N, Lu B, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. *J Infect Dis* 2004, 189:837-46.
- Mo H, King MS, King K, et al. Selection of resistance in protease inhibitor-experienced, HIV type 1-infected subjects failing lopinavir- and ritonavir-based therapy: Mutation patterns and baseline correlates. *J Virol* 2005, 79: 3329-38.
- Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/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: 6466-55
- Molina JM, Cordes C, Ives P, et al. Efficacy and safety of TMC278 in treatment-naïve, HIV-infected patients: week 96 data from TMC278-C204. *Journal of the International AIDS Society* 2008, 11(Suppl 1):P2 Molina J, J, LaMarca A, Villanueva A, et al. Elvitegravir once-daily is non inferior to raltegravir twice-daily in treatment experienced patients: 48 week results from a phase 3 multicenter, randomized, double blind study. Abstract WELBB05. 6th IAS 2011, Rome, Italy.
- Monge S, Guillot V, Alvarez M, Chueca N, Stella N, et al. Clinically Relevant Transmitted Drug Resistance to First Line Antiretroviral Drugs and Implications for Recommendations. *PLoS ONE* 2014, 9(3): e90710.
- Mori J, Lewis M, Simpson P et al. Characterization of maraviroc resistance in patients failing treatment with CCR5-tropic virus in MOTIVATE 1 and MOTIVATE. Abstract 51, VI. EHDRW 2008.
- Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Inf Dis* 2005, 191:866-872.
- Mueller SM, Daeumer M, Kaiser R, et al. Susceptibility to saquinavir and atazanavir in highly protease inhibitor (PI) resistant HIV-1 is caused by lopinavir-induced drug resistance mutation L76V. *Antiviral Therapy* 2004, 9:S44 (Abstract 38).
- Mulinge M, Lemaire M, Servais JY, et al. HIV-1 Tropism Determination Using a Phenotypic Env Recombinant Viral Assay Highlights Overestimation of CXCR4-Usage by Genotypic Prediction Algorithms for CRRF01\_AE and CRF02\_AG. *PLoS One.* 2013; 8(5): e60566.
- Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. *Antivir Ther* 2001, 6:115-26.
- Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. *AIDS* 1999, 13:2349-59.
- Obermeier M, Pironti, Berg T., et al. HIV-GRADE: A publicly available, rules-based drug resistance interpretation algorithm integrating bioinformatic knowledge. *Intervirology* 2012, 55:102-107.
- Oliveira M1, Mesplède T, Quashie, et al. Resistance mutations against dolutegravir in HIV integrase impair the emergence of resistance against reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2014, 28(6):813-9.
- Palleja S, C Cohen, J Gathe, et al. Efficacy of TBR 652, a CCR5 antagonist, in HIV-1-infected, ART-experienced, CCR5 antagonist-naïve patients. Abstract 53, 17th CROI 2010, San Francisco, CA, USA.
- Pao D, Andrady U, Clarke J, et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. *J AIDS* 2004, 37: 1570-3.
- Parikh UM, Zelina S, Sluis-Cremer N, Mellors JW. Molecular mechanisms of bidirectional antagonism between K65R and thymidine analog mutations in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS* 2007, 21:1405-14.
- Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. *AIDS* 2003, 17: 955-962.
- Pellegrin I, Breilh D, Coureau G, et al. Interpretation of genotype and pharmacokinetics for resistance to fosam- prenavir-ritonavir-based regimens in antiretroviral-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:1473-80.
- Pellegrin I, Breilh D, Ragnaud JM, et al. Virological responses to atazanavir-ritonavir-based regimens: resistancesubstitutions score and pharmacokinetic parameters (Reyaphar study). *Antivir Ther* 2006, 11:421-9.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell lifespan, and viral generation time. *Science* 1996, 271:1582-1586.
- Petropoulos C, Parkin N, Limoli K, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:920-8.
- Picchio GI, Vingerhoets J, Tambuyzer L, Coakley E, Haddad M, Witek J. Short communication prevalence of susceptibility to etravirine by genotype and phenotype in samples received for routine HIV type 1 resistance testing in the United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011, 27:1271-5.
- Porter DP, Kulkarni R, Fralich T, Miller MD, White KL. Characterization of HIV-1 drug resistance development through week 48 in antiretroviral naïve subjects on rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF or efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in the STaR study (GS-US-264-0110). *J AIDS* 2014, 65:318-26.
- Portsmouth S, Valluri S, Daeumer M, et al. Correlation between genotypic (V3 population sequencing) and phenotypic (Trofile ES) methods of characterizing co-receptor usage of HIV-1 from 200 treatment-naïve HIV patients screened for Study A4001078. *Antiviral Res* 2013, 97:60-5.
- Poveda E, Paredes R, Moreno S, et al. Update on clinical and methodological recommendations for genotypic determinations of HIV tropism to guide the usage of CCR5 antagonists. *AIDS Rev* 2012, 14:208-17 Pozniak A, Mingrone H, Shuldyakov A, et al. Dolutegravir vs raltegravir in ART-experienced, integrase-naïve subjects: 24-week interim results from SAILING (ING111762). Abstract 179LB, 20th CROI 2013, Atlanta, GA, USA. Prosperi M, Bracciale L, Fabbiani M, et al. Comparative

## 374 Антиретровирусная терапия (АРТ)

- determination of HIV-1 co-receptor tropism by Enhanced Sensitivity Trofile, gp120 V3-loop RNA and DNA genotyping. *Retrovirology* 2010, 7:56.
- Prosperi M, Mackie N, Giambenedetto S, et al. Detection of drug resistance mutations at low plasma HIV-1 RNA load in a European multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:1886-96.
- Quashie PK, Mesplede T, Han Y, et al. Characterization of the R263K Mutation in HIV-1 Integrase That Confers Low-Level Resistance to the Second-Generation Integrase Strand Transfer Inhibitor Dolutegravir. *J Virol*. 2012, 86(5):2696-2705.
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2013, 13:927-935.
- Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virological failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012, 59:39-46.
- Rockstroh J, DeJesus E, Saag M, et al. Long-term safety and efficacy of raltegravir (RAL)-based versus efavirenz (EFV)-based combination therapy in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year double-blind results from STARTMRK. Abstract LBPE19. XIX IAC 2012, Washington DC
- Ross L, Parkin L, Chappey C, et al. HIV clinical isolates containing mutations representative of those selected after first line failure with unboosted GW433908 remain sensitive to other protease inhibitors. Abstract 19, XII Int HIV Drug Resist Workshop 2003, Los Cabos, Mexico.
- Sax PE, Islam R, Walensky RP, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* 2005, 41: 1316-23.
- 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.
- Schuurmann R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Inf Dis* 1995, 171: 1411-1419.
- Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. *J Infect Dis* 1995, 172:70-78. Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW, Albrecht MA, Katzenstein DA. Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS* 2004, 18: 1781-5.
- Sierra S, Kaiser R, Lübke N, et al. Prediction of HIV-1 Coreceptor Usage (Tropism) by Sequence Analysis using a Genotypic Approach. *J Vis Exp* 2011, 58: e3264
- Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials* 2010, 11:125-32.
- Sista PR, Melby T, Davison D, et al. Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. *AIDS* 2004, 18:1787-94.
- Sui H, Gui T, Jia L, et al. Different Frequencies of Drug Resistance Mutations among HIV-1 Subtypes Circulating in China: A Comprehensive Study. *PLoS One* 2014, 9(3):e91803.
- Smith K, Fine D, Patel P, et al. Efficacy and Safety of Abacavir/Lamivudine Compared to Tenofovir/Emtricitabine in Combination with Once-daily Lopinavir/Ritonavir through 48 Weeks in the HEAT Study. Abstract 774, 15th CROI 2008, Boston, MA, USA.
- Simon B, Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, et al. HIV coreceptor tropism in antiretroviral treatment-naïve patients newly diagnosed at a late stage of HIV-Infection. *AIDS* 2010, 24:2051-2058.
- Snoeck J, Kantor R, Shafer RW, et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of HIV are subtype dependent. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:694-701. Soriano V, Cox J, Eron J et al. Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) treatment of subjects with raltegravir (RAL) resistance: viral suppression at week 24 in the VIKING study. 13th European AIDS Conference, PS1/2, Belgrade, 2011. Skrabal K, Low AJ, Dong W, et al. Determining human immunodeficiency virus coreceptor use in a clinical setting: degree of correlation between two phenotypic assays and a bioinformatic model. *J Clin Microbiol* 2007, 45:279-84. Stawiski E, Paquet A, Napolitano C, et al. Identification of novel mutations strongly associated with darunavir and tipranavir resistance and their trends in a commercial database. Abstract H-912, 50th ICAAC 2010, Boston, MA, USA.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Tepller H, et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010, 50:605-12.
- Svicher V, Alteri V, Artese A, et al. Different Evolution of Genotypic Resistance Profiles to Emtricitabine Versus Lamivudine in Tenofovir - Containing Regimens, *J AIDS* 2010, 55, 336-344.
- Swenson L, Mo T, Dong W, et al. Deep Sequencing to Infer HIV-1 Co-Receptor Usage: Application to Three Clinical Trials of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients. *JID* 2011:203, 237-45
- Symons J, Vandekerckhove L, Paredes R, et al. Impact of triplicate testing on HIV genotypic tropism prediction in routine clinical practice. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18:606-12.
- Tambuyzer L, Vingerhoets J, Azijn H, et al. Characterization of genotypic and phenotypic changes in HIV-1- infected patients with virologic failure on an etravirine-containing regimen in the DUET-1 and DUET-2 clinical studies. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, 26(11):1197-205.
- Tural C, Ruiz L, Holtz C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002, 16:209-18. Abstract:
- Underwood M, St Clair M, Ross L, et al. Cross-resistance of clinical Samples with K65R, L74V, and M184V Mutations. Abstract 714, 12 th CROI, Boston, MA, USA. <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25534.htm> Underwood M, Vavro C, Haney R, et al. Epidemiology of Dolutegravir (DTG) Resistance in ~700 RAL-Resistant Isolates. *Antiviral Therapy* 2013a; 18 Suppl 1: A108 (Abstract 85).



- Underwood M, Dudas K, Horton J, et al. Analysis and characterization of treatment-emergent resistance in ART- experienced, integrase inhibitor-naïve subjects with Dolutegravir (DTG) vs Raltegravir (RAL) in SAILING (ING111762).. *Antiviral Therapy* 2013b; 18 Suppl 1: A29 (Abstract 21).
- Valer L, De Mendoza C, De Requena DG, et al. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. *AIDS* 2002, 16:1964-6.
- Vandekerckhove LPR, A M J Wensing AMJ, Kaiser R, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:394-407.
- Van Wesenbeeck L, Rondelez E, Feyaerts M, et al. Cross-resistance profile determination of two second-generation HIV-1 integrase inhibitors using a panel of recombinant viruses derived from raltegravir-treated clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:321-5.
- Vavro C, Huang J, Avatapally C, et al. Durable efficacy and limited integrase resistance evolution in subjects receiving Dolutegravir after failing prior integrase inhibitor regimens: Week 48 results from Viking-3. *Antiviral Therapy & Infectious Diseases* 2014, 2:7-8 (abstract O\_5).
- Vavro C, Huang J, Underwood M, et al. Integrase genotypic and phenotypic predictors of antiviral response to DTG in subjects with resistance to integrase inhibitors. *Antiviral Therapy* 2013; 18 Suppl 1: A37 (Abstract 29). Verhofstede C, Vandekerckhove L, Eygen V, et al. CXCR4-using HIV type 1 variants are more commonly found in peripheral blood mononuclear cell DNA than in plasma RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 50(Suppl 2): 126-36.
- Vingerhoets J, Azijn H, Fransens 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, Tambuyzer L, Azijn H, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS* 2010, 24:503-514. Walter H, Eberle J, Mueller H, et al. 2012. Leitlinien zur Tropismus-Testung Stand Dezember 2012: Empfehlungen zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs (Version Dezember 2012). <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>
- Weber J, Chakraborty B, Weberova J, Miller MD, Quinones-Mateu ME. Diminished replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates harboring the K65R mutation. *J Clin Microbiol* 2005, 43: 1395-400. Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, Yang H, Colonna R. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of HIV type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:3816-24.
- Wensing AM, Boucher CA. Worldwide transmission of drug-resistant HIV. *AIDS Rev* 2003, 5:140-55.
- 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.
- 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.
- White K, Kulkarni R, Abram M, et al. Longitudinal resistance analyses of the phase 3 EVG/COI/FTC/TDF studies. *Antiviral Therapy & Infectious Diseases* 2014, 2:15 (abstract O\_12).
- White KL, Margot NA, Ly JK, et al. A combination of decreased NRTI incorporation and decreased excision determines the resistance profile of HIV-1 K65R RT. *AIDS* 2005, 19:1751-60.
- Wiese N, Müller H, Hingst K, et al. Primary resistance mutations and polymorphisms in gp41-sequences of HIV- 1 B-and non-B subtypes from Fuzeon-naïve patients. Abstract P174, 10. Deutscher und 16. Österreichischer AIDS Kongress 2005, Wien.
- Wiesmann F, Vachta J, Ehret R, et al. The L76V mutation in HIV-1 protease is potentially associated with hypersusceptibility to protease inhibitors Atazanavir and Saquinavir: is there a clinical advantage? *AIDS Res Ther* 2011, 8:7. Wilson JW. Update on antiretroviral drug resistance testing: Combining laboratory technology with patient care. *AIDS Read* 2003, 13:25-38. <http://www.medscape.com/viewarticle/448717>
- Wirten M, Malet I, Derache A, et al. Clonal analyses of HIV quasiespecies in patients harbouring plasma genotype with K65R mutation associated with thymidine analogue mutations or L74V substitution. *AIDS* 2005, 19:630-2. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:363-71.
- Young B, Fransen S, Greenberg K, et al. Transmission of integrase strand-transfer inhibitor multi-drug resistant HIV: case report and natural history of response to raltegravir-containing antiretroviral therapy. Abstract TUPE0163, 18th IAC 2010, Vienna.

# ЧАСТЬ 3

СПИД

## 9. Оппортунистические инфекции (ОИ)

CHRISTIAN HOFFMANN

Сегодня многие оппортунистические инфекции (ОИ) стали редко встречаться в индустриально развитых странах Запада. Частота инфекций, ассоциированных с выраженным иммунодефицитом, таких как ЦМВ- и МАС-инфекция, сегодня снизилась до менее чем 10%, по сравнению с наблюдаемой в середине 90-х годов (Brooks 2009, Buchacz 2010). Антиретровирусная терапия не только привела к значительному снижению частоты ОИ, но и в значительной мере изменила их течение. Если раньше продолжительность жизни после появления первых симптомов СПИДа редко составляла более трех лет, сегодня пациенты могут жить со СПИДом 15 лет и более. Это подтверждается результатами нашего собственного исследования: 5-летняя выживаемость при токсоплазмозе головного мозга в 1990-1993 гг. составляла 7 %, уже в 1994-1996 гг. она составляла 29 %. С 1997 года она увеличилась на 78 % (Hoffmann 2007).

До 90 % пациентов, болеющих сегодня СПИДом, не знают о том, что они ВИЧ-инфицированы. Остальные, за некоторыми исключениями, по различным причинам не получали АРТ до установления диагноза СПИД. Часто эти пациенты слишком поздно обращаются к врачу (еще позже, чем в прежние времена), в большинстве случаев к этому времени их состояние уже является угрожающим. Таким образом, СПИД остается опасным для жизни состоянием, и тяжелая ПЦП будет считаться опасным заболеванием, независимо от улучшения долгосрочного прогноза. В краткосрочной перспективе опасность сохраняется. В связи с этим каждый врач, занимающийся сегодня лечением ВИЧ-инфекции, должен хорошо ориентироваться в вопросах диагностики и лечения ОИ.

В этой сфере медицины в последние годы наблюдается некоторый прогресс, однако еще не все проблемы решены. Так некоторые инфекции, такие как ПМЛ или криптоспоридиоз, все еще практически не лечатся, для других заболеваний повышается значение проблем резистентности. Смертность от ПМЛ сегодня практически сравнима со смертностью от неходжкинских лимфом (ART-CC 2009). Следует отметить, что АРТ не приводит к немедленному улучшению ситуации, иногда процессы иммунного восстановления протекают даже тяжелее, а заболевания характеризуются атипичным течением. Воспалительному синдрому восстановления иммунитета (ВСВИ) посвящена отдельная глава.

Кроме того, для многих ОИ сохраняет свое значение проблема диагностики. Если врач не знает о возбудителе, он не сможет его обнаружить! Можно только рекомендовать отправку биологического материала в референтную лабораторию (список партнерских организаций и т. д. можно найти в разделе Сервис на веб-сайте Института Роберта Коха: <http://www.rki.de>), также можно связаться с врачом-специалистом или центром по лечению ВИЧ-инфекции.

Первое правило, которое сегодня действует почти для всех ОИ: чем хуже иммунный статус, тем раньше должны проводиться инвазивные диагностические обследования! Не нужно идти на поводу у желания уберечь пациента от неприятных для него обследований. Если патологии не выявлено, диагностическое обследование должно проводиться повторно. В случае выявления патологии лечение должно быть начато немедленно.

Второе правило звучит следующим образом: многие ОИ можно исключить, если известен иммунный статус. В Таблице 1 представлены характерные показатели уровня CD4.

Третье правило: если на момент развития ОИ АРТ еще не проводится, следует немедленно ее начать. Восстановление иммунитета – это лучшая защита от рецидивов. Специфическое лечение таких инфекций, как ПМЛ или криптоспоридиоз, отсутствует, единственной надеждой является АРТ. В данной ситуации нельзя терять времени. Быстрое начало АРТ также важно для таких инфекций, как ПЦП или токсоплазмоз. Несмотря на то, что лечение ОИ не лишено проблем токсичности и лекарственных взаимодействий, выбор антиретровирусных препаратов продолжает расширяться, что обеспечивает возможность

адекватного реагирования на побочные эффекты. Для участия в исследовании АСТG А5164 было рандомизировано 282 пациента с острыми ОИ (63 % ПЦП), которые должны были начать АРТ либо сразу после выявления ОИ, либо после окончания ее лечения (Zolopa 2009). Через 48 недель в группе, начавшей терапию немедленно, было зарегистрировано значительно меньше случаев летальных исходов и развития СПИДа. Следует отметить, что в группе, начавшей терапию немедленно, риск возникновения необходимости переключения АРТ был несколько выше, однако это не сопровождалось увеличением количества тяжелых нежелательных явлений, случаев ВСВИ или продолжительности пребывания в стационаре. В исследовании АСТG А5164 были получены четкие аргументы в пользу немедленного начала АРТ при ПЦП. Но относится ли это к другим ОИ? Вероятно, не ко всем (Lawn 2011): результаты двух рандомизированных исследований по криптококковому (Makadzange 2010) и туберкулезному менингиту (Török 2011) свидетельствуют не в пользу этого, поскольку были выявлены неблагоприятные последствия раннего начала АРТ (см. также главу, посвященную АРТ в поздно выявленных случаях).

Таблица 1: Пороговые значения уровня клеток CD4, выше которых развитие определенных СПИД-ассоциированных заболеваний является маловероятным. Указаны только абсолютные значения уровня CD4, возможны исключения.

Пороговое значение	Саркома Капоши, туберкулез легких, герпес зостер, бактериальная пневмония, лимфома
< 250/мкл	ПЦП, кандидозный эзофагит, ПМЛ, ВПГ-инфекция
< 100/мкл	Токсоплазмоз головного мозга, ВИЧ-энцефалопатия, криптококкоз, милиарный туберкулез
< 50/мкл	ЦМВ-ретинит, атипичный микобактериоз

В дальнейшем будет представлен обзор актуальных практических данных, без вникания в мелкие детали. Литературные данные в большинстве случаев ограничены интересными обзорами и рандомизированными исследованиями.

#### Литература, обзорные данные по ОИ

- 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
- 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
- Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010, 24:1549-59.
- Hoffmann C, Ernst E, Meyer P, et al. Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-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 antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002, 137:239-50.
- Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011, 24:34-42.
- 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 AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1532-8. 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: 228230.
- Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. *CID* 2011, 52:1374-83.
- 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 (ПЦП)

Это интерстициальная пневмония, от которой в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции умирало большое количество пациентов, возбудителем данного заболевания являются пневмоцисты. В последние годы в изучении данного возбудителя наметился значительный прогресс, что обусловлено, прежде всего, появлением методов ДНК-анализа (обзор: Thomas 2004). В течение длительного времени пневмоцисты относили к простейшим, однако сегодня они считаются грибами (Edman 1988). В 90-е годы стало ясно, что каждый организм крысы, обезьяны или человека, является носителем специфического типа пневмоцист. Также стало ясно, что вид *Pneumocystis carinii*, который в 1910 году был впервые описан итальянским ученым Антонио Карини, у человека практически не встречается, он характерен только для крыс. В связи с этим виды, вызывающие заболевание у человека, были переименованы из *P. carinii* в *P. jiroveci* (по имени чешского паразитолога Отто Йиоровеца). Однако для пневмонии сохранилась аббревиатура ПЦП (PCP), что соответствовало термину «*carinii*» (Stringer 2002).

ПЦП сегодня заболевают преимущественно пациенты, которые не знали о том, что они ВИЧ-инфицированы. Среди 760 «поздно диагностированных» случаев (когда ВИЧ-инфекция и СПИД были диагностированы одновременно) в Европе, зарегистрированных в 1997-2004 гг., ПЦП была наиболее частой ОИ: она встречалась в 35 % случаев (Mussini 2008). Среди заболевших ПЦП были также пациенты, знающие о том, что они ВИЧ-инфицированы, однако не получавшие АРТ или имеющие низкую приверженность лечению (Denis 2014).

ПЦП – это опасное заболевание, лечение которого сегодня находится в руках специалистов по ВИЧ-инфекции. Оно нередко требует ИВЛ, и даже сегодня летальность составляет около 10 % (Walzer 2008, Llibre 2013). Риск летального исхода повышен у пожилых пациентов, а также у пациентов с плохими показателями газового состава крови и низким уровнем гемоглобина (Walzer 2008, Miller 2010). Раньше данное заболевание часто рецидивировало, сегодня это стало редкостью, благодаря АРТ и медикаментозной профилактике. Образование рубцов может приводить к рецидивирующему пневмотораксу. В редких случаях ПЦП может развиваться в рамках синдрома восстановления иммунитета (см. ниже). Внелегочная пневмоцистная инфекция встречается крайне редко. Чаще всего возникают поражения печени, тем не менее, локализация может быть любой (почки, брюшная полость, селезенка, мозговые оболочки, кости, среднее ухо, щитовидная железа). Возможна диссеминированная инфекция, которая, тем не менее, в большинстве случаев диагностируется только на вскрытии.

## Клиническая картина

Классическая триада симптомов ПЦП включает в себя сухой, раздражающий кашель, субфебрильную температуру и медленно прогрессирующую одышку при физической нагрузке (Целенаправленный опрос пациента! Частота дыхания?). Типичным является подострое течение. Часто даже эти симптомы позволяют дифференцировать заболевание от бактериальной пневмонии (продуктивный кашель без выраженной одышки, резкий подъем температуры тела до высоких значений, боль в груди!). Часто наблюдаются кандидоз полости рта и потеря массы тела на несколько килограммов в течение нескольких недель до заболевания. При недостаточной медикаментозной профилактике (редко) симптоматика может быть слабовыраженной. До установления диагноза ПЦП часто проходит несколько недель, иногда даже месяцев. Важно отметить, что декомпенсация чаще всего наступает быстрее, чем можно было бы ожидать, как и при любой интерстициальной пневмонии. Нередко после нескольких недель антибиотикотерапии в амбулаторных условиях (не помогают даже антибиотики широкого спектра!) состояние пациента резко ухудшается, и возникает потребность в ИВЛ. В связи с этим пациент, имеющий четко выраженную одышку в покое или при физической нагрузке, должен быть немедленно госпитализирован.

## Диагностика

При клиническом подозрении на ПЦП должно быть проведено физикальное обследование (Частота дыхания? Патологические шумы при аускультации? Кандидоз полости рта?), после чего следует немедленно выполнить рентгенографию ОГК, а также, по возможности, ВР-КТ легких. На рентгенограмме часто можно увидеть относительно характерную картину: затемнение в форме бабочки (расширение корней с обеих сторон), соответствующее инфильтрации интерстициальной ткани. На ранних стадиях поражаются преимущественно средние и нижние легочные поля. Инфильтрация имеет нечеткие границы, изменения носят диффузный характер, в связи с чем их лучше видно на КТ, чем на рентгенограмме ОГК. Кроме того, КТ также позволяет относительно достоверно отличить ПЦП от других легочных инфекций (Hidalgo 2003).

Если патологических изменений на КТ не выявлено (опыт врача-рентгенолога?), необходимо быстро начать лечение даже без подтверждения диагноза – это решение должно быть основано, прежде всего, на наличии классической триады симптомов, низкого уровня клеток CD4 и отсутствия предшествующей медикаментозной профилактики. Почти всегда уже на ранних этапах присутствует частичная дыхательная недостаточность, которая должна быть подтверждена BGA. Часто повышается уровень ЛДГ, который условно является одним из показателей течения заболевания. Высокий уровень ЛДГ – неблагоприятный показатель, который отражает, пусть и недостаточно четко, тяжесть ПЦП. Уровень СРБ при отсутствии сопутствующих инфекций, напротив, чаще всего остается нормальным.

Анализ мокроты на наличие возбудителя (обзор: Cruciani 2002) чаще всего не помогает, в связи с чем практически всегда требуется бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Немедленное выполнение анализа БАЛ также позволяет своевременно диагностировать такие коинфекции, как ЦМВ, пневмококк. Следует обратить внимание на то, что выполнение БАЛ может способствовать усугублению дыхательной недостаточности. Сегодня для выявления возбудителя чаще всего используется метод иммунофлуоресценции. Возможно, вскоре этот метод будет заменен высокочувствительной ПЦР, которая в настоящее время в рутинной клинической практике не применяется (Fillaux 2008). В большинстве случаев пневмоцисты выявляются и через несколько дней после начала лечения, в связи с чем во время лечения не следует ориентироваться на результаты анализа БАЛ. Рекомендуется отправлять материал только в опытную лабораторию и предупреждать патолога о наличии клинического подозрения на ПЦП, поскольку пневмоцисты легко не заметить.

Существует новый диагностический метод – измерение уровня S-аденозилметионина в крови. Данное вещество является необходимым для метаболизма пневмоцист, однако они не способны производить его самостоятельно. Метод основан на снижении концентрации S-аденозилметионина в крови при ПЦП, что, по-видимому, позволяет достоверно поставить данный диагноз (Skelly 2008). Тем не менее, вопрос о включении данного метода в рутинную диагностику еще рассматривается. Это относится и к другим сывороточным маркерам, таким как бета-D-глюкан, а также к серологическому анализу (Desmnet 2009, Watanabe 2009, Djawe 2010, Gingo 2011, Sax 2011). По-видимому, бета-D-глюкан имеет преимущественное прогностическое значение и может использоваться в качестве диагностического маркера (Wood 2013).

## Лечение

### Общая информация

При наличии клинического подозрения на ПЦП следует немедленно начать лечение. При легком течении (BGA: PO<sub>2</sub> > 70-80 мм рт. ст.) возможно амбулаторное лечение, в крайне легких случаях можно обойтись пероральным приемом препаратов, однако для этого необходимо налаженное сотрудничество с компетентными сотрудниками, осуществляющими уход за ВИЧ-инфицированными больными. Если наблюдение на дому

нереализуемо, то при дыхательной недостаточности, в том числе в каждом случае одышки в покое, при ПЦП следует рекомендовать немедленную госпитализацию в стационар. В случае возникновения потребности в ИВЛ даже сегодня прогноз является неблагоприятным (Crothers 2005, Walzer 2008). Улучшение исхода потенциально возможно при раннем использовании неинвазивных техник (режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением, СИПАП). В частности, это может предотвратить развитие пневмоторакса (Confalonieri 2002). До настоящего времени при лечении наивных пациентов было принято ждать с назначением АРТ до излечения ПЦП, однако в одном из рандомизированных исследований были зафиксированы факты, свидетельствующие в пользу немедленного начала АРТ (Zolora 2009, см. выше). Кроме того, в одном из ретроспективных исследований было зарегистрировано увеличение продолжительности жизни пациентов, которые начали АРТ еще во время пребывания в стационаре по поводу лечения ПЦП (Morris 2003). Потенциальной кумуляции проявлений токсичности и аллергических реакций, приводящих к прекращению терапии ПЦП и АРТ, сегодня чаще всего можно избежать (Watson 2002).

## Препараты

Терапия острого эпизода ПЦП должна продолжаться 21 день. Препаратом выбора является ко-тримоксазол. В легких случаях имеет смысл прием препарата в дозе 3 x 3 таблетки по 960 мг. Тем не менее, прием столь высоких доз перорально часто характеризуется плохой переносимостью со стороны ЖКТ. Были зарегистрированы обнадеживающие случаи применения в более низких дозах, однако контролируемые исследования не проводились (Thomas 2009). Во всех случаях тяжелого течения лечение должно осуществляться в стационаре и включать в себя внутривенное введение препаратов. Ввиду опасности потенциального ухудшения, которое, вероятно, обусловлено пенистым разрушением пневмоцист в альвеолах, одновременно с основным лечением ПЦП всегда должна осуществляться адьювантная терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг (суточная доза, разделить на 1-2 введения) в течение 5-10 дней. Не бойтесь стероидов, особенно при ухудшении показателей BGA! При тяжелой ПЦП это вдвое снижает риск смерти, а также значительно снижает потребность в ИВЛ (Briel 2006). Тем не менее, клиническое ухудшение в течение первой недели лечения не является чем-то необычным. Варианты коррекции первичной терапии следует рассмотреть не ранее чем через неделю после начала лечения и только после исключения коинфекций, к примеру, ЦМВ-инфекции.

На фоне приема высоких доз ко-тримоксазола как минимум три раза в неделю должен выполняться контроль ОАК, уровня электролитов, почечных показателей и трансаминаз. Существенной проблемой, наряду с миелотоксичностью, а также нарушением функции печени и почек, является лекарственная экзантема, которая чаще всего возникает на второй неделе лечения и часто сопровождается лекарственной лихорадкой. Частота данного явления достигает 30 % (Fisk 2009), поэтому необходимо ежедневно осматривать кожу пациента на предмет подобных изменений! При выявлении экзантемы можно попытаться прервать лечение на 1-2 дня, после чего снова начать терапию в половинной дозе на фоне приема антигистаминных препаратов и стероидов. При повторном появлении экзантемы необходимо отменить ко-тримоксазол и назначить альтернативную терапию.

Все альтернативные препараты менее эффективны, чем ко-тримоксазол. При непереносимости или известной аллергии на сульфаниламиды в качестве терапии второго выбора рекомендуется внутривенное введение пентамидина, который сначала применяется в течение нескольких дней по схеме индукционной терапии (200-300 мг в 500 мл 5 %-ного раствора глюкозы или 0,9 %-ного раствора NaCl), а с 6 дня – в половинной дозе. Эта схема терапии характеризуется крайне высокой токсичностью, в связи с чем в течение нескольких лет ее больше не используют. Возможны выраженные изменения содержания электролитов и глюкозы в крови (как гипер-, так и гипогликемия), а также панкреатит, нарушения

сердечного ритма, почечная недостаточность. На начальных этапах лечения контроль уровня гликемии, электролитов и почечных показателей должен проводиться ежедневно.

В крайне легких случаях ПЦП может поддаваться лечению на фоне ежедневного ингаляционного введения пентамидина (суточная доза 300-600 мг, продолжительность лечения – 3 недели) (Arasteh 1990, Montgomery 1995). Тем не менее, опыт подобной терапии не всегда является положительным (Conte 1990, Soo 1990), в клинических рекомендациях США ингаляционная терапия острых эпизодов ПЦП вообще не указана (Benson 2004). Вместо пентамидина также возможно применение суспензии атовахона (она эффективнее, чем ранее применявшаяся таблетированная форма) или комбинации клиндамицина с примахином. Тем не менее, имеющиеся данные относятся лишь к легким и среднетяжелым случаям ПЦП (Hughes 1993, Dohn 1994, Toma 1998). Примахин в Германии больше не зарегистрирован, однако реализуется через международные аптеки. Согласно данным метаанализа, после неудачи на фоне приема ко-тримоксазола максимальные шансы на успех имеет комбинация клиндамицин + примахин (Benfield 2008). По-видимому, она более эффективна, чем пентамидин (Helweg-Larsen 2009). Тем не менее, на фоне подобного лечения существует опасность гемолитической анемии (исключить дефицит Г-6-Ф-ДГ).

В последние годы мы используем альтернативные препараты лишь в исключительных случаях. Вместо этого мы пришли к выводу о необходимости приема высоких доз ко-тримоксазола по любой схеме в течение максимально длительного периода (девиз: «День, когда принимался ко-тримоксазол, – это хороший день!»). Первичная терапия в течение 10 дней проводится почти у всех пациентов, после чего их состояние в большинстве случаев значительно улучшается. Если в период с 10 по 14 день возникает необходимость в отмене ко-тримоксазола из-за экзантемы или проявлений токсичности, целесообразность ежедневного ингаляционного введения пентамидина в течение третьей и последующих недель оспаривается. Тем не менее, исследования по применению данной стратегии до настоящего времени не опубликованы.

### **Медикаментозная профилактика**

Пациенты с уровнем CD4 менее 200 клеток/мкл (или < 14 % от общего количества лимфоцитов) находятся в группе риска и нуждаются в медикаментозной профилактике, в идеале она должна проводиться ко-тримоксазолом. Ежедневный прием потенциально несколько более эффективен, чем прием три раза в неделю (El Sadr 1999). Постепенное повышение дозы в течение 14 дней должно предотвратить развитие аллергических реакций, однако это тяжело осуществимо с практической точки зрения (Para 2000). При умеренно выраженной аллергии на ко-тримоксазол возможна десенсибилизирующая терапия (Leoung 2001), которую обязательно необходимо назначать. Несмотря на то, что эффективность дапсона и ингаляций пентамидина почти аналогична эффективности ко-тримоксазола (Bozzette 1995, Bucher 1997), профилактика ко-тримоксазолом обеспечивает значительно лучшую защиту от бактериальных инфекций, таких как энтериты и пневмонии (DiRienzo 2002). Важно отметить и то, что ко-тримоксазол надежно защищает от токсоплазмоза. У детей с целью десенсибилизации доза суспензии ко-тримоксазола может постепенно повышаться в течение 6 дней по следующей схеме: 12,5, 25, 37,5, 50 и 75 % от 100 %-ной дозировки, равной 480 мг в таблетированной форме. В одном из исследований, проведенном почти на 200 пациентах, случаев тяжелых аллергических реакций выявлено не было, также наблюдалось снижение частоты лихорадки и головных болей. Около трех четвертей всех пациентов вследствие этого могут вновь «привыкнуть» к ко-тримоксазолу. Тем не менее, перед повторным назначением следует подождать 8 недель (Leoung 2001).

Хорошо переносимой альтернативой являются ингаляции пентамидина. Иногда возникает кашель, редко – астматические приступы, крайне редко – пневмоторакс. Ингаляции должны выполняться с использованием соответствующей ингаляционной системы (к примеру, Респиргард П®, но не Парибой®!) и после введения бронходилатирующих β-симпатомиметиков (Беротек Спрей®). Используемая ранее стандартная нагрузочная доза



(3 x 300 мг в течение первых 5 дней) сегодня больше не применяется. У пациентов с заболеваниями легких выполнение ингаляций, вероятно, является менее эффективным.

Все остальные варианты лечения являются проблематичными. Дапсон характеризуется плохой переносимостью со стороны ЖКТ и относительной миелотоксичностью, а также часто приводит к повышению уровня ЛДГ. В таком случае ЛДГ не может применяться в качестве важного диагностического показателя (Ioannidis 1996). Эффективность атовахона в двух многоцентровых исследованиях была сравнима с эффективностью ко-тримоксазола, дапсона и пентамидина (El-Sadr 1998, Chan 1999), в связи с чем данный препарат считается хорошей альтернативой, причем сироп переносится лучше, чем таблетки (Rosenberg 2001). Существенным недостатком является его высокая стоимость (около 1000 евро/месяц). На фоне АРТ медикаментозную профилактику ПЦП можно прекратить в том случае, если уровень CD4 составляет не менее 200 клеток/мкл и сохраняется в течение как минимум трех месяцев (метаанализ: Costiniuk 2011). Лишь единичные случаи ПЦП описаны после отмены медикаментозной профилактики на фоне уровня CD4 более 200 клеток/мкл (Degen 2002, Mussini 2003). По-видимому, при достаточном подавлении репликации вируса достижение уровня CD4 200 клеток/мкл не является обязательным. В ходе анализа пациентов, относящихся к 12 когортам (> 100000 пациенто-лет), было установлено, что риск развития ПЦП у пациентов с уровнем CD4 100-200 клеток/мкл на фоне подавления репликации вируса является крайне низким (COHERE 2010), в связи с чем у пациентов данной категории допустимо прекращение медикаментозной профилактики. Тем не менее, контролируемые исследования не проводились.

Прекращение медикаментозной профилактики приводит не только к снижению частоты побочных эффектов, но и к снижению стоимости лечения, а также риска развития резистентности, поскольку у ВИЧ-инфицированных пациентов постоянно увеличивается количество ко-тримоксазол-резистентных бактерий (Martin 1999).

#### Лечение/профилактика ПЦП (суточные дозировки, если не указано иное)

<b>Лечение острого эпизода</b>		Продолжительность: всегда не менее трех недель
Тяжелое или среднетяжелое течение ПЦП	Ко-тримоксазол	Котрим-ратиофарм® 3 x 5-6 амп. по 480 мг <b>плюс</b> Декортин Н® 2 - 2 - 0 таб. по 20 мг (5-10 дней, дозировка 1 мг/кг)
Легкое течение ПЦП	Ко-тримоксазол	Котрим форте® 3 x 3 таб. по 960 мг
Альтернатива	Пентамидин Атовахон Клиндамицин + Примахин	Пентакаринат® 200-300 мг в/в в течение 5 дней (4 мг/кг), затем – половинная доза В крайне легких случаях: ежедневные ингаляции по 300 мг суспензии Веллвон® 2 x 5-10 мл (2 x 750-1500 мг) Собелин® 3-4 x 1 амп. по 600 мг в/в <b>плюс</b> примахин 1 таб. по 30 мг
<b>Профилактика</b>		При уровне CD4 < 200 клеток/мкл, после эпизода ПЦП
Препарат выбора	Ко-тримоксазол	Котрим® 1 x 1 таб. по 480 мг или Котрим форте® 3 x 1 таб. по 960 мг/нед.
Альтернатива	Пентамидин Дапсон Дапсон + пириметамин Атовахон	Ингаляции Пентакаринат® 300 мг 1-2 x /мес. Дапсон-Фатол® 1 x 2 таб. по 50 мг или Дапсон-Фатол® 1 x 1 таб. по 50 мг <b>плюс</b> Дараприм® 1 x 2 таб. по 25 мг/нед. <b>плюс</b> Лейковорин® 1 x 2 таб. по 15 мг/нед. Суспензия Веллвон® 2 x 5 мл (2 x 750 мг)

#### Проблема резистентности, современные противоречия

Повсеместное применение ко-тримоксазола не прошло бесследно для пневмоцистной пневмонии. В течение длительного времени выполнение анализа на резистентность для данного возбудителя было затруднительным, поскольку он был открыт лишь около 100 лет

назад, и варианты его роста на питательных средах были изучены в недостаточной мере. В настоящее время возможно секвенирование участка генома, отвечающего за синтез дигидроптерат-синтетазы (DHPS). DHPS – это важный фермент метаболизма фолиевой кислоты для многих возбудителей и мишень для сульфаниламидных препаратов, таких как SMX или дапсон. В 1997 году были впервые обнаружены мутации гена DHPS в геноме пневмоцист. Согласно данным крупного исследования, частота мутаций DHPS составляет 43%, в то время как участок генома, отвечающего за синтез дигидрофолатредуктазы (DHFR), которая является мишенью для триметоприма, характеризуется отсутствием мутаций. Сначала подобное отсутствие селекции было расценено как знак того, что триметоприм не эффективен в отношении пневмоцист (Ma 1999); тем не менее, на сегодняшний момент были также обнаружены мутации DHFR (Nahimana 2004). Общая частота резистентности к сульфаниламидам продолжает возрастать и в значительной мере коррелирует с продолжительностью проводимой медикаментозной профилактики и частотой ее неудачного применения (Helweg-Larsen 1999). Тем не менее, вопрос о том, оказывают ли мутации DHPS отрицательное влияние на терапию ПЦП, до сегодняшнего дня остается малоизученным (обзор: Matos 2010). При секвенировании генома была получена дополнительная, потенциально актуальная информация: она свидетельствует о том, что вероятность повторного инфицирования с развитием ПЦП выше, чем вероятность реактивации данной инфекции, хотя ранее считалось наоборот (Wakefield 2003). Резервуаром инфекции считаются пациенты с бессимптомной ВИЧ-инфекцией, у которых часто выявляется носительство пневмоцист (Wakefield 2003), а также ВИЧ-отрицательные пациенты, принимающие стероиды (Maskell 2003), и больные ПЦП. В настоящее время описано много случаев внутрибольничных вспышек и внутрибольничного инфицирования пневмоцистами (Schmoltdt 2008, Le Gal 2012, Sassi 2012). Тем не менее, другие авторы ставят факт передачи инфекции от пациента к пациенту под сомнение (Wohl 2002), до сегодняшнего дня изоляция пациентов с ПЦП не входит в общие рекомендации (Thomas 2004). Пневмоцисты не всегда вызывают клинически манифестное течение пневмонии: у многих пациентов со здоровой иммунной системой наблюдается только «колонизация» (Ponсе 2010, Vargas 2010), что также иногда играет роль при хронических обструктивных заболеваниях легких (Morris 2008). Данные пациенты могут представлять собой резервуар для вспышки инфекции (Le Gal 2012).

#### Литература

- 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.
- 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 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 Retrovirol* 1997, 15:104-14.
- Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of PCP in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 1999, 180:369-76.
- COHERE. Is it safe to discontinue primary Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis* 2010, 51:611-9.
- 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.
- Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/pL and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One* 2011, 6:e28570.
- 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.

- 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.
- Denis B, Guiguet M, de Castro N, et al. Critical importance of long-term adherence to care in HIV infected patients in the cART era: new insights from Pneumocystis jirovecii pneumonia cases over 2004-2011 in the FHDH-ANRS CO4 cohort. *PLoS One* 2014, 9:e94183
- Desmet S, Van Wijngaerden E, Maertens J, et al. Serum (1-3)-beta-D-glucan as a tool for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy. *J Clin Microbiol* 2009, 47:3871-4.
- 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.
- Djave K, Huang L, Daly KR, et al. Serum antibody levels to the Pneumocystis jirovecii major surface glycoprotein in the diagnosis of P. jirovecii pneumonia in HIV+ patients. *PLoS One* 2010, 5:e14259.
- 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 Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. *N Engl J Med* 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.
- Fisk M, Sage EK, Edwards SG, Cartledge JD, Miller RF. Outcome from treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia with cotrimoxazole. *Int J STD AIDS* 2009, 20:652-3.
- Gingo MR, Lucht L, Daly KR, et al. Serologic responses to Pneumocystis Proteins in Human Immunodeficiency Virus Patients With and Without Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *J AIDS* 2011 Mar 3. [Epub ahead of print] Helweg-Larsen J, Benfield T, Atzori C, Miller RF. Clinical efficacy of first- and second-line treatments for HIV-associated Pneumocystis jirovecii pneumonia: a tri-centre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:1282-90. 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, Mauleon 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.
- Le Gal S, Damiani C, Rouillé A, et al. A cluster of Pneumocystis infections among renal transplant recipients: molecular evidence of colonized patients as potential infectious sources of Pneumocystis jirovecii. *Clin Infect Dis* 2012, 54:e62-71.
- 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. Llibre JM1, Revollo B, Vanegas S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-1-infected patients in the late- HAART era in developed countries. *Scand J Infect Dis* 2013, 45:635-44.
- 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. *J Inf Dis* 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, Waite DJ, Lindley A, et al. Asymptomatic carriage of Pneumocystis jirovecii in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003, 58:594-7.
- Matos O, Esteves F. Epidemiology and clinical relevance of Pneumocystis jirovecii Frenkel, 1976 dihydropteroate synthase gene mutations. *Parasite* 2010, 17:219-32.
- Miller RF, Evans HE, Copas AJ, Huggett JF, Edwards SG, Walzer PD. Seasonal variation in mortality of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2010, 21:497-503.
- Montgomery AB, Feigal 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, Scierba 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, Manzardo C, Johnson M, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 2008, 22:2461-9.
- 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 CIOF Study Group. *Clin Infect Dis* 2003, 36:645-51. 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.
- Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, Vargas SL. Pneumocystis colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. *Clin Infect Dis* 2010, 50:347-53.
- 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.

- Sassi M, Ripamonti C, Mueller NJ, et al. Outbreaks of Pneumocystis Pneumonia in 2 Renal Transplant Centers Linked to a Single Strain of Pneumocystis: Implications for Transmission and Virulence. *Clin Infect Dis* 2012 Mar 19. [Epub ahead of print]
- Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011, 53:197-202.
- Schmoldt S, Schuehlegger 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.
- 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.
- Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from humans. *Emerg Infect Dis* 2002, 8:891-6.
- Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *NEJM* 2004, 350: 2487-98.
- Thomas M, Rupali P, Woodhouse A, Ellis-Pegler R. Good outcome with trimethoprim 10 mg/kg/day-sul- famethoxazole 50 mg/kg/day for Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV infected patients. *Scand J Infect Dis* 2009,17:1-7.
- 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.
- Vargas SL, Pizarro P, Lopez-Vieyra M, et al. Pneumocystis colonization in older adults and diagnostic yield of single versus paired noninvasive respiratory sampling. *Clin Infect Dis* 2010, 50:e19-21.
- Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE, Denis CM, Miller RF. Limited asymptomatic carriage of pneumocystis jiroveci 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.
- Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, et al. Serum (1->3) beta-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1128-31.
- Watson J. Pneumocystis carinii: where are we now? *J HIV Ther* 2002, 7:8-12.
- 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.
- Wood BR, Komarow L, Zolopa AR, et al. Test performance of blood beta-glucan for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with AIDS and respiratory symptoms. *AIDS* 2013, 27:967-72.
- 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.

## Токсоплазмоз головного мозга

Несмотря на снижение частоты данного заболевания, по сравнению с 90-ыми годами, почти на четверть (Abgrall 2001), токсоплазмоз головного мозга сегодня остается важнейшей ОИ ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данное заболевание почти всегда обусловлено реактивацией латентной инфекции *Toxoplasma gondii*, которая является внутриклеточным паразитом птиц, млекопитающих и человека. Распространенность во всем мире в значительной мере варьирует (Porter 1992). Если в США она относительно низкая, то в Центральной Европе частота заражения достигает 90 %. Токсоплазма имеет сродство к ЦНС. Внеозговые поражения (сердце, мышцы, печень, кишечник, легкие) встречаются редко, и в большинстве случаев диагноз ставится только на аутопсии.

Токсоплазмоз головного мозга является жизнеугрожающим состоянием, которое требует сложного лечения. Последствиями заболевания могут быть остаточные неврологические симптомы, инвалидизация (гемипарезы!) или судорожные припадки. В некоторых когортах частота подобных случаев достигала 37 % (Hoffmann 2007). Кроме того, следует обратить внимание на способность заболевания рецидивировать даже спустя длительное время, что обусловлено персистенцией возбудителя в головном мозге.

Заболевшие пациенты сегодня не те, что были раньше. Часто они не знают о том, что ВИЧ-инфицированы или не получают регулярного лечения. По данным нашего собственного анализа, охватывающего 140 случаев, зарегистрированных в период с 1990 по 2004 год, доля пациентов, ранее имевших другие СПИД-ассоциированные заболевания, составила 62% в 1990-1996 гг. и 26% в 1997-2004 гг. Доля пациентов, которым диагноз токсоплазмоз был выставлен одновременно с диагнозом ВИЧ-инфекции, за этот период увеличилась с 20 % до 49 %. Внедрение в практику АРТ значительно улучшило прогноз заболевания. Так 5-летняя выживаемость в 1990-1993 гг. составляла 7%, в 1994-1996 гг. – 29 %, а с 1997 года она увеличилась до 78 % (Hoffmann 2007). Тем не менее, в последние годы дальнейшего улучшения прогноза заболевания не наблюдается – токсоплазмоз остается опасным заболеванием, особенно в первые месяцы после заражения.

## Клиника

Клинические проявления зависят от локализации очага и чаще всего развиваются остро. В течение нескольких дней может возникнуть очаговая неврологическая симптоматика в виде парезов, нарушений речи или чувствительности (Porter 1992). Также может наблюдаться лихорадочный психосиндром, первым признаком которого часто является спутанность сознания. Нередко первым проявлением бывают эпилептические припадки без сопутствующей симптоматики. Подозрение должны вызвать головные боли с лихорадкой или субфебрилитетом, менингеальные симптомы, напротив, нехарактерны. Описаны также атипичные проявления, которые могут возникать в рамках ВСВИ, однако они наблюдаются относительно редко, по сравнению с ПМЛ (Ghosn 2003).

Относительно редкой, но клинически значимой формой заболевания является токсоплазмозный хориоретинит. Он проявляется нарушениями зрения, поэтому требует дифференциальной диагностики с ЦМВ-ретинитом; следует отметить, что он часто возникает в изолированной форме, без поражения головного мозга (Rodgers 1996). Токсоплазмозный хориоретинит лечится так же, как и токсоплазмоз головного мозга.

## Диагностика

При уровне CD4 более 100 клеток/мкл токсоплазмоз головного мозга встречается редко, а при уровне более 200 клеток/мкл – исключительно редко (Bossi 1998). И напротив: если уровень CD4 ниже 100 клеток/мкл, всегда следует думать об этом заболевании. При каждом появлении очаговой неврологической симптоматики и судорожных мозговых припадков у

пациентов с выраженным иммунодефицитом необходимо немедленное выполнение КТ или МРТ черепа. МРТ в этом плане лучше, поскольку практически всегда позволяет выявить большее количество очагов, чем КТ. В одной трети случаев выявляются единичные или множественные очаги (2-5), в том числе в виде скоплений. Приблизительно в 9 из 10 случаев вокруг очагов наблюдается зона накопления контрастного вещества округлой формы, что также часто сопровождается отеком. Иногда могут возникать единичные кровоизлияния.

Существует правило: при любых очаговых изменениях на сканограмме в качестве вероятного диагноза следует рассматривать токсоплазмоз головного мозга. А также: при проведении дифференциальной диагностики любого заболевания следует рассматривать «атипичную» форму токсоплазмоза головного мозга. Чем больше очагов, тем вероятнее токсоплазмозная этиология. Тем не менее, отличить данное заболевание от бактериального абсцесса или лимфомы головного мозга только на основании рентгенологической картины не всегда просто. В редких случаях приходится проводить дифференциальную диагностику с ПМЛ, инфарктом головного мозга, туберкулемой и криптококкомой. Также следует учитывать не-ВИЧ-ассоциированные заболевания, такие как опухоль головного мозга и заболевания сосудов.

Выполнение биопсии мозга не является обязательным. При наличии подозрения на токсоплазмоз целесообразно проведение эмпирической пробной терапии. Наличие ответа на лечение подтверждает диагноз. Тем не менее, если в течение одной недели клиническое состояние пациента не улучшается и даже ухудшается, выполнения стереотаксической биопсии головного мозга не избежать. В этих случаях ее не следует откладывать.

В ликворе, который также может исследоваться при наличии однозначных рентгенологических признаков (несколько очагов, накапливающих контрастное вещество), чаще всего выявляется умеренно выраженный плеоцитоз с незначительным повышением содержания белка. Наш опыт применения ПЦР для исследования ликвора на токсоплазмоз был относительно плохим. Отрицательный результат данного обследования (часто!) не исключает наличия токсоплазмоза.

Для каждого пациента должны быть в наличии данные о текущем серологическом статусе. Поскольку частота обнаружения антител типа IgG у пациентов с токсоплазмозом головного мозга достигает 97 %, получение отрицательного результата анализа (который при наличии сомнений должен быть подтвержден в другой лаборатории) практически исключает наличие токсоплазмозной инфекции. Диагностическая ценность титра IgG (Derouin 1996) не подтверждена. Анализ на IgM редко бывает положительным, поэтому в большинстве случаев неэффективен, как и ПЦР крови (обзор: Bretagne 2003).

## Лечение

Лечение токсоплазмоза головного мозга не является простым. Используемые комбинации препаратов, как правило, высокоэффективны (до настоящего времени убедительных данных о резистентности не получено), тем не менее, приблизительно у половины пациентов терапию приходится корректировать ввиду возникновения побочных эффектов, прежде всего, аллергических реакций. Сульфадиазин и клиндамицин в комбинации с пириметамином являются равноценными (Dannemann 1992). Тем не менее, в крупном европейском исследовании была выявлена незначительная тенденция, свидетельствующая в пользу сульфадиазина (Katlama 1996). Также следует рассматривать возможность применения ко-тримоксазола. В настоящее время данные о превосходстве какого-либо определенного режима терапии отсутствуют (Dedicoat 2006).

Мы рекомендуем пробную пероральную терапию, включающую в себя сульфадиазин и пириметамин. Аргументами в пользу назначения клиндамицина (вместо сульфадиазина) являются аллергия на сульфаниламиды и тяжелое состояние пациента, при котором прием таблетированных препаратов небезопасен. Ввиду высокой частоты аллергии на сульфадиазин некоторые врачи полностью отказываются от этого препарата. Мы не

разделяем эту точку зрения, тем более что клиндамицин – также аллергенный препарат, не лишенный определенных проблем (псевдомембранозный колит).

Что касается пириметамина, результаты первого исследования (Leport 1988) свидетельствуют в пользу применения так называемой «нагрузочной дозы» в течение первых нескольких дней, однако необходимость этого не подтверждена. Применяются различные дозы: в США рекомендуемая доза в первый день терапии составляет 200 мг (далее – 50-75 мг, в зависимости от массы тела), затем доза снижается до 100 мг (часто принимается более трех дней), и наконец – до 50 мг. Следует обратить внимание на то, что пириметамин, в отличие от клиндамицина, активен даже при интактном гематоэнцефалическом барьере, поэтому при определенных обстоятельствах это единственный активный препарат. Ввиду миелотоксичности пириметамина, который ингибирует превращение фолиевой кислоты в фолиновую, на начальных этапах лечения требуется прием фолиновой кислоты с заместительной целью (к сожалению, эти препараты являются дорогостоящими). Фолиевая кислота (дешевый препарат) в данном случае совершенно неэффективна, поскольку в присутствии пириметамина она не может включаться в метаболизм (Luft 2000).

Хороший опыт также был получен при внутривенном введении ко-тримоксазола, который применяется в той же дозировке, что и при ПЦП (Canessa 1992, Béraud 2009). В двух рандомизированных исследованиях на пациентах с токсоплазмозом глаз и головного мозга, эффективность ко-тримоксазола была аналогична наблюдаемой при приеме сульфадиазина/пириметамина (Torre 1998, Soheilian 2005). При наличии аллергии на сульфаниламиды и клиндамицин, а также при их непереносимости альтернативой является комбинация атовахона с пириметамином (Chirgwin 2002). Это также относится к комбинации азитромицина с пириметамином (Bosch-Driessen 2002), тем не менее, количество имеющихся данных является недостаточным.

Лечение острого эпизода продолжается от четырех до (лучше) шести недель, для альтернативной терапии требуются потенциально большие сроки. Вывод о клинической успешности терапии можно сделать в течение первых 14 дней. Часто в течение нескольких дней наблюдается улучшение. Если клиническое состояние пациента, получающего адекватную терапию в течение двух недель (принимает ли он таблетки?), характеризуется отсутствием минимального улучшения или даже ухудшается, вероятно, причина не связана с токсоплазмозом. В этих случаях необходимо пересмотреть диагностическую тактику и в кратчайшие сроки выполнить биопсию головного мозга. Переключение терапии токсоплазмоза имеет мало смысла, поскольку вы потеряете время.

Необходимо немедленно начать АРТ. Следует избегать назначения аллергенных препаратов (абакавир без HLA-типирования, ННИОТ).

Выполнение контрольной МРТ при стабильном состоянии пациента целесообразно не ранее, чем через две недели. Четкие признаки восстановления часто становятся заметны только через 4 недели. При повышении внутричерепного давления или выраженном отеке назначают стероиды (3-4 x 8 мг фортекортина), прием которых должен быть ограничен по времени (внимание: аспергиллез!). На начальных этапах применения любой комбинации препаратов необходимо как минимум три раза в неделю выполнять контроль ОАК, гликемии, уровня трансаминаз и почечных показателей. Поддерживающую терапию в более низкой дозе следует начинать только после обратного развития поражений как минимум на 75 %.

## Профилактика

**Экспозиционная профилактика:** IgG-отрицательные пациенты могут быть защищены от первичной инфекции – они должны отказаться от употребления в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса (ягненок, говядина, свинина, дичь). Вопреки общепринятому мнению, заражение при контакте с кошками (основной хозяин *Toxoplasma gondii*) не подтверждено. В единственном исследовании, где серьезно изучался этот вопрос,

риск заражения нельзя было объяснить только контактом с кошками (Wallace 1993). Тем не менее, следует обратить внимание на личную гигиену (надевать перчатки при контакте с кошачьими фекалиями!).

**Первичная профилактика:** Все IgG-положительные пациенты, имеющие уровень CD4 менее 100 клеток/мкл, нуждаются в первичной профилактике. Препаратом выбора является ко-тримоксазол. При аллергии следует рассмотреть возможность десенсибилизирующей терапии (см. раздел, посвященный ПЦП). Альтернативой является применение дапсона в комбинации с пириметамином или высоких доз дапсона (минимум 200 мг/нед.), данные схемы терапии характеризуются сравнимой эффективностью, однако чаще приводят к преждевременной отмене. Первичная профилактика может быть прекращена в том случае, если на фоне АРТ уровень CD4 будет выше 200 клеток/мкл в течение как минимум трех месяцев.

#### Лечение/профилактика токсоплазма головного мозга (суточные дозировки, если не указано иное)

Лечение острого эпизода		Продолжительность: не менее 4 недель
Терапия выбора	Сульфадиазин + пириметамин	Сульфадиазин-Хейл® 4 x 2-3 таб. по 500 мг <b>плюс</b> Дараприм® 2 x 2 таб. по 25 мг (в течение 3 дней, затем доза снижается вдвое) <b>плюс</b> Лейковорин® 3 x 1 таб. по 15 мг/нед.
Терапия выбора	Клиндамицин + пириметамин	Клинда-саар® 4 x 1 амп. по 600 мг в/в или 4 x 1 таб. по 600 мг <b>плюс</b> Дараприм® 2 x 2 таб. по 25 мг (в течение 3 дней, затем доза снижается вдвое) <b>плюс</b> Лейковорин® 3 x 1 таб. по 15 мг/нед.
Альтернатива	Атовахон + пириметамин	Суспензия Веллвон® 2 x 10 мл (2 x 1500 мг) <b>плюс</b> Дараприм® 2 x 2 таб. по 25 мг (в течение 3 дней, затем доза снижается вдвое) <b>плюс</b> Лейковорин® 3 x 1 таб. по 15 мг/нед.
Поддерживающая терапия		
	Как при лечении острого эпизода	Как при лечении острого эпизода, но дозы снижаются вдвое Отмена при уровне CD4 > 200 клеток/мкл > 6 мес. (если МРТ-картина без особенностей, и отсутствуют очаги накопления контрастного вещества)
Возможный вариант	Ко-тримоксазол	Котрим форте® 1 x 1 таб. по 960 мг
Первичная профилактика		
Стандарт	Ко-тримоксазол	Котрим® 1 x 1 таб. по 480 мг
Альтернатива	Дапсон	Дапсон-Фатол® 1 x 2 таб. по 50 мг
Альтернатива	Дапсон + пириметамин	Дапсон-Фатол® 1 x 1 таб. по 50 мг <b>плюс</b> Дараприм® 1 x 2 таб. по 25 мг/нед. <b>плюс</b> Лейковорин® 1 x 2 таб. по 15 мг/нед.

**Вторичная профилактика:** При отсутствии восстановления иммунитета обязательна пожизненная поддерживающая терапия, поскольку в ином случае практически всегда возникают рецидивы. Чаще всего поддерживающая терапия включает в себя половинные дозы препаратов, применяемых для лечения острого эпизода (Podzamczek 2000). Тем не менее, предполагается, что в данном случае не подходит клиндамицин, который не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер (Luft 2000). Ко-тримоксазол, по видимому, также не столь эффективен в рамках вторичной профилактики, однако его назначение следует рассматривать ввиду простоты приема. В каждом случае должны применяться более высокие дозы, чем для лечения ПЦП (Ribera 1999, Duval 2004). Вторичная профилактика может быть прекращена при достаточном восстановлении иммунитета (уровень CD4 более 200 клеток/мкл в течение как минимум трех месяцев) (Venson 2004, Miro 2006). Тем не менее, требуется выполнение контрольной МРТ. При усилении активности инфекции очаги могут активироваться даже через несколько лет, т.е. существует опасность рецидива. Так мы наблюдали рецидив через пять лет после



первичного эпизода, несмотря на уровень CD4 около 200 клеток/мкл. Этот и другие случаи (Stout 2002, Ghosn 2003) свидетельствуют о том, что количество клеток CD4 на фоне АРТ не всегда отражает качество специфического иммунного ответа на антигены токсоплазмы. Приблизительно в 10-30 % случаев оно остается низким, несмотря на повышение уровня CD4 (Fournier 2001, Miro 2003, Furco 2008). Качественные тесты оценки иммунитета до сих пор не утверждены, в связи с чем не влияют на тактику лечения.

#### Литература

- 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 Recomm Rep* 2004, 53(RR-15):1-112. Béraud G, Pierre-François S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2009, 80:583-7.
- Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-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 Acquir Immune Defic Syndr 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: ACTG 237/aNRs 039 Study. *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. Review.
- 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- $\gamma$  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.
- Ghosn 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, USA.
- 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. *Clin Infect Dis* 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. Soheilian 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.

## ЦМВ-ретинит

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) широко распространена. В Германии частота инфицирования составляет 50-70 %, среди мужчин-гомосексуалистов – даже более 90 %. При выраженном иммунодефиците (менее 50 клеток CD4/мкл) реактивация ЦМВ-инфекции может приводить к воспалению сетчатки (ретинит). В прежние времена ЦМВ-ретинит был частым СПИД-ассоциированным заболеванием, частота слепоты при этом достигала 30 %. Данное заболевание встречается преимущественно у пациентов, не получавших лечения, чаще всего они узнают о ВИЧ-инфекции на момент установления диагноза ЦМВ-ретинита (Jacobson 2000). Также возможно развитие тяжелого ЦМВ-ретинита с витритом в рамках ВСВИ (см. соответствующий раздел). Задержки в диагностике и лечении ЦМВ-ретинита всегда угрожают потерей зрения. При нарушениях зрения практически во всех случаях имеются поражения такой степени, которые не могут подвергаться полному обратному развитию даже на фоне адекватной терапии. Таким образом, ЦМВ-ретинит даже сегодня остается опасным заболеванием, независимо от того, что внедрение АРТ привело к улучшению общего прогноза (Salzberger 2005, Thorne 2006).

Другие проявления диссеминированной ЦМВ-инфекции встречаются относительно редко (около 15 %). Данная инфекция может поражать любой орган. Наиболее часто встречаются пневмонии, изъязвления пищевода, колиты и энцефалиты, а также синуситы (Jutte 2000). Клинические проявления зависят от типа пораженного органа, диагноз ставится только гистологически (Goodgame 1993). Ввиду отсутствия исследований, чаще всего делают выбор в пользу системной терапии, как и при ЦМВ-ретините (Whitley 1998).

Согласно данным новых исследований, ЦМВ-инфекция играет роль в развитии атеросклероза (Parrinello 2012, Sacre 2012), а также иммунной активации или недостаточного восстановления иммунитета (Appay 2011, Wittkop 2013). Ученые постепенно накапливают знания о значении ЦМВ-коинфекции.

## Клиника

Любые подострые или острые нарушения зрения, проявляющиеся в виде «тумана перед глазами» с мелькающими тенями и пятнами («снежная буря»), особенно если они носят односторонний характер, должны быть поводом для того, чтобы немедленно направить пациента к офтальмологу. Именно сегодня, не завтра! Симптомный ЦМВ-ретинит – это чрезвычайная ситуация: если черное пятно, отвечающее за дефект поля зрения, уже образовалось, оно останется там навсегда. В большинстве случаев выявляются отслойка сетчатки и отек макулы, реже – изменения по типу катаракты, которые обуславливают развитие нарушений зрения (Thorne 2006). Чаще всего терапия ЦМВ-инфекции может лишь остановить прогрессирование процесса, но не вызвать его обратное развитие. Боли в глазах, жжение, слезотечение и конъюнктивит являются нетипичными. Многие пациенты страдают от системных симптомов, таких как лихорадка и потеря массы тела.

## Диагностика

Диагноз ретинита ставится методом фундоскопии. При выявлении преимущественно периферически расположенных беловатых экссудатов решающее значение имеет опыт офтальмолога. Ошибочные диагнозы, которые приводят к потере времени (и сетчатки), к сожалению, не являются исключением. Поэтому считается, что даже если офтальмолог не обнаружил патологических изменений, необходимо начать пероральный прием валганцикловира и транспортировать пациента в медицинский центр, имеющий опыт диагностики и лечения подобных заболеваний!

При уровне CD4 менее 100 клеток/мкл основным дифференциальным диагнозом является хориоретинит, вызванный *Toxoplasma gondii*. При уровне CD4 более 100 клеток/мкл

ЦМВ-ретинит можно практически исключить, при этом более вероятны другие вирусные инфекции (ВПГ, ВЗВ), а также нейросифилис. Иногда поражения ЦМВ-этиологии можно перепутать с ватообразными очагами, которые нередко возникают при высокой вирусной нагрузке ВИЧ. Много мелких очагов без кровотечений или экссудатов – это практически всегда ватообразные очаги, а не ЦМВ-ретинит. Двухстороннее поражение также скорее является исключением. Витрит при отсутствии синдрома иммунного восстановления также встречается редко.

Серологическое обследование на ЦМВ не имеет диагностической ценности (анализ на IgG практически всегда положительный, анализ на IgM может быть положительным и отрицательным). Выполнение ПЦР на ЦМВ, напротив, может быть целесообразным, при отсутствии данной возможности допустимо выполнение анализа на наличие антигена pp65 в крови: наличие ЦМВ-ретинита при отрицательном результате ПЦР на pp65 является маловероятным. Чем выше уровень ЦМВ-виремии, тем выше риск развития заболевания, ассоциированного с ЦМВ-инфекцией. Положительный результат ПЦР повышает риск летального исхода в 3-5 раз (Casado 1999, Nokta 2002) и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (Deayton 2004, Jabs 2005, Wohl 2005). Как и в отношении *Toxoplasma gondii*, проводятся научные исследования, направленные на изучение антигенспецифического иммунного ответа на ЦМВ (Jacobsen 2004). Тем не менее, в настоящее время эти методы исследования еще не стали частью рутинной клинической практики.

## Лечение

Лечение ЦМВ-инфекции должно быть непрерывным и сопровождаться тщательным мониторингом фундоскопической картины (на начальных этапах – один раз в неделю, целесообразно сохранение фотодокументации). Лечение начинается с интенсивной индукционной терапии, которая продолжается в течение 2-3 недель (как правило, препаратом выбора является валганцикловир, см. ниже) до рубцевания поражений. Во время индукционной терапии пациент должен быть как минимум один раз в неделю осмотрен врачом-специалистом по лечению ВИЧ-инфекции или офтальмологом. После индукционной терапии проводится поддерживающая терапия в более низкой дозе.

Если пациент до сих пор не получал АРТ, следует немедленно ее начать. Это приводит к восстановлению ЦМВ-специфического иммунного ответа (Komanduri 1998), в связи с чем ЦМВ-виремия чаще всего проходит через несколько недель даже без специфической терапии (Deayton 1999, O'Sullivan 1999). Изолированная ЦМВ-виремия, не сопровождающаяся симптомами, скорее не требует специфической терапии. В этих случаях чаще всего достаточно назначить АРТ. Тем не менее, в исследовании, недавно проведенном в Японии (нерандомизированном) было установлено, что при низком уровне клеток CD4 и ЦМВ-виремии специфическая терапия может оказывать профилактическое действие, предупреждая развитие поражений органов-мишеней (Mizushima 2013). Назначение специфической терапии при любом положительном результате серологического анализа на IgM (без учета дополнительных диагностических данных и клинической картины) не только дорого, но и чаще всего сопровождается ненужным риском.

## Системная терапия

Препаратом выбора является валганцикловир, который является пролекарством для ганцикловира и характеризуется высокой биодоступностью при пероральном приеме. В рандомизированном исследовании его эффективность была аналогична эффективности ганцикловира, который вводится внутривенно, тем не менее, данный препарат также характеризуется миелотоксичностью (Martin 2002), в связи с чем важно регулярно проводить контроль общего анализа крови. Резистентность к ганцикловиру сегодня встречается редко (Martin 2007).

Тем не менее, при острых поражениях, угрожающих потерей зрения, многие эксперты сегодня склоняются в пользу внутривенного введения препаратов. При этом, наряду с ганцикловиром, следует рассматривать возможность внутривенного введения фоскарнета, который должен назначаться в том случае, если валганцикловир плохо переносится, или существует резистентность к ганцикловиру. Тем не менее, фоскарнет нефротоксичен и может вызывать развитие крайне болезненных язв полового члена. Во время лечения обязательна интенсивная регидратация. В практике также иногда применяется цидофовир, однако аналогичные исследования по нему не проводились. Такое преимущество, как длительный период полувыведения (возможно введение один раз в неделю), компенсируется выраженной нефротоксичностью (Plosker 1999). Несмотря на точное соблюдение схемы инфузий (см. часть *Лекарственные препараты*), у каждого второго пациента мы наблюдаем повышение уровня креатинина.

В настоящее время новые препараты практически не появляются. Марибавир, наиболее широко применяемый препарат, действующий на ганцикловир-резистентные вирусы, недавно потерпел неудачу в исследованиях III фазы (Snydman 2011). Среди новых препаратов можно назвать производное хиназолина АIC246 (летермовир), который действует на ЦМВ-терминазу и показал свою эффективность в исследовании II фазы (Chemaly 2014). Недавно летермовир получил разрешение FDA на ускоренную регистрацию.

В ходе анализа результатов трех крупных исследований, проведенных на пациентах с ЦМВ-ретинитом в 1990-1997 гг., выявлено увеличение продолжительности жизни в группе, дополнительно получавшей Г-КСФ (филграстим), причем это сопровождалось снижением частоты бактериальных инфекций. Причина этого положительного эффекта не установлена. В настоящее время филграстим не входит в общие рекомендации (Davidson 2002).

## Местное лечение

Ранее изучались различные методы местной терапии ЦМВ-ретинита (Smith 1998). Несмотря на то, что их применение опытным офтальмологом редко вызывает осложнения (инфекции, кровотечения), местная терапия имеет некоторые недостатки. Существуют такие методы, как еженедельное введение в стекловидное тело ганцикловира или фоскарнета, а также имплантация пеллет (Витрасерт®, обязательна замена каждые 6-9 месяцев) с целью предупреждения инфицирования контралатерального глаза или развития экстраокулярных проявлений (Martin 1999). Это также относится к фомивирсену (Витравен®), который представляет собой антисмысловой олигонуклеотид для инъекционного введения в стекловидное тело, обладающий активностью в отношении мультирезистентных штаммов ЦМВ (Perry 1999). Сегодня местная терапия практически не играет роли, что обусловлено эффектами АРТ и валганцикловира.

## Лечение/профилактика ЦМВ-ретинита

(суточные дозировки, если не указано иное)

<b>Лечение острого эпизода</b>	Продолжительность: не менее трех недель	
Препарат выбора	Валганцикловир	Вальцит® 2 x 2 таб. по 450 мг (при острых поражениях, угрожающих потерей зрения, следует скорее делать выбор в пользу внутривенного введения альтернативных препаратов)
Альтернатива	Ганцикловир	Цимевен® 2 x 5 мг/кг в/в
Альтернатива	Фоскарнет	Фоскавир® 2 x 90 мг/кг в/в
Альтернатива	Ганцикловир + фоскавир	Половинные дозировки от указанных выше
<b>Поддерживающая терапия</b>	Отмена при уровне CD4 > 100-150 клеток/мкл > 6 мес.	
Препарат выбора	Валганцикловир	Вальцит® 2 x 1 таб. по 450 мг
Альтернатива	Фоскарнет	Фоскавир® 1 x 120 мг/кг в/в. 5 дней в неделю

**Лечение/профилактика ЦМВ-ретинита (продолжение)**

(суточные дозировки, если не указано иное)

<b>Поддерживающая терапия</b>	Отмена при уровне CD4 > 100-150 клеток/мкл > 6 мес.
Альтернатива Цидофовир	Вистид® 1 x 5 мг/кг в/в в течение всех 14 дней (плюс пробенецид и регидратация, согласно плану, см. также часть, посвященную лекарственным препаратам
<b>Первичная профилактика</b>	Не рекомендуется

**Профилактика**

**Первичная профилактика:** В проспективных исследованиях, проведенных к настоящему моменту, эффективность первичной профилактики не была признана убедительной. Эффективная вакцинация также отсутствует. В связи с этим основным профилактическим мероприятием у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4 менее 200 клеток/мкл остается выполнение фундоскопии каждые 3 месяца. При хорошем восстановлении иммунитета интервал между офтальмологическими обследованиями может быть увеличен. Пациенты с плохим иммунным статусом должны проходить фундоскопию до начала АРТ. Это позволит своевременно выявить мелкие очаги поражения, которые на фоне восстановления иммунитета могут проявляться резко выраженной воспалительной реакцией.

**Вторичная профилактика:** Приблизительно через три недели от начала лечения острого эпизода, но не ранее рубцевания патологических очагов, должна быть начата вторичная профилактика (поддерживающая терапия) в более низкой дозе, лучше всего для этой цели подходит пероральный прием валганцикловира (Lalezari 2002). Тем не менее, валганцикловир характеризуется не только высокой стоимостью (один месяц приема двух таблеток в сутки обойдется приблизительно в 2000 евро), но и миелотоксичностью, как и ганцикловир, предназначенный для инфузионного введения. В связи с этим вторичная профилактика должна быть по возможности прекращена в максимально короткие сроки (Tural 1998, Jouan 2001). Согласно клиническим руководствам США, отмена поддерживающей терапии рекомендуется не ранее чем через 6 месяцев, после восстановления иммунитета и достижения уровня CD4 более 100-150 клеток/мкл. Тем не менее, мы успешно отменяем валганцикловир даже при более низком уровне CD4 при снижении вирусной нагрузки ВИЧ и ЦМВ (по данным ПЦР крови) ниже порога количественного определения. В ходе исследования было установлено, что после 18 месяцев лечения отмена АРТ/поддерживающей терапии является безопасной уже при уровне CD4 75 клеток/мкл (Jouan 2001). В первое время после прекращения терапии пациенты должны проходить контрольное обследование у офтальмолога не реже одного раза в месяц.

Применяемые ранее пожизненные ежедневные инфузии ганцикловира или фоскарнета, требующие использования порт-системы, помпы и ежедневного сестринского ухода, к счастью, остались в прошлом. При возникновении рецидива на фоне перорального приема валганцикловира мы рекомендовали бы повторную индукционную и поддерживающую терапию фоскарнетом или цидофовиром.

**Литература**

- Appay V, Fastenackels S, Katlama C, et al. Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011, 25:1813-22.
- 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.
- Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2014, 370:1781-9.
- 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.
- Deayton J, Mocroft 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, et al. Preemptive Therapy Prevents Cytomegalovirus End-Organ Disease in Treatment-Naïve Patients with Advanced HIV-1 Infection in the HAART Era. *PLoS One* 2013, 8:e65348.
- 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.
- Parrinello CM, Sinclair E, Landay AL, et al. Cytomegalovirus IgG antibody is associated with subclinical carotid artery disease among HIV-infected women. *J Infect Dis*. 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]
- 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.
- Sacre K, Hunt PW, Hsue PY, et al. A role for CMV-specific CD4+CX3CR1+ T cells and CMV-induced T cell immunopathology in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]
- 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.
- Snydman DR. Why did maribavir fail in stem-cell transplants? *Lancet Infect Dis* 2011, 11:255-7.
- 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.
- Virus Res* 2011, 157:212-21.
- 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.
- Wittkop L, Bitard J, Lazaro E, et al. Effect of cytomegalovirus-induced immune response, self antigen-induced immune response, and microbial translocation on chronic immune activation in successfully treated HIV type 1-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Infect Dis* 2013, 207:622-7.
- 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 (молочница) – это инфекция, вызванная дрожжевыми грибами. Из известных к настоящему времени 150 видов кандид патогенными являются лишь около 20 видов. Бесспорно, наиболее часто встречаемым видом является *C. albicans*. Такие штаммы, как *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, встречаются редко и несколько хуже отвечают на терапию азолами. Вопреки общепринятому мнению, резистентность к азолам штаммов *C. albicans* до настоящего времени встречается редко (Sanglard 2002).

Кандидоз – это важнейший индикатор иммунодефицита, который часто сопровождает другие ОИ, поэтому следует обратить особое внимание на повышение температуры тела, несмотря на то, что оно не относится к классическим симптомам. Наличие кандидоза является поводом для того, чтобы рассмотреть возможность начала АРТ, даже при хорошем иммунном статусе. Кандидозный эзофагит – это СПИД-индикаторное заболевание. При хорошем иммунном статусе следует думать о том, что есть и другие причины кандидоза, две из которых – это алкоголизм и стероидная терапия. Наряду с кандидозом ротоглотки и пищевода, частой проблемой у женщин являются вагиниты (тем не менее, это состояние встречается и у здоровых женщин). Кандидемия, напротив, крайне редко встречается даже у ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженным иммунодефицитом.

## Клиника

Чаще всего поражается ротоглотка. Характерны нарушения вкуса, жжение и появление легко снимаемых налетов беловатого цвета на слизистой оболочке щек, глотки и языка, это позволяет поставить диагноз уже при осмотре. Изолированные поражения языка наблюдаются редко. Иногда возникает атрофический кандидоз с гиперемией слизистых оболочек.

Кандидозный эзофагит чаще всего сопровождается поражением ротоглотки, приблизительно в 30 % случаев наблюдается кандидоз полости рта. Тем не менее, интактная слизистая глотки не исключает наличия эзофагита. О нем могут свидетельствовать дисфагия («еда не проходит вниз») и загрудинные боли. Иногда возникает тошнота, но она редко сопровождается рвотой.

## Диагностика

Поражение глотки можно диагностировать уже при визуальном осмотре. Выполнение мазка из зева чаще всего не является обязательным, как и определение уровня антител и антигена в сыворотке крови. Типирование культуры и оценка резистентности (внимание: лабораторные неточности!) сопряжены с ненужными затратами и имеют смысл лишь в случае неудачи на фоне терапии флуконазолом и итраконазолом.

Кандидоз полости рта не следует путать с волосатой лейкоплакией полости рта (ВЛПР). Эти легко снимаемые наложения беловатого цвета, расположенные по обеим сторонам языка не снимаются, в отличие от кандидоза. ВЛПР – это не микоз, а заболевание, индуцированное ВЭБ-инфекцией, которое является одним из важных ВИЧ-индикаторных заболеваний, несмотря на то, что оно безвредно и не требует лечения.

Кандидозный эзофагит в большинстве случаев может быть диагностирован клинически. Дисфагия, загрудинные боли и кандидоз полости рта позволяют считать данное состояние крайне вероятным. Эмпирическая терапия флуконазолом позволяет сэкономить на дорогостоящих методах обследования (Wilcox 1996). Если жалобы сохраняются даже на фоне приема флуконазола, необходимо выполнить ФГДС. В этих случаях, чтобы отличить флуконазол-рефрактерный кандидозный эзофагит от эзофагита герпетической или ЦМВ-этиологии, всегда требуется забор образцов биологического материала.



## Лечение

При хорошем иммунном статусе для лечения первичного эпизода могут использоваться суспензия или рассасывающиеся таблетки (нистатин, амфоморонал). Тем не менее, в большинстве случаев эти препараты не особенно приятны, кроме того, системная терапия более эффективна и более длительно защищает от рецидивов (Pons 1997).

Препаратом выбора является флуконазол, при кандидозе полости рта достаточно перорального приема флуконазола в течение одной недели (Sangeorzan 1994), возможен также однократный прием в дозе 750 мг (Hamza 2008). Если проявления сохраняются, необходимо взять мазок и применить вторую попытку терапии флуконазолом в более высокой дозе (до 800 мг). При кандидозном эзофагите лечение должно продолжаться в течение 14 дней. При повторной неудаче и выделении культуры, не относящейся к штамму *C. albicans*, следует попробовать итраконазол, который эффективен приблизительно в 2/3 случаев (Saag 1999). Суспензия итраконазола по эффективности соответствует флуконазолу (Graybill 1998), однако итраконазол не всегда создает достаточную плазменную концентрацию и характеризуется многочисленными лекарственными взаимодействиями. В связи с этим мы не рекомендуем его назначение на первичном этапе лечения.

В последние годы было разработано много новых противогрибковых препаратов. Тем не менее, они должны назначаться только при подтвержденной резистентности к флуконазолу. Доказательства превосходства каких-либо конкретных противогрибковых препаратов отсутствуют (Pienaar 2006). Вориконазол практически так же эффективен, как и флуконазол, однако его переносимость потенциально ниже (Ruhnke 1997, Ally 2001). Эффективность позаконазола приблизительно такая же, как у флуконазола (Vaszquez 2006). Эти новые азолы, а также амфотерицин В считаются препаратами для лечения преимущественно мульти-азол-резистентных микозов.

Новая альтернатива – это таблетки миконазола для растворения в щечном кармане (Лорамик®), которые также были недавно зарегистрированы в Германии (Lalla 2011). При лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с кандидозом полости рта были получены хорошие данные, однако исследования по сравнительной оценке с флуконазолом не проводились (Vazquez 2010).

Также появился новый класс противогрибковых препаратов – эхинокандины, данные препараты эффективны против большинства кандидозных штаммов. Тем не менее, такие препараты, как каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин, могут применяться только в форме для внутривенного введения. В рандомизированных исследованиях по кандидозному эзофагиту или инвазивному кандидозу эффективность и переносимость этих препаратов была сравнима с аналогичными свойствами флуконазола (Villanueva 2001, de Wet 2004, Reboli 2007). Тем не менее, их применение ограничено азол-резистентными штаммами.

Развитие микоза, еще до возникновения проблем резистентности, требует начала АРТ, поскольку при достаточном восстановлении иммунитета мультирезистентные штаммы, как правило, исчезают (Ruhnke 2000).

### Лечение/профилактика кандидоза (суточные дозировки)

Лечение острого эпизода		Продолжительность: 5-10 дней
Легкие случаи	Местное лечение	К примеру, Амфо-Моронал®, таблетки для рассасывания 4 x 1 или суспензия Нистадерм® 4 x 1 мл (4 x 1 пип.)
Терапия выбора	Флуконазол	Дифлюкан® или флуконазол КТ/Стада 1 x 1 капс. по 100 мг при кандидозе полости рта Дифлюкан® или флуконазол КТ/Стада 1 x 1 капс. по 200 мг при кандидозе пищевода (в первый день – двойная доза)
Альтернатива	Итраконазол	Семпера® 2 x 1-2 капс. по 100 мг или Семпера ликвид® 2 x 10-20 мл (1 мл = 10 мг)
<b>Профилактика</b>		Не рекомендуется

## Профилактика

До настоящего времени преимуществ в отношении продолжительности жизни на фоне противокандидозной профилактики выявлено не было (McKinsey 1999, Rex 2000, Goldman 2005). В крупном рандомизированном исследовании длительная профилактика уменьшала количество эпизодов кандидоза полости рта, как и инвазивного кандидоза (Goldman 2005). Гипотеза о том, что длительная профилактическая терапия приводит к селекции резистентных штаммов, не относящихся к *C. albicans* (Vazquez 2001), в данном исследовании не была подтверждена. Повышения частоты азол-резистентного кандидоза в группе длительной профилактической терапии также не наблюдалось. Но: у каждого пациента с иммуносупрессией на каждом визите следует проводить осмотр полости рта!

Пациента следует предупредить о необходимости частой замены зубной щетки и тщательной чистки зубных протезов. Также может быть целесообразным использование дезинфицирующих растворов для полоскания рта на основе 0,12%-ного хлоргексидина 1-2 раза в сутки.

### Литература

- 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.
- 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.
- 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.
- Lalla RV, Bensadoun RJ. Miconazole mucoadhesive tablet for oropharyngeal candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011, 9:13-7.
- 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.
- Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety (SMILES). *HIV Clin Trials* 2010, 11:186-96.
- 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

CHRISTIAN HERZMANN, CHRISTOPH LANGE

## Эпидемиология и мониторинг

**Частота и распространенность:** Около 13 % всех случаев туберкулеза (ТВС) во всем мире регистрируется среди ВИЧ-инфицированных лиц, что соответствует приблизительно 1,1 млн случаев в год (ВОЗ 2012). В некоторых африканских странах ВИЧ-инфицированными являются 80 % всех больных туберкулезом (UNAIDS 2012). Таким образом, на глобальном уровне ТВС является наиболее важной оппортунистической инфекцией, сопровождающей ВИЧ-инфекцию.

В Германии частота ТВС продолжает снижаться. В 2012 году она составила 5,2/100000 населения, что соответствует 4220 случаям/год (RKI 2014). В Восточной Европе цифры значительно выше и частично продолжают возрастать. В Молдавии частота составляет 160/100000, в России – 91/100000 населения (ECDC 2014).

В Африке распространенность ТВС тесно связана с эпидемией ВИЧ-инфекции (Рис. 1). Тем не менее, в странах с высокой частотой применения АРТ частота ВИЧ-ассоциированного ТВС в значительной мере снижается (Suthar 2012). Тревожным является также тот факт, что ВИЧ-инфекция способствует распространению мультирезистентных штаммов (Dubrovina 2008), имеющих устойчивость к изониазиду и рифампицину (множественная лекарственная устойчивость, МЛУ-ТВС). Вероятно, почти 60 % всех пациентов с МЛУ-ТВС проживают в России, Индии, Китае или ЮАР (ВОЗ 2013). В отличие от общей частоты ТВС, количество случаев МЛУ-ТВС во всем мире продолжает увеличиваться (ВОЗ 2013).

В Германии, согласно Закону о защите от инфекционных заболеваний (IfSG), существует практика обязательного извещения о каждом случае выявления ТВС с указанием имени пациента в течение 24 часов после установления диагноза. В Австрии, согласно Закону о защите от туберкулеза, каждый случай заболевания туберкулезом или смерти от туберкулеза должен быть должным образом зарегистрирован в течение 3 дней, в случае инфицирования *M. bovis* – в течение 24 часов. Закон об эпидемической защите (EpG) и правила регистрации заболеваний в Швейцарии предписывают необходимость извещения о заболевании туберкулезом в течение одной недели.

Согласно оценкам, частота ВИЧ-инфекции среди пациентов с ТВС в Германии составляет 4,5 %, тем не менее, ввиду анонимного информирования о случаях ВИЧ-инфекции этот показатель не поддается точному учету (RKI 2013).

## Взаимодействие ВИЧ-инфекции и туберкулезной инфекции

В отличие от других возбудителей оппортунистических инфекций, включая нетуберкулезные микобактерии, ТВС может манифестировать независимо от текущего и минимального уровня клеток CD4 (Ackah 1995, Lodi 2013). Большинство случаев легочного туберкулеза регистрируется у пациентов с уровнем CD4 >200 клеток/мкл, тем не менее, при наличии прогрессирующего иммунодефицита риск возрастает. Вопрос о том, какие именно факторы приводят к активации латентного туберкулеза, остается неизученным.

ВИЧ и туберкулез взаимно отягощают друг друга (Diedrich 2011). Наличие ВИЧ-инфекции может повышать риск реактивации туберкулезной инфекции более чем в 50 раз. Тем не менее, большинство случаев туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов являются острыми инфекциями, что подчеркивает значимость мероприятий по профилактике инфицирования (Houben 2011). В странах с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции риск развития туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных лиц более чем в 35 раз выше, чем среди ВИЧ-отрицательных; при высокой распространенности ВИЧ-инфекции этот риск повышен более чем в 20 раз (Getahun 2010). В странах с высокой заболеваемостью ТВС риск

развития данного заболевания повышается вдвое уже в течение первого года после появления антител к ВИЧ (Sonnenberg 2005).

ТВС – это основная причина смерти ВИЧ-инфицированных лиц в бедных странах (Gupta 2011). Смертность остается высокой даже при применении имеющихся методов терапии (Podlekareva 2013). ТВС также ускоряет прогрессирование иммунодефицита, поэтому заболеваемость и смертность остаются значительно повышенными даже при успешном лечении ТВС на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, в сравнении с ВИЧ-инфицированными пациентами без ТВС. Кроме того, у коинфицированных пациентов наблюдается значительное снижение скорости повышения уровня CD4 после начала АРТ (Cingolani 2011).

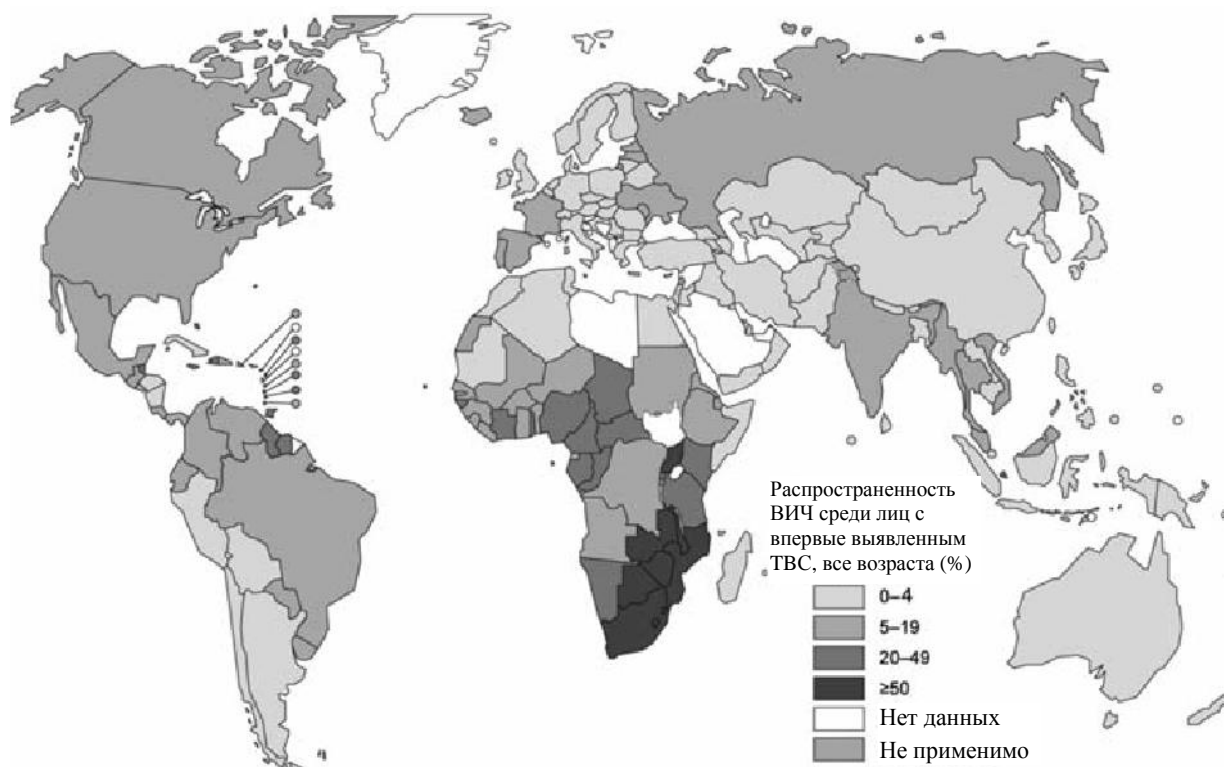


Рис. 1: Распространенность ВИЧ (%) среди лиц с впервые выявленным туберкулезом (ВОЗ 2013)

## Клиника

На ранних стадиях ВИЧ-инфекция чаще всего проявляется в классической легочной форме и сопровождается такими симптомами, как лихорадка, потеря массы тела и ночная потливость. Внелегочные формы заболевания встречаются в целом чаще (40-80 %), чем у ВИЧ-отрицательных лиц (около 10-20 %) (Chaisson 1987).

## Легочный туберкулез

Как и у ВИЧ-серонегативных пациентов, у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4 >200 клеток/мкл ТВС чаще всего проявляется в форме инфильтративных очагов, расположенных в верхних долях легких, с последующим распадом и образованием полости. В мокроте часто обнаруживаются кислотоустойчивые бактерии. При прогрессирующем иммунодефиците часто встречаются атипичные формы заболевания, такие как туберкулезный плеврит или легочный туберкулез без образования каверн, кашля и кровохарканья (см. таблицы в конце книги). При тяжелом иммунодефиците типичные гранулемы при гистопатологическом исследовании тканей не выявляются, поскольку в образовании гранулемы обязательно участвуют клетки CD4. Кроме того, гематогенное и лимфогенное распространение инфекции приводят к развитию милиарного туберкулеза или чистых внелегочных форм.

## Внелегочный туберкулез

Внелегочный ТБС встречается преимущественно у пациентов с уровнем CD4 <200 клеток/мкл. Наиболее частой формой является туберкулез периферических лимфатических узлов (чаще всего шейных), при данном заболевании лимфатические узлы становятся плотными, но практически безболезненны при пальпации, что также сопровождается общей симптоматикой (см. таблицы). Характерно абсцедирование и образование свищей. Диагноз туберкулезного менингита часто тяжело поставить ввиду того, что продромальная симптоматика носит неспецифический характер и включает в себя головные боли, тошноту и рвоту. Менингеальные симптомы сопровождаются повышением температуры тела до субфебрильных значений. Поскольку, как правило, поражаются базальные отделы мозговых оболочек, могут быть вовлечены черепно-мозговые нервы, прежде всего, глазодвигательный и отводящий. Могут возникать монопарезы, гемипарезы или парипарезы, а также эпилептические припадки.

У лихорадящих пациентов с болями в животе и асцитом в рамках дифференциальной диагностики следует рассматривать туберкулез брюшины.

При милиарном туберкулезе на рентгенограмме визуализируются плотные очаги, по размеру напоминающие просяное зерно (*Milium effusum*) (см. таблицы). Милиарный ТБС рентгенологически нельзя отличить от легочного криптококкоза (редко встречается в Германии). Часто рентгенологические изменения можно выявить в мозговых оболочках, печени и селезенке. Также может развиваться надпочечниковая недостаточность, для диагностики которой необходимо использовать тест Синактен®.

Существуют и другие формы внелегочного туберкулеза: перикардит, ТБС костей и суставов, урогенитальный ТБС, ТБС кожи. Может поражаться практически любой орган.



Рис. 2: Доля (%) ВИЧ-инфицированных лиц среди всех больных туберкулезом в Европе в 2011 году (ECDC 2013)

## Диагностика активного туберкулеза

ВОЗ рекомендует в отношении ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в странах с высокой распространенностью ТБС, применять схему «3И», ограничивающую развитие эпидемии: интенсивный активный скрининг пациентов на наличие ТБС при ВИЧ-инфекции, защита от инфицирования от пациента с открытой формой туберкулеза и профилактический прием изониазида (Kranzer 2010). При интенсивном скрининге следует обратить внимание на такие основные симптомы, как кашель, лихорадка, потеря массы тела и ночная потливость (Getahun 2011).

При подозрении на активный туберкулезный процесс алгоритм поэтапной диагностики у ВИЧ-инфицированных пациентов не отличается от стандартного (Lange 2004). Для установления диагноза используются клинические, микробиологические, иммунологические и рентгенологические методы. В рамках дифференциальной диагностики ТБС следует отличать, в частности, от нетуберкулезных микобактериозов, лимфом, злокачественных новообразований, криптококкоза и саркоидоза.

**Рентгенография:** Рентгенологические изменения могут в значительной мере варьировать, имитировать другие заболевания легких или вообще отсутствовать. Чем выраженнее иммунодефицит, тем меньше патологических изменений можно выявить методом традиционной рентгенографии ОГК (Chamie 2010). У многих ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБС, имеющих уровень CD4 <50 клеток/мкл, какие-либо патологические особенности на рентгенограмме ОГК отсутствуют. Классическая картина включает в себя легочные инфильтраты с нечеткими границами, впоследствии образующие каверны, которые преимущественно локализуются в верхних долях легких и носят двухсторонний характер. Также визуализируются кальцинаты, образующиеся на месте заживших очагов, рубцовые изменения в виде плотных тяжей и цирротическое сморщивание легкого в сторону ворот; при милиарном туберкулезе визуализируются диссеминированные (милиарные) инфильтраты. При прогрессирующем иммунодефиците может наблюдаться формирование плеврального выпота, даже без предшествующего формирования легочного инфильтрата, при этом бактериовыделение МБТ наблюдается чаще, чем у ВИЧ-отрицательных лиц. При выявлении любых сомнительных данных мы рекомендуем до начала терапии выполнять КТ ОГК. Рентгенография ОГК должна быть выполнена также при подозрении на внелегочный ТБС, поскольку он часто сопровождается легочную форму ТБС. Дополнительно необходимо выполнить УЗИ с целью обнаружения абсцессов брюшной полости, утолщения стенок кишечника и асцита.

**Исследование мокроты:** При клиническом подозрении на легочный ТБС необходимо выполнение анализа (микроскопическое и культуральное исследование) как минимум трех утренних проб мокроты, полученных в различные дни, причем как минимум одна из проб должна быть изучена методом амплификации нуклеиновых кислот (CDC 2013). Если пациент не выделяет мокроту, ее продукцию можно провоцировать путем вдыхания солевого раствора (1,5-7 %), что повысит чувствительность исследования (Gonzalez-Angulo 2011). Согласно современному стандарту ВОЗ, с целью выявления кислотоустойчивых бактерий пробы должны быть изучены методом флуоресцентной LED-микроскопии, который характеризуется превосходством над традиционным методом окрашивания по Цилю-Нильсену (WHü 2011). Приблизительно в 50 % случаев обнаружения *M. tuberculosis* культуральным методом в мокроте или бронхиальном секрете повторное микроскопическое исследование мокроты не выявляет патологических изменений, поскольку для их выявления содержание микобактерий должно составлять как минимум 5-10000 микобактерий/мл. При прогрессирующей ВИЧ-инфекции получение положительных проб мокроты еще менее вероятно (Chamie 2010). Кроме того, метод микроскопии характеризуется низкой специфичностью, он не позволяет достоверно отличить возбудитель ТБС от нетуберкулезных микобактерий, нокардий и родококков (встречаются редко).

**Амплификация нуклеиновых кислот:** С 2012 года ВОЗ рекомендует применение автоматизированного метода ПЦР (Генэксперт® МБТ/РИФ, Цефеид, США) мокроты для быстрой молекулярно-биологической диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Этот метод, независимо от микроскопического исследования, позволяет выявить туберкулез легких у 4 из 5 ВИЧ-инфицированных пациентов с легочным туберкулезом; чувствительность метода составляет 80 % (при микроскопически положительных пробах – 98 %, при отрицательных пробах – 50 %), специфичность метода составляет 98 % (Theron 2011, Steingart 2013, Cochrane 2014)). Для микроскопически положительных проб мокроты чувствительность составляет 98 %. Этот метод также позволяет выявить мутации резистентности к рифампицину в течение нескольких часов (Voehme 2010). В случаях необходимости быстрой диагностики внелегочного ТБС, к примеру, при подозрении на туберкулезный менингит, а также туберкулез лимфатических узлов, плевры, органов брюшной полости или урогенитального тракта, в качестве дополнительного метода диагностики целесообразно применение ПЦР. В первую очередь, этот метод должен быть частью первичной диагностики туберкулезного менингита, также он может быть дополнен нижеописанным методом Элиспот (Т-Спот.ТВ®) (Patel 2010). Кроме того, ПЦР позволяет быстро дифференцировать ТБС от заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Поскольку результаты ПЦР могут быть как ложноотрицательными, так и ложноположительными, их следует интерпретировать с осторожностью, как и любые другие результаты лабораторных анализов.

**Бронхоскопия:** При отсутствии патологических изменений, выявленных методом микроскопии, как правило, показано визуализационное исследование легких. С учетом доступности в настоящее время метода бронхоскопии, анализ желудочного сока больше не может быть рекомендован. Секрет, полученный методом бронхоскопии, по диагностической ценности в отношении выявления ТБС у ВИЧ-инфицированных пациентов не превосходит индуцированную мокроту, однако при отрицательном результате микроскопического анализа выполнение бронхоскопии необходимо с целью дифференциальной диагностики (Conde 2000). Кроме того, если анализ мокроты не позволяет выделить возбудитель, выполняется специфический для *M. tuberculosis* иммунологический анализ (Элиспот Т-Спот.ТВ®) бронхоальвеолярной лаважной жидкости (Jafari 2009) (выполняется, к примеру, в Научном клиническом центре инфекционных заболеваний Борстеля). Кроме того, диагноз можно подтвердить путем выявления гранулем с казеозным некрозом или гигантских клеток методом трансbronхиальной биопсии. В качестве дополнительного метода диагностики имеет смысл применение автоматизированного метода ПЦР БАЛ (Генэксперт) (Theron 2013). На следующий день после бронхоскопии должно быть проведено повторное исследование мокроты, поскольку именно в этих пробах часто обнаруживаются кислотоустойчивые бактерии (Malekmohammad 2012).

**Диагностика внелегочных форм туберкулеза:** Для диагностики внелегочного ТБС также должен проводиться анализ биологических проб, в зависимости от локализации, это могут быть следующие образцы: гепаринизированная кровь, моча (три утренние пробы), ликвор, плевральная, перитонеальная и перикардальная жидкость. Также следует при необходимости рассмотреть возможность выполнения биопсии лимфатических узлов, плевры, брюшины, синовиальной оболочки, перикарда. Биопсийный материал следует фиксировать не в формалине или парафине, а в 0,9 %-ном растворе NaCl для культурального исследования или в НОРЕ (ГЭПЭС-глутаминовый буфер, опосредующий защитный эффект органического растворителя) для ПЦР-исследования.

**Культуральное микробиологическое исследование:** золотым стандартом является выявление *M. tuberculosis complex* в культуре клеток, полученной на жидкой (рост около 2-4 недель) или твердой среде (рост около 3-5 недель). Даже при отсутствии патологических данных микроскопического исследования проба считается отрицательной только после получения отрицательного результата культурального исследования через 6-8 недель.

Нетуберкулезные микобактерии часто растут гораздо быстрее, поэтому, как правило, в специализированных лабораториях диагноз может быть установлен в течение двух недель. При обнаружении МБТ культуральным методом обязательно выполнение анализа на резистентность.

**Иммунологический метод:** Кожная туберкулиновая проба (КТП), ранее входившая в стандарт исследования, в настоящее время в Западной Европе заменена на IGRA (квантифероновый тест, анализ на высвобождение интерферона- $\gamma$ ). Положительный результат пробы свидетельствует о латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ), однако для установления диагноза активной инфекции КТП и IGRA недостаточно (Cattamanchi 2010, Metcalfe 2011). Следует отметить, что результаты КТП и IGRA имеют небольшое прогностическое значение для развития активного туберкулеза. Данные тесты рекомендуются в качестве скрининга на идентификацию ЛТБИ у ВИЧ-инфицированных лиц и установления показаний к профилактическому лечению, однако их диагностическая ценность ограничена.

**Анализ мочи:** Диагностические методы, основывающиеся на анализе мочи, находятся в стадии разработки и в настоящее время не имеют клинического значения в Европе. Экспресс-тест латерального потока, основанный на обнаружении в моче микобактериального липоарабиноманнана (LAM), имеет ограниченную чувствительность и специфичность (Drain 2014). Данный метод может потенциально использоваться для быстрой диагностики ТВС на фоне прогрессирующей ВИЧ-инфекции, однако он должен пройти валидацию в дополнительных исследованиях (Lawn 2012). То же самое можно сказать и о методе исследования концентрированной мочи Эксперт® МБТ/РИФ, который может применяться при отрицательном результате микроскопического исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженной иммуносупрессией (Peter 2012).

## Лечение

**Медикаментозное:** При наличии ВИЧ-коинфекции чаще всего может применяться стандартная 6-месячная терапия туберкулезной инфекции, аналогичная терапии у ВИЧ-отрицательных пациентов (Burman 2001). Тем не менее, в одном из ретроспективных исследований по туберкулезу периферических лимфоузлов потребовалась значительно более длительная терапия продолжительностью более 9 месяцев (Lanoix 2012). При туберкулезе центральной нервной системы Британские клинические руководства рекомендуют терапию продолжительностью не менее 9 месяцев (Pozniak 2011), даже при отсутствии в анамнезе первичной стандартной терапии. Наиболее активными считаются такие стандартные препараты, как рифампицин, изониазид, этамбутол, пипразинамид и стрептомицин. Наиболее эффективны изониазид и рифампицин. Стрептомицин существует только в инъекционной форме для внутримышечного и внутривенного введения, в связи с чем применяется только при наличии противопоказаний к назначению четырех других препаратов или их непереносимости, а также при наличии резистентности к ним. В ближайшее время его применение будет прекращено.

При отсутствии знаний об антибиотикорезистентности (чаще всего они действительно отсутствуют) на начальных этапах лечения активной туберкулезной инфекции всегда назначают 4-компонентную комбинацию, стандартом является прием рифампицина, изониазида, этамбутола и пипразинамида в течение двух месяцев, затем прием рифампицина и изониазида в течение как минимум четырех месяцев. Рекомендации по лечению в случае моно- или полирезистентности возбудителя являются противоречивыми (Schaberg 2012). Монорезистентность к рифампицину наблюдается редко. При наличии резистентности к рифампицину, согласно данным анализа Генэксперт, необходимо оценить наличие антибиотикорезистентности путем применения дополнительного метода молекулярного анализа. В настоящее время существуют консенсусные рекомендации по лечению МЛУ-ТВС (Lange 2014). Чтобы избежать развития периферической полинейропатии, изониазид должен



назначаться в комбинации с витамином В6 (пиридоксин) (существуют комбинированные препараты). Применение комбинированных препаратов, таких как рифампицин/изониазид (Рифинаг®) или рифампицин/изониазид/пиразинамид (Рифатер®), позволяет экономить таблетки. Крайне важно принимать препараты ежедневно, поскольку интермиттирующая терапия повышает риск неудачи в лечении (Rozniak 2011). В исследовании по рифаину его эффективность и переносимость были аналогичны соответствующим характеристикам альтернативной схемы терапии, предусматривавшей ежедневный прием этамбутола, моксифлоксацина, рифампицина и пиразинамида в течение двух месяцев с последующим еженедельным приемом моксифлоксацина и рифапентина в течение 4 месяцев (Jindani 2013). Тем не менее, лишь 28 % из почти 600 участников исследования были ВИЧ-инфицированы, в связи с чем до начала применения данного метода в повседневной клинической практике он должен пройти валидацию в дополнительных исследованиях. Внутривенное введение рифампицина в достаточной дозе (600 мг/сутки) в рамках лечения туберкулезного менингита ассоциировано с увеличением выживаемости (Ruslami 2013).

**Мониторинг:** На начальных этапах противотуберкулезной терапии требуется еженедельный контроль ОАК, печеночных проб и креатинина, в последующем он должен проводиться каждые 2-4 недели. Продолжительность периода контагиозности после начала противотуберкулезной терапии зависит от размера легочных очагов. Также на фоне терапии должно регулярно проводиться исследование мокроты (на начальных этапах – еженедельно). Если в ходе повторного микроскопического исследования кислотоустойчивые бактерии не обнаружены, риск заражения является низким. Однако в большинстве случаев даже через несколько недель после получения отрицательного результата микроскопического анализа мокроты на МБТ их можно высеять из мокроты. Продолжительность периода до момента получения отрицательного результата микроскопического анализа и культурального исследования мокроты у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных лиц не различается (Senkoro 2010).

При выявлении в мокроте кислотоустойчивых бактерий пациенты должны получать лечение в инфекционных стационарах. Несмотря на предположение о том, что уже через короткое время после начала адекватной терапии инфекция становится неконтагиозной, в большинстве случаев изоляция пациента должна продолжаться до момента получения на фоне терапии (в течение трех различных дней) отрицательного результата микроскопического анализа мокроты. Пациенты с МЛУ-ТВС должны находиться на стационарном лечении до момента получения отрицательного результата культурального исследования мокроты. Общепринятые рекомендации по продолжительности терапии отсутствуют ввиду недостаточности данных. После получения отрицательного результата культурального исследования рекомендуется ежемесячное исследование мокроты до момента окончания терапии. Рецидивы чаще всего возникают при недостаточной приверженности лечению, небольшой продолжительности лечения или наличии резистентности. В связи с этим в индивидуальном порядке может потребоваться продление терапии до 9 или более месяцев, прежде всего, это касается случаев получения положительного результата культурального исследования мокроты после двух месяцев лечения (CDC 2013). При поражении ЦНС рекомендуемая CDC продолжительность терапии должна составлять 9-12 месяцев (CDC 2013). У ВИЧ-инфицированных пациентов рецидивы встречаются чаще и возникают даже после успешной терапии. Согласно данным метаанализа, проведенного в Канаде, частота рецидивов повышается в том случае, если длительность приема рифампицина или рифабутина не составляла как минимум 8 месяцев (Khan 2010). Этот факт должен быть изучен в дополнительных исследованиях.

**Побочные эффекты:** Нежелательные явления – это частая проблема противотуберкулезной терапии (Таблица 1). Кроме того, тяжелые побочные эффекты (III/IV степени) у ВИЧ-инфицированных пациентов регистрируются значительно чаще, чем у

ВИЧ-отрицательных (по данным одного из исследований 40 % и 26 % соответственно), тем не менее, это не сопровождается повышением частоты случаев прекращения терапии (Breen 2006). До начала приема этамбутола и на фоне его приема требуется контроль цветового зрения с использованием стандартных цветовых таблиц. На фоне приема стрептомицина обязателен аудиометрический контроль.

При прогрессирующей почечной недостаточности требуется коррекция доз этамбутола и пиразинамида. При заболеваниях печени или лекарственно-индуцированном гепатите следует обратить внимание на то, что изониазид, рифампицин и пиразинамид могут вызывать повреждение печени, у ВИЧ-инфицированных пациентов этого следует ожидать преимущественно в течение первых двух недель лечения (Singanayagam 2011). В этой ситуации могут считаться безопасными такие препараты, как этамбутол, стрептомицин, линезолид и левофлоксацин. Подобная терапия, которая принципиально ничем не отличается от терапии МЛУ-ТВС, должна проводиться только в опытных медицинских центрах.

Артралгии могут быть связаны с приемом рифампицина и рифабутина, наиболее часто они возникают на фоне приема пиразинамида. Последнее приводит к постепенному повышению сывороточного уровня мочевой кислоты, в связи с чем при артралгиях показано дополнительное назначение аллопуринола, а при необходимости – нестероидных противовоспалительных препаратов.

Таблица 1: Противотуберкулезные препараты

Препарат	Дозировка, суточная доза	Нежелательное действие	Взаимодействия / примечания
Рифампицин (RMP) Эремфат®, Рифа®, Рифатер®	10 мг/кг, а также: > 50 кг: 600 мг < 50 кг: 450 мг (макс. 600 мг/сутки)	Повышение печеночных проб, холестатическая желтуха, токсический гепатит, аллергии, лихорадка, жалобы со стороны ЖКТ, покраснение биологических жидкостей, тромбоцитопения	Многочисленные лекарственные взаимодействия, снижение эффективности оральных контрацептивов, контроль печеночных проб
Рифабутин (RB) Микобутин®	300-450 мг/сутки	Покраснение биологических жидкостей, увеит, миелотоксичность, повышение печеночных проб, артралгии, жалобы со стороны ЖКТ	Контроль печеночных проб
Изониазид (INH) Изоид®, Изоид комп®	5 мг/кг (максимальная доза 300 мг/сутки)	Полинейропатии, гепатит, повышение печеночных проб, психозы, симптомы со стороны ЦНС, судорожные припадки	Необходимо комбинировать с пиридоксином. Риск полинейропатии повышен при приеме в комбинации с d4T и DDI. Контроль печеночных проб
Этамбутол (EMB) Миамбутол®	40-55 кг: 800 мг/сутки 56-75 кг: 1,2 г/сутки 76-90 кг: 1,6 г/сутки	Неврит зрительного нерва, гиперурикемия, периферическая нейропатия (редко)	Контроль врача-офтальмолога! Противопоказан при поражении зрительного нерва, антациды снижают резорбцию
Пиразинамид (PZA) Пирафат®	Около 30 мг/кг	Гиперурикемия, артралгии, гепатит, повышение печеночных проб, симптомы со стороны ЖКТ	При гиперурикемии возможно применение аллопуринола, контроль печеночных проб
Стрептомицин (SM) Стрептомицин® в/в и в/м	0,75-1 г Совокупная максимальная доза – 50 г > 50 кг: 1 г	Ототоксичность, нарушения со стороны преддверно-улиткового нерва, нефротоксичность, аллергические реакции, головокружение	Аудиометрия. Обратить внимание на совокупную дозу! Контроль почечных показателей. Противопоказан при беременности

Таблица 1: Противотуберкулезные препараты (продолжение)

Препарат	Дозировка, суточная доза	Нежелательное действие	Взаимодействия / примечания
Амикацин в/в и в/м	1 г Совокупная максимальная доза – 50 г	Нарушение слуха и равновесия	Аудиометрия. Контроль почечных показателей. Противопоказан при беременности
Капреомицин Капастат®	15-30 мг/кг (максимально – 1 г) Совокупная максимальная доза – 50 г > 50 кг: 1 г < 50 кг: 0,75 г	Нефротоксичность, псевдо- синдром Шварца-Барттера, ототоксичность	Аудиометрия. Обратить внимание на совокупную дозу. Контроль почечных показателей. Противопоказан при беременности
Протионамид (РТН) Петеха®	0,75-1 г	Симптомы со стороны ЦНС, поражение печени, жалобы со стороны ЖКТ	Постепенное повышение дозы; контроль печеночных показателей
Моксифлоксацин Актимакс®, Авелокс®	1 x 400 мг	Жалобы со стороны ЖКТ, галлюцинации, головокружение, головные боли	
Левифлоксацин Таваник®	500-1000 мг	Жалобы со стороны ЖКТ, нарушения со стороны ЦНС, разрыв ахиллова сухожилия (встречается редко)	Не зарегистрирован в качестве препарата, применяемого у детей. У взрослых отдается предпочтение моксифлоксацину
Ципрофлоксацин (CFL) Ципробай®	2 x 500 мг или 1 x 750 мг	Жалобы со стороны ЖКТ, нарушения со стороны ЦНС, разрыв ахиллова сухожилия (встречается редко)	Не зарегистрирован в качестве препарата, применяемого у детей. У взрослых отдается предпочтение моксифлоксацину
Циклосерин	10-15 мг/кг (максимально – 1000 мг)	Нарушения со стороны ЦНС, тревожное расстройство, спутанность сознания, головные боли	НЯ со стороны ЦНС, более выраженные, чем на фоне приема ИНН и РТН, чаще всего в течение первых 2 недель. Противопоказан при эпилепсии
Линезолид Зивоксид®	1 x 600 мг	Анемия, тромбоцитопения, нарушения со стороны ЦНС, ПНП	Рандомизированные исследования не проводились, часто наблюдаются нежелательные лекарственные реакции (прежде всего, анемия, ПНП). Крайне дорогой препарат.
Бедахилин ТМС-207	400 мг/сутки в течение 2 недель, затем – 200 мг 3 x /нед. Максимум 6 мес.	Тошнота, удлинение интервала QT (не сочетать с другими препаратами, которые удлиняют интервал QT, к примеру, с моксифлоксацином)	Применение незарегистрированного препарата при исключительных обстоятельствах либо получение через международную аптеку. Ожидаемая дата регистрации – 2013/4. Слабовыраженное взаимодействие с EFV. Возможна комбинация с LPV. Мало данных для ВИЧ- инфицированных лиц!

ЖКТ = желудочно-кишечный тракт; ПНП = периферическая полинейропатия

Лечение тяжелых побочных эффектов должно осуществляться в стационаре. При приеме стрептомицина может наблюдаться потеря слуха, при приеме этамбутола – нарушения зрения, при приеме рифампицина – почечная недостаточность, шок или тромбоцитопения, при этом повторный прием препарата противопоказан. Для продолжения терапии должны использоваться другие лекарственные препараты.

Лечение токсического гепатита должно продолжаться до исчезновения таких проявлений, как желтуха и подъем печеночных проб. Повторное назначение препарата, вызвавшего подобную реакцию (чаще всего это изониазид, рифампицин или пиразинамид), может быть возможным, но при этом необходимо постепенно увеличивать дозу препарата, чтобы не вызвать повторного развития гепатита. То же можно сказать и о лекарственно-индуцированной лихорадке, которая в первые недели лечения вызывает затруднения с диагностической точки зрения и часто становится поводом для эмпирического усиления антибиотикотерапии. Для уточнения этиологии часто можно сделать перерыв в приеме препаратов с последующим повторным назначением и постепенным повышением дозы. Обязательным является краткосрочный перерыв в АРТ, при этом следует учитывать длительный период полувыведения и низкий пороговый уровень развития резистентности к ННИОТ, которые необходимо отменять за несколько дней до отмены НИОТ.

Если после отмены всех препаратов симптомы исчезли, необходимо возобновить терапию отдельными препаратами. При этом следует начинать с тех препаратов, для которых причинно-следственная связь с возникшими побочными эффектами представляется минимальной. Имеет смысл начинать с небольшой дозы (Таблица 2) с ее постепенным повышением и присоединением других препаратов по прошествии трех дней. Последним следует назначать препарат, для которого существует максимальная вероятность причинно-следственной связи с побочными эффектами. Если вероятной причиной данных реакций является прием пиразинамида, этамбутола или стрептомицина, последующая терапия должна проводиться без этих препаратов. В таких случаях, как правило, требуется увеличение продолжительности лечения.

Таблица 2: Повторное начало противотуберкулезной терапии после появления нежелательных явлений

Препарат	День 1	День 2	День 3
INH	50 мг	300 мг	300 мг
Рифампицин	75 мг	300 мг	Стандартная доза
Пиразинамид	250 мг	1 г	Стандартная доза
Этамбутол	100 мг	500 мг	Стандартная доза
Стрептомицин	125 мг	500 мг	Стандартная доза

## АРТ и лечение туберкулеза

**Время начала АРТ:** У пациентов с прогрессирующим иммунодефицитом, особенно в странах с высокой распространенностью туберкулеза, существует повышенный риск ТВС даже при применении АРТ. Тем не менее, АРТ в значительной мере снижает заболеваемость и смертность коинфицированных пациентов. Результаты нескольких крупных исследований свидетельствуют о том, что одновременное применение АРТ и противотуберкулезной терапии обеспечивает повышение выживаемости при крайне низком уровне CD4, даже при повышении риска развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) (Abdool Karim 2010, Blanc 2011, Havlir 2011). Раннее начало АРТ обеспечивало преимущества в отношении выживаемости даже у ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-ТВС (Arentz 2012). На практике это часто является проблематичным вследствие лекарственных взаимодействий и побочных эффектов, а также высокой частоты ВСВИ. У коинфицированных пациентов в любом случае необходимо начинать с противотуберкулезной терапии. У пациентов с выраженным иммунодефицитом

максимальную роль играет немедленное начало АРТ. При уровне CD4  $\geq 50$  клеток/мкл следует ориентироваться на данные подгруппового анализа, представленные в американских руководствах и относящиеся к трем крупным исследованиям: SAPiT, CAMELIA, STRIDE (CDC 2013). Положительный эффект в отношении выживаемости был наиболее выраженным у пациентов с низким уровнем CD4. В связи с этим начало АРТ при уровне CD4  $< 50-100$  клеток/мкл рекомендуется в течение 2 недель после начала противотуберкулезной терапии, при высоком уровне CD4 – в течение 8-12 недель (CDC 2013, EACS 2013). Тем не менее, раннее начало АРТ, очевидно, ассоциировано с повышением риска ВСВИ в 2,6 раза (Laureillard 2013). Начало АРТ рекомендуется только при хорошей переносимости препаратов для лечения ТБС. При туберкулезном менингите побочные эффекты в течение первых двух месяцев встречаются чаще при одновременном начале двух видов терапии. В данном случае задержка назначения АРТ на два месяца не сопровождается повышением смертности (Torok 2009). ВИЧ-инфицированные пациенты, которые заболевают туберкулезом на фоне успешной АРТ, должны продолжать ее, по возможности выполняется модификация терапии.

**Комбинации препаратов для АРТ:** Рекомендуется первая линия терапии TDF+FTC+эфавиренз в комбинации со схемой противотуберкулезной терапии на основе рифампицина (дозировки см. в Таблице 3) (EACS 2013). Возможны лекарственные взаимодействия, в связи с чем через 2 недели рекомендуется выполнить контроль плазменной концентрации препаратов. Альтернативой может быть назначение эфавиренза в комбинации с мощным индуктором печеночных ферментов рифабутином. В ряде современных исследований проводилось изучение фармакокинетики и фармакодинамики ИП на фоне противотуберкулезной терапии. В клинических рекомендациях препараты этого класса упоминаются в качестве альтернативной терапии, тем не менее, они должны назначаться лишь при отсутствии других альтернатив, при использовании в качестве фармакоэнхансера ритонавира, с учетом коррекции дозы в комбинации с рифабутином и необходимости контроля сывороточной концентрации препарата (Loeliger 2012). Ежедневный прием (в дозе 150 мг) в комбинации с лопинавиром/г может сопровождаться повышением плазменной концентрации рифабутина приблизительно на 1/3 (Lan 2014). Прием в дозе 150 мг 3 раза в неделю приводит к снижению плазменной концентрации на 44 %. Рекомендуемые дозировки представлены в Таблице 3.

Комбинация ралтегравира с TDF+FTC может рассматриваться в качестве альтернативной схемы АРТ на фоне тщательного мониторинга. Чистые комбинации НИОТ обладают субоптимальной эффективностью и редко рассматриваются в качестве варианта схемы лечения (только у пациентов с вирусной нагрузкой  $< 100000$  копий/мл до момента окончания противотуберкулезной терапии) (EACS 2013). Относительно дарунавира и маравирока до настоящего времени получено лишь небольшое количество клинических данных. Относительно этравирина имеются лишь фармакокинетические данные отдельных клинических случаев (Gagliardini 2014).

Таблица 3: Коррекция дозы при комбинации АРТ с рифампицином. Модификация согласно: Pozniak 2011; EACS 2013; Dooley 2013; CDC 2013.

Препарат	Коррекция дозы препаратов для АРТ	Доза рифампицина	Комментарии
Эфавиренз	800 мг при массе тела $> 60$ кг в комбинации с RIF; 600 мг при массе тела $< 60$ кг в комбинации с RIF; 600 мг в комбинации с RIB	RIF: коррекция дозы не требуется RIB: 450 мг 1 р/сутки	Препарат 1-ого выбора; после 2 недель лечения рекомендуется ТЛМ
Другие НИОТ	Не комбинировать	Не комбинировать	Невирапин: см. текст
Усиленные ИП	Не комбинировать с RIF; стандартная доза при приеме RIB	RIB: 300 мг/сутки или 150 мг 3х р/нед.	

Таблица 3: Коррекция дозы при комбинации АРТ с рифампицином. Модификация согласно: Pozniak 2011; EACS 2013; Dooley 2013; CDC 2013 (продолжение)

Препарат	Коррекция дозы препаратов для АРТ	Доза рифампицина	Комментарии
Маравирок	600 мг 2 р/сутки при приеме RIF; стандартная доза (в зависимости от сопутствующей АРТ) при приеме RIB	RIF: коррекция дозы не требуется RIB: коррекция дозы не требуется	Доза маравирока определяется в зависимости от сопутствующей АРТ
Ралтегравир	800 мг 2 р/сутки при приеме RIF; стандартная доза при приеме RIB	RIF: коррекция дозы не требуется RIB: коррекция дозы не требуется	Комбинация с RIF лишь при отсутствии альтернативных вариантов
Долутегравир	50 мг 2 р/сутки при приеме RIF; 50 мг 1 р/сутки при приеме RIB	RIF: 600 мг 2 р/сутки RIB: 300 мг 1 р/сутки	
Элвитегравир/ кобицистат	Нет данных	Нет данных	Взаимодействия предположительно аналогичны усиленным ИП

При приеме НИОТ и Т-20 коррекция дозы не требуется. RIF = рифампицин, RIB = рифабутин. ТЛМ = терапевтический лекарственный мониторинг

Метаболизм многих лекарственных препаратов посредством системы цитохрома Р450 (рифампицин, ИП, ННИОТ, маравирок и т. д.) в значительной мере влияет на их фармакокинетику. Невирапин должен применяться только при отсутствии альтернативных схем, тем не менее, его комбинация с рифампицином достаточно успешно применяется в развитых странах (внимание: снижение плазменной концентрации на фоне приема рифампицина). Новый препарат бедахилин (ТМС207) также метаболизируется системой Р450, однако его взаимодействие с эфавирензом является слабовыраженным (Dooley 2011). Кроме того, рифампицин (но не рифабутин), являясь индуктором фермента UGT1A1, приводит к снижению плазменной концентрации ралтегравира путем усиленной глюкуронизации, в связи с этим данный ингибитор интегразы должен назначаться лишь при наличии возможности тщательного мониторинга (Wenning 2009, Brainard 2010). Данные по элвитегравире отсутствуют. Данные о лекарственных взаимодействиях и исследованиях по ним можно найти на сайте [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).

**Воспалительный синдром восстановления иммунитета:** В течение трех месяцев после начала АРТ у 25-60 % пациентов может развиваться опосредованный ИЛ-10 и ИЛ-22 воспалительный синдром восстановления иммунитета или ВСВИ (Michailidis 2005). Риск ВСВИ в исследовании SARIТ был более чем в два раза выше, если АРТ была начата в течение 4 недель после начала противотуберкулезной терапии (Naidoo 2012). Критерии диагностики ТВС-ВСВИ были унифицированы в 2008 году (Meintjes 2008). Классическими симптомами ВСВИ на фоне туберкулезной инфекции являются лихорадка, лимфаденопатия, образование легочных инфильтратов, неврологические нарушения, серозиты. При наличии данных о предшествующем лечении туберкулезной инфекции можно говорить о «парадоксальном» ТВС-ассоциированном ВСВИ. Он чаще встречается у пациентов с уровнем CD4 <100 клеток/мкл, быстрым повышением уровня CD4 в первые месяцы лечения и диссеминированным ТВС. Потенциально быстрого клинического и рентгенологического улучшения картины ТВС-ВСВИ можно добиться путем назначения преднизолона (1,5 мг/кг в течение 2 недель, затем – 0,5 мг/кг в течение 2 недель) (Meintjes 2010), тем не менее, результаты подобного лечения являются противоречивыми (Breton 2012). Чаще всего достаточно симптоматической терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Одновременно должны проводиться АРТ и противотуберкулезная терапия. Имеющиеся данные являются слишком скудными для того, чтобы дать окончательные рекомендации.

**Приверженность лечению:** Это важнейший фактор успеха в лечении ввиду большого количества принимаемых таблеток. Отсутствие приверженности лечению опасно развитием резистентности и рецидивами, а также дальнейшим распространением *M. tuberculosis*. ВОЗ рекомендует всем пациентам лечение под непосредственным наблюдением (DOT). В Германии стратегия DOT считается целесообразной у пациентов определенных групп риска, таких как лица с наркотической зависимостью. При заместительной терапии метадонотом следует знать, что индукция печеночных ферментов может потребовать повышения дозировки метадона.

## Латентная туберкулезная инфекция

**Определение:** Лица с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы (КТП) или положительным результатом МБТ-специфического анализа на высвобождение интерферона-7 (IGRA) при отсутствии признаков активного туберкулеза соответствуют диагностическим критериям латентного туберкулеза. Из этого следует, что данные пациенты инфицированы микобактериями, метаболическая активность которых, однако, является минимальной вследствие хорошего состояния иммунной системы, следовательно, организм контролирует инфекцию. Тем не менее, правильность данного утверждения требует дальнейшего уточнения. Эти пациенты не являются заразными.

**КТП и IGRA:** Положительная кожная реакция после внутрикожного введения туберкулина в дозе 2 ТЕ (туберкулиновые единицы) может свидетельствовать о раннем контакте с МБТ. При этом учитывается поперечный диаметр инфильтрата (не гиперемии), образующегося в месте инъекции, выполняемой в области предплечья. Данная реакция подавляется Т-супрессорами, циркулирующими в крови, поэтому она часто бывает отрицательной у ВИЧ-инфицированных пациентов с низким уровнем CD4 (Sarrazin 2009).

IGRA (анализ высвобождения интерферона-7) позволяет выявить Т-лимфоциты, специфичные для инфекции *M. tuberculosis*, поэтому ценность данного метода в отношении диагностики латентного ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов выше, чем метода КТП (Luetkemeyer 2007, Leidl 2010). Для выполнения анализа IGRA используются тест-системы QuantiFERON TB Gold In Tube® (ELISA) и T-Spot.TB® (ELISPOT). Диагностическая ценность последнего не зависит от легочной или внелегочной локализации туберкулезного процесса и статуса по CD4 (Leidl 2010). Результаты трех исследований свидетельствуют о том, что метод ELISPOT характеризуется несколько повышенной чувствительностью (Lawn 2007, Mandalakas 2008, Komiyu 2010). Тем не менее, валидация чувствительности данных тестов не проводилась, «золотой стандарт» диагностики латентной туберкулезной инфекции не утвержден.

**Скрининг:** Каждый пациент с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, согласно рекомендациям ВОЗ и CDC, должен пройти обследование на наличие латентной туберкулезной инфекции методом КТП или IGRA. Тем не менее, в руководствах EACS рекомендуется выполнять кожную пробу лишь при уровне CD4 >400 клеток/мкл (CDC 2013, EACS 2013). Каждый пациент с туберкулезной инфекцией также должен пройти обследование на наличие ВИЧ-инфекции.

**Профилактическое лечение:** ВИЧ-инфицированные пациенты с ЛТБИ имеют повышенный риск развития активного туберкулеза. В связи с этим CDC рекомендует профилактическое лечение ВИЧ-инфицированных пациентов в следующих случаях: (а) КТП >5 мм или положительный результат анализа IGRA или (б) тесный контакт с лицом, имеющим открытую форму туберкулеза, независимо от результатов КТП/IGRA (CDC 2013). Клинические данные по применению этих рекомендаций у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов Германии, имеющих подавление репликации вируса на фоне АРТ, являются недостаточными. Кроме того, проблемой является то, что доступные методы анализа (IGRA) имеют недостаточную диагностическую ценность, и многие врач-

терапевты считают, что количество пациентов, которых необходимо профилактически пролечить, чтобы предотвратить один случай ТБС, является слишком большим. Также осложняющим фактором является то, что у ВИЧ-инфицированных пациентов часто развивается активный туберкулез даже при ранее полученном отрицательном результате скринингового анализа. В связи с этим общая приемлемость данных методов анализа на ЛТБИ и профилактического лечения ВИЧ-инфицированных пациентов в Германии, Австрии и Швейцарии является крайне низкой. Польза длительной профилактической терапии в странах с высокой распространенностью ТБС также недостаточно изучена: описанный положительный эффект 36-месячной профилактической терапии не сохранился при ее продолжении в течение 6 лет (Martinson 2011, Samandari 2011).

Рекомендуемая стандартная терапия включает в себя прием изониазида (плюс пиридоксин) в течение 9 месяцев. Альтернативой может быть прием рифампицина в течение 4 месяцев, в то время как другие схемы терапии, содержащие изониазид, не оказывают положительного эффекта (Martinson 2011). Также не рекомендуется применение рифампицин-содержащей схемы терапии (ввиду наличия взаимодействий с препаратами для АРТ) (CDC 2013).

Для ВИЧ-инфицированных пациентов (включая детей и беременных женщин), не имеющих симптомов активного ТБС (кашель, лихорадка, потеря массы тела и ночная потливость) и проживающих в странах с высокой распространенностью ТБС, ВОЗ рекомендует профилактический прием ИН на протяжении как минимум 6 месяцев во всех случаях, независимо от результатов КТП, иммунного статуса и применения АРТ (ВОЗ 2011). Тем не менее, польза применения этой стратегии у ВИЧ-инфицированных детей до настоящего времени не подтверждена (Ayieko 2014). Доказательные рекомендации по профилактической химиотерапии после контакта с носителем МЛУ/ШЛУ-ТБС отсутствуют (Lange 2014).

## Антибиотикорезистентность при туберкулезе

Во всем мире наблюдается увеличение распространенности мультирезистентных штаммов возбудителя туберкулеза. Тем не менее, в Германии на 2012 год зарегистрировано лишь 65 случаев (RKI 2014), большинство из них – у мигрантов из Восточной Европы или Российской Федерации. Только в Украине, где на 2012 год 13,8 % больных туберкулезом имели ВИЧ-коинфекцию, в том же году было зарегистрировано 3522 случая МЛУ-ТБС (ECDC 2014). Наряду с МЛУ-ТБС, как минимум в 92 странах встречается туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБС) (ВОЗ 2013). Кроме резистентности к изониазиду и рифампицину, она включает в себя резистентность к фторхинолонам и одному из инъекционных препаратов (амикацин, капреомицин, канамицин). Частота ШЛУ-ТБС в Германии составляет менее 1 %, какой-либо взаимосвязи с ВИЧ-инфекцией на настоящий момент не выявлено (Eker 2008).

Ранние сообщения о почти стопроцентной смертности не были подтверждены в ходе метаанализа, тем не менее, смертность от ШЛУ-ТБС в ЮАР составляет 36-83 % (Dheda 2010, Gandhi 2010). Индивидуально оптимизированная терапия, которая иногда может включать в себя хирургические вмешательства на грудной клетке, приводит к успеху в двух третях случаев (Sotgiu 2009).

Согласно обязательным рекомендациям, лечение таких пациентов должно осуществляться в специализированных центрах (Lange 2014). Консультацию по лечению МЛУ/ШЛУ-ТБС и профилактической терапии у контактных лиц можно получить от информационной группы по ТБС клинического туберкулезного центра (DZIF), относящегося к научно-исследовательскому центру г. Борстель (тел. 04537-188-0).

### Литература

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010, 362:697-706.
- 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.



- Aichelburg MC, Tittes J, Breitenecker F, et al. Prognostic value of indeterminate IFN-gamma release assay results in HIV-1 infection. *J Clin Microbiol* 2012, 50: 2767-9.
- Arentz M, Pavlinac P, Kimerling ME, et al. Use of anti-retroviral therapy in tuberculosis patients on second-line anti-TB regimens: a systematic review. *PLoS One* 2012, 7: e47370.
- Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B, et al. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2014, 14:91.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *NEJM* 2011, 365:1471-81.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010, 363:1005-15.
- Brainard DM, Kassahun K, Wenning LA, et al. Lack of a Clinically Meaningful Pharmacokinetic Effect of Rifabutin on Raltegravir: In Vitro/In Vivo Correlation. *J Clin Pharmacol.* 2010, 51: 943-50.
- Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2006, 61:791-4.
- Breton G, Bourgarit A, Pavy S, et al. Treatment for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in 34 HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, 16: 1365-70.
- 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.
- Cattamanchi A, Ssewenyana I, Davis JL, et al. Role of interferon-gamma release assays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with advanced HIV infection.
- Cattamanchi A., Ssewenyana J, Nabatanzi R, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for diagnosis of smear-negative tuberculosis in HIV-infected patients. *PLoS One* 2012, 7: e39838.
- CDC. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. 2013. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). aufgerufen (14.03.2014)
- Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:570-574.
- Chamie G, Luetkemeyer A, Walusimbi-Nanteza M, et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, 14:1295-302.
- Cingolani A, Cozzi Lepri A, Castagna A, et al. Impaired CD4 T-Cell Count Response to Combined Antiretroviral Therapy in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients Presenting With Tuberculosis as AIDS-Defining Condition. *Clin Infect Dis* 2011, pub ahead of print
- Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2238-40.
- Dheda K, Shean K, Zumla A, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010, 375:1798-807.
- Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun* 2011, 79: 1407-17.
- Dooley KE, Park JG, Swindells S, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic interactions of the antituberculous agent TMC207 (bedaquiline) with efavirenz in healthy volunteers: AIDS Clinical Trials Group study A5267. *J AIDS* 2012, 59:455-62.
- Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013, 62: 21-7.
- Drain, PK, Losina E, Coleman SM, et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care urine test for tuberculosis screening among newly-diagnosed hiv-infected adults: a prospective, clinic-based study. *BMC Infect Dis* 2014, 14:110. EACS (2013). Guidelines (Version 7.0 - October 2013), European AIDS Clinical Society, [www.europeanaidscinical-society.org](http://www.europeanaidscinical-society.org).
- ECDC (2014). Surveillance Report: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe.
- Eker B, Ortmann J, Migliori GB, et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008, 14:1700-6.
- 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. Gagliardini R, Fabbiani M, Fortuna S, et al. Pharmacokinetics of etravirine in HIV-infected patients concomitantly treated with rifampin for tuberculosis. *Infection.* 2014 Feb 15
- Gandhi NR, Andrews JR, Brust JC, et al. Risk factors for mortality among MDR- and XDR-TB patients in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, 16: 90-7.
- Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al. HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:80-6.
- Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010, 50 Suppl 3:S201-7.
- Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011, 8(1): e1000391.

- Gonzalez-Angulo Y, Wiysonge CS, Geldenhuys H, et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Nov 18. [Epub ahead of print] Gupta A, Nadkarni G, Yang WT, et al. Early Mortality in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (ART) in Low- and Middle-Income Countries (LMIC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2011, 6: e28691. Havlir DV, Kendall MA, Ive P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *NEJM* 2011, 365: 1482-91.
- Houben RM, Crampin AC, Ndhlovu R, et al. Human immunodeficiency virus associated tuberculosis more often due to recent infection than reactivation of latent infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011, 15: 24-31.
- Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of tuberculosis: a Tuberculosis Network European Trialsgroup study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180: 666-73. Jindani A. A multicentre randomized clinical trial to evaluate high-dose rifampentine with a quinolone for treatment of pulmonary TB: the RIFAQUIN trial. Abstract 480, 20th CROI 2013, Atlanta, GA.
- Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1288-99.
- Komiya K, Ariga H, Nagai H, et al. Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN-gamma release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis. *Intern Med* 2010, 49:1849-55. Kranzer K, Houben RM, Glynn JR, et al. Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:93-102.
- Lamorde M, Byakika-Kibwika P, Okaba-Kayom V, et al. Nevirapine pharmacokinetics when initiated at 200 mg or 400 mg daily in HIV-1 and tuberculosis co-infected Ugandan adults on rifampicin. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Nov 2.
- Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie* 2004;58:416-27.
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014 Apr 17. [Epub ahead of print]
- Lanoix JP, Guimard T, Ettahar N, et al. Risk factors for prolonged treatment of lymph node tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012.
- Laureillard D, Marcy O, Madec Y, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS* 2013, 27:2577-86. Lawn SD. Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review. *BMC Infect Dis* 2012, 12: 103.
- 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, 7: 99.
- 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* 2010, 35:619-26
- Lodi S, del Amo J, d'Arminio Monforte A, et al. Risk of tuberculosis following HIV seroconversion in high-income countries. *Thorax* 2013, 68: 207-13.
- Loeliger A, Suthar AB, Ripin D, et al. Protease inhibitor-containing antiretroviral treatment and tuberculosis: can rifabutin fill the breach? *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, 16: 6-15.
- 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.
- Malekmohammad M, Marjani M, Tabarsi P, et al. Diagnostic yield of post-bronchoscopy sputum smear in pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2012
- Mandalakas AM, Hesselring 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.
- Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011, 365: 11-20.
- 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, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010, 24:2381-90.
- Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011, 204 Suppl 4: S1120-9.
- Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005;10:417-22.
- Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial. *Ann Intern Med* 2012, 157: 313-24.
- Patel VB, Singh R, Connolly C, et al. Cerebrospinal T-cell responses aid in the diagnosis of tuberculous meningitis in a human immunodeficiency virus- and tuberculosis-endemic population. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182:569-77.
- Peter JG, Theron G, Muchinga TE, et al. The diagnostic accuracy of urine-based Xpert MTB/RIF in HIV-infected hospitalized patients who are smear-negative or sputum scarce. *PLoS One* 2012, 7: e39966.
- Podlekareva DN, Panteleev AM, Grint D, et al. Short- and long-term mortality and causes of death in HIV/tuberculosis patients in Europe. *Eur Respir J.* 2014, 43:166-77.
- Pozniak AL, Coyne KM, Miller RF, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. *HIV Med* 2011, 12: 517-24.
- RKI (2014). Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2012. Berlin, Robert Koch Institut. RKI (2013). Epidemiologisches Bulletin 11/2013. Berlin, Robert Koch Institut.
- Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013, 13: 27-35. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S,

- et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377: 1588-98.
- Sarrazin H, Wilkinson KA, Andersson J, et al. Relationship between tuberculin skin test reactivity, memory CD4 subset and circulating FoxP3 expressing cells in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2009, 199:702-10.
- Schaberg T, Bauer T, Castell S, et al. Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP).. *Pneumologie* 2012, 66:133-71.
- Senkoro M, Mfinanga SG, Morkve O. Smear microscopy and culture conversion rates among smear positive pulmonary tuberculosis patients by HIV status in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis* 2010, 10:210. Singanayagam A, Sridhar S, Dhariwal J, et al. A Comparison between Two Strategies for Monitoring Hepatic Function during Anti-Tuberculous Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:653-9
- 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.
- Steingart KR, Sohn H, Schiller I, et al. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1: CD009593.
- Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012, 9: e1001270.
- Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis* 2009, 9:15.
- Theron G, Peter J, van Zyl-Smit R, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:132-40.
- Theron G, Peter J, Meldau R, et al. Accuracy and impact of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 2013 Jun 29. [Epub ahead of print]
- Torok ME. Randomized controlled trial of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. Abstract H-1224, 49th ICAAC 2009, San Francisco.
- UNAIDS (2012). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.
- Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009, 53:2852-6.
- 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 (2011). Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings.
- WHO (2011). Policy Statement: Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis. WHO (2013). Global tuberculosis control: WHO report.pl

## Атипичный микобактериоз (МАС)

Под атипичными микобактериозами чаще всего понимают инфекции, вызываемые бактериями *Mycobacterium avium complex* (МАС). Несмотря на то, что МАС является наиболее частым возбудителем, существует еще большое количество атипичных микобактерий, вызывающих сходную картину заболевания, к примеру, *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* или *M. genavense*. МАС-бактерии распространены повсеместно и могут обнаруживаться в организме различных животных, в почве, воде и продуктах питания. Экспозиционная профилактика при этом невозможна, изоляция пациента не целесообразна. МАС-бактерии могут обнаруживаться в мокроте или кале пациентов без симптомов заболевания (колонизация), однако заболевают практически только пациенты с уровнем CD4 менее 50 клеток/мкл (Horsburgh 1999) – ранее они составляли до 40 % всех пациентов, больных СПИДом (Nightingale 1992).

В настоящее время инфицирование МАС в развитых странах происходит редко (Karakousis 2004). Однако данная инфекция сохраняет свое значение, поскольку ее клиническая картина на фоне АРТ изменилась меньше, чем у других ОИ. Тем не менее, если раньше она практически всегда носила хронический диссеминированный характер, и ее можно было выявить у многих истощенных пациентов, то теперь она чаще всего стала локализованной и встречается практически только при синдроме восстановления иммунитета. При этом заболевание может принимать угрожающий характер и характеризоваться проявлениями, которые никогда ранее не наблюдались (см. ниже).

### Клиника

Симптомы *диссеминированной* МАС-инфекции являются неспецифическими. При наличии лихорадки, потери массы тела и диареи в сочетании со снижением уровня CD4 менее 100 клеток/мкл всегда следует думать об атипичном микобактериозе. Также наблюдаются боли в животе. Как уже было сказано, диссеминированная МАС-инфекция сегодня стала редкостью. Намного чаще встречаются *локализованные* формы. К ним относятся, прежде всего, абсцессы лимфатических узлов, которые могут локализоваться практически повсеместно. Мы наблюдали абсцессы в шейных, паховых и даже внутриабдоминальных лимфоузлах, которые иногда образовывали свищи и крайне медленно заживали, даже после открытого оперативного вмешательства. Любой абсцесс, возникший на фоне АРТ (при тяжелом иммунодефиците), должен вызывать подозрение на МАС-инфекцию! Наряду с кожными поражениями, встречаются также такие локализованные формы, как остеомиелит, в частности, с поражением тел позвонков. Также возможно воспаление суставов (по нашим наблюдениям: колено, кисть руки, пальцы).

### Диагностика

При диссеминированной форме диагностика затруднена. Проба с гемокультурой (содержащая гепарин) всегда должна быть отправлена в референтную лабораторию (к примеру, в Национальный референтный центр изучения микобактерий, <http://www.fz-borstel.de>). Несмотря на то, что атипичные микобактерии чаще всего растут быстрее, чем микобактерии туберкулеза, до момента их культивирования и дифференцировки от туберкулезных бактерий может пройти несколько недель. При анемии для уточнения диагноза часто эффективна аспирация костного мозга. При обнаружении МАС-бактерий в кале, мокроте или БАЛ часто неясно, идет ли речь об инфекции, требующей лечения, или о колонизации. При отсутствии общей симптоматики в этих случаях терапию следует отменить. Это также относится и к случаям обнаружения *Mycobacterium kansasii* (Kerbiriou 2003).

Типичным изменением в лабораторных анализах является повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), поэтому высокий уровень ЩФ при плохом иммунном статусе всегда должен вызывать подозрение на наличие МАС-инфекции. Кроме того, данное заболевание следует принимать во внимание при анемиях и конституциональных симптомах. Цитопения, в частности, анемия, часто свидетельствует о поражении костного мозга.

На УЗИ выявляется увеличение печени и селезенки. Также часто бросается в глаза увеличение лимфатических узлов, обусловленное, тем не менее, скорее их количеством, чем размером (Gordin 1997). В рамках дифференциальной диагностики следует рассматривать ТВС и злокачественные лимфомы. При локализованных формах всегда должен выполняться прямой забор биологического материала, чаще всего применяется выделение возбудителя из пунктата абсцесса.

## Терапия

МАС-инфекция, подтвержденная культуральным методом, требует комплексного лечения. Как и в случае с ТВС, одного препарата недостаточно. С 1996 года многие врачи отдают предпочтение комбинации, содержащей макролид (klarитромицин или азитромицин), рифабутин и этамбутол (Shafran 1996). В прежние времена пациенты получали данную терапию на протяжении всей жизни; сегодня, по устоявшемуся мнению, она должна продолжаться не менее 6 месяцев, до повышения уровня клеток CD4 более 100/мкл на фоне АРТ. После получения некоторых данных, свидетельствующих о возможности отмены рифабутин (Dunne 2000), было проведено рандомизированное исследование АСТГ 223, в котором было установлено превосходство в отношении продолжительности жизни для трехкомпонентной комбинации, состоящей из klarитромицина, рифабутин и этамбутола, по сравнению с комбинацией, состоящей из klarитромицина и этамбутола или рифабутин. При этом показатель смертности в группе трехкомпонентной терапии снизился вдвое (Benson 2003).

Тем не менее, из-за значительного потенциала лекарственного взаимодействия рифабутин должен быть отменен через несколько недель при наличии клинического улучшения. В случае с klarитромицином следует обратить внимание на то, что не должна быть превышена доза 2 x 500 мг. В двух рандомизированных исследованиях количество летальных исходов на фоне приема высоких доз препарата по необъяснимым причинам было значительно повышенным (Chaisson 1994, Cohn 1999). Азитромицин дешевле, чем klarитромицин, и к тому же меньше взаимодействует с системой ферментов цитохрома р450. Азитромицин и klarитромицин в комбинации с этамбутолом обладают сравнимой эффективностью (Ward 1998).

При лечении диссеминированного заболевания должен регулярно проводиться контроль гемокультуры. Не позднее 8 недель лечения анализ должен стать отрицательным. При локализованных формах ответ на лечение должен оцениваться клинически. Кроме того, терапия МАС-инфекции характеризуется высоким потенциалом побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, поэтому прием препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, в том числе АРП, должен подвергаться оценке на предмет коррекции дозы (нередко требуется), а также потенциальных противопоказаний (см. также часть *Лекарственные препараты*).

Резервные лекарственные средства, такие как амикацин, хинолоны или клофазимин, применяются только в порядке исключения. При всех атипичных микобактериозах, вызванных штаммами, отличными от *M. avium complex*, обязательна оценка профиля резистентности.

Терапия локализованных форм МАС-инфекции чаще всего заканчивается при заживлении абсцесса – чаще всего она продолжается несколько месяцев. В отдельных случаях может быть эффективным назначение стероидов. Тем не менее, особые рекомендации по лечению локальных форм МАС-инфекции отсутствуют.

## Профилактика

Согласно результатам проведенных в США крупных, плацебо-контролируемых исследований по макролидам кларитромицину и азитромицину, а также рифабутину, первичная профилактика значительно снижает заболеваемость МАС-инфекцией и смертность от нее у пациентов с выраженным иммунодефицитом (Havlir 1996, Nightingale 1992, Pierce 1996, Oldfield 1998). Тем не менее, в Европе МАС-инфекция стала встречаться реже. По этой причине (а также из соображений сохранения комплаентности и предотвращения развития резистентности) количество пациентов, получающих первичную профилактику МАС, в Европе является небольшим (Lundgren 1997).

У пациентов с ограниченными вариантами АРТ при низком уровне CD4 (ниже 50 клеток/мкл) следует рассмотреть возможность профилактического назначения макролида. Ежедневный прием азитромицина удобен для пациента и, согласно результатам нового Кокрановского анализа, может считаться методом выбора в отношении профилактики (Uthman 2013).

Первичная профилактика и поддерживающая терапия (см. раздел, посвященный терапии) могут быть прекращены при подъеме уровня CD4 выше 100 клеток/мкл (Currier 2000, El Sadr 2000, Shafran 2002, Aberg 2003). Для восстановления МАС-специфического иммунитета потенциально достаточно даже частичного подавления репликации вируса (Havlir 2000). На фоне иммунного восстановления возможно выздоровление (Aberg 1998).

### Лечение/профилактика МАС-инфекций

(суточные дозировки, если не указано иное)

Лечение острой инфекции		
Терапия выбора	Кларитромицин + этамбутол + рифабутин	Мавид® 2 x 1 таб. по 500 мг плюс Миамбутол® 1 x 3 таб. по 400 мг плюс Микобутин® 1 x 2 таб. по 150 мг
Альтернативная схема	Азитромицин + этамбутол + рифабутин	Ультреон® 1 x 1 таб. по 600 мг плюс Миамбутол® 1 x 3 таб. по 400 мг плюс Микобутин® 1 x 2 капс. по 150 мг
<b>Поддерживающая терапия</b>		Как терапия острой инфекции, но <i>без</i> рифабутина Отмена при уровне CD4 > 100 клеток/мкл >6 месяцев
<b>Первичная профилактика</b>		Рассмотреть возможность профилактики при длительно сохраняющемся уровне CD4 ниже 50 клеток/мкл Отмена при уровне CD4 > 100 клеток/мкл >3 месяцев
Терапия выбора	Азитромицин	Ультреон® 1 x 2 таб. по 600 мг в неделю
Альтернативная схема	Кларитромицин	Мавид® 2 x 1 таб. по 500 мг

### Литература

- Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated Mycobacterium avium complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *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 highdose 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, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997, 176:126-32.
- Havlr 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.
- Havlr 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.
- Kerbirou 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.
- 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.
- Uthman MM, Uthman OA, Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;4:CD007191
- 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.

## Простой герпес

Инфекция вирусом *простого герпеса* является частой проблемой для ВИЧ-инфицированных пациентов, она может приобретать хроническое течение, преимущественно при выраженном иммунодефиците (уровень CD4 менее 100 клеток/мкл). Следует различать два типа вируса:

ВПГ-1 – который передается через контакт слизистых оболочек (поцелуи) и вызывает появление зудящих пузырьков в области губ, на языке, небе и слизистой оболочке рта.

ВПГ-2 – который передается половым путем и вызывает герпетические поражения на половом члене, во влагалище, вульве и в области ануса. Наличие подобных поражений значительно повышает риск передачи ВИЧ-инфекции (Freeman 2006, см. также главу, посвященную профилактике).

В тяжелых случаях могут поражаться другие органы, в том числе пищевод (язвы), ЦНС (энцефалит), глаза (кератоконъюнктивит, увеит) и дыхательные пути (пневмонит, бронхит). При наличии подобных поражений, а также при персистенции проявлений более 4 недель герпетическая инфекция считается СПИД-индикаторным заболеванием.

## Клиника

Образование пузырьков, сопровождающееся жжением и зудом. При высыпаниях в полости рта – затруднения при приеме пищи. При генитальной или анальной локализации поражений (проктит!) могут возникать сильные боли при мочеиспускании и дефекации. При тяжелом иммунодефиците возможно появление распространенных поражений. Часто увеличиваются регионарные лимфоузлы. Клинические проявления диссеминированной герпетической инфекции определяются типом пораженных органов.

## Диагностика

При перiorальной, генитальной или перианальной локализации поражений для установления диагноза часто достаточно визуального осмотра. В случае сомнений можно взять мазок биологического материала, который в лабораторных условиях должен быть быстро помещен в питательную для вируса среду. При поражениях, рефрактерных к лечению, также возможно выполнение анализа на резистентность. Внутриорганные поражения чаще всего диагностируются гистологически. Диагностика ВПГ-энцефалита затруднена, поскольку анализ ликвора часто бывает неинформативным. Серологические анализы информативны только тогда, когда их результат отрицателен (редко), получение такого результата позволяет считать наличие ВПГ-инфекции невероятным.

## Лечение

Эффективность любого лечения повышается при его раннем начале. При хорошем иммунном статусе и единичных поражениях может быть достаточным местное применение ацикловира. Крем пенцикловир (Вектавир®), вероятно, обладает аналогичной эффективностью (Chen 2000); по некоторым сведениям, он характеризуется менее выраженным раздражающим действием, однако значительно дороже.

Препаратом выбора при системном герпетическом процессе остается нуклеозидный аналог ацикловира. Он ингибирует ДНК-полимеразу герпесвирусов. Резистентность к нему наблюдается редко, даже через 40 лет после выхода на рынок (Levin 2004). Ацикловир хорошо переносится и действует как на ВПГ-1, так и на ВПГ-2. В тяжелых случаях и при наличии внутриорганных поражений препарат должен вводиться внутривенно. Поскольку концентрация препарата в ЦНС ниже, чем в плазме, при энцефалите доза должна быть повышена. При внутривенном введении ацикловира необходим контроль показателей функции почек.



Равноценными альтернативами являются валацикловир и фамцикловир (Ormrod 2000, Conant 2002), они характеризуются повышенной биодоступностью при пероральном приеме и принимаются реже, в связи с чем имеют более высокую стоимость, однако не зарегистрированы в качестве препаратов, применяемых при иммуносупрессии. Они должны назначаться только в случаях неэффективности ацикловира. Мы имеем богатый опыт применения фамцикловира, который является пролекарством для пенцикловира (Vinh 2006). При неосложненных генитальных поражениях и отсутствии иммунодефицита достаточно приема фамцикловира в дозе 500 мг в течение двух дней (Bodsworth 2008). При наличии поражений, обусловленных ВПГ-1 и ВЗВ, может применяться альтернативный препарат бривудин, который, тем не менее, усиливает митохондриальную токсичность антиретровирусных препаратов и может сделать данный эффект опасным (U. Walker, личный опыт).

#### Лечение/профилактика ВПГ-инфекции (суточная дозировка)

Лечение острой инфекции		Продолжительность: 7-14 дней
Препарат 1-ого выбора	Ацикловир	Ацикловир ратиофарм® 5 x 1 таб. по 400 мг
Тяжелые случаи		Ацикловир для инъекций® 3 x ½ амп. по 500 мг (3 x 5-10 мг/кг) в/в
Альтернативный препарат	Валацикловир	Валтрекс® 3 x 2 таб. по 500 мг
Альтернативный препарат	Фамцикловир	Фамвир® 3 x 1 таб. по 250 мг
Альтернативный препарат	Бривудин	Зостекс® 1 x 1 таб. по 125 мг
<b>Профилактика</b>		Не рекомендуется

В порядке исключения, преимущественно при наличии поражений, рефрактерных к терапии, может быть целесообразным применение фоскарнета в течение нескольких недель. Результаты первых крупных исследований по применению новых препаратов (таких как питреливир), которые ингибируют другой фермент вируса герпеса, хеликазу, являются достаточно многообещающими, однако препараты данного типа еще не зарегистрированы (Turing 2011, Wald 2014). При болезненных поражениях кожи и слизистых оболочек имеет смысл назначение местного анестетика. К сожалению, препарат раствора тетракаина, надежно решавший эту проблему (Гервирол®), отозван с рынка, тем не менее, некоторые аптеки могут иметь доступ к каким-либо аналогичным препаратам.

## Профилактика

Первичная профилактика препаратами для лечения ВПГ-инфекции в обычной ситуации не рекомендуется. Результаты раннего метаанализа, свидетельствующие о том, что применение ацикловира снижает риск развития заболеваний, индуцированных ВПГ и ВЗВ, более чем на 70 % и даже снижает смертность (Ioannidis 1998), в настоящее время, вероятно, следует считать сомнительными. При стойком рецидивирующем течении заболевания длительное применение низких доз ацикловира может быть целесообразным (DeJesus 2003, Warren 2004), чтобы предотвратить субклинические рецидивы ВПГ-инфекции, однако, вероятно, этого недостаточно (Johnston 2012). Исследования по вакцинации находятся только на начальном этапе, выявлен лишь частичный протективный эффект (Belshe 2012).

## Взаимодействие между ВИЧ и вирусом простого герпеса

Наличие генитальной ВПГ-инфекции повышает риск заражения ВИЧ почти в 3 раза (Freeman 2006) – см. также раздел по профилактике в части АРТ. Результаты крупных рандомизированных исследований, проведенных в последние годы, показали, что на фоне лечения ВПГ-инфекции необычным образом снижается вирусная нагрузка ВИЧ: прием

ацикловира снижает ее на 0,33 Log (Ludema 2011), а высокие дозы валацикловира – еще в большей степени (Mugwanya 2011, Perti 2013). При этом даже может замедляться скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции (Reynolds 2012). Тем не менее, совершенно очевидно, что этот противовирусный эффект не может полностью предотвратить передачу ВИЧ-инфекции (Celum 2008+2010, Watson-Jones 2008). Эти наблюдения, касающиеся ВПГ-инфекции в целом и ацикловира в частности, вдохнули новую жизнь в исследования на эту тему (Vanpouille 2009). Такой «древний препарат» как ацикловир, вновь стал интересен. Кроме того, существует потенциал к разработке его новых производных, обладающих более высокой противовирусной активностью при хорошей переносимости.

### Литература

- Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med* 2012, 366:34-43.
- 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.
- Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *NEJM* 2010, 362:427-39.
- 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.
- 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.
- Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. *Lancet* 2012, 379:641-7.
- 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.
- Ludema C, Cole SR, Poole C, Chu H, Eron JJ. Meta-analysis of randomized trials on the association of prophylactic acyclovir and HIV-1 viral load in individuals coinfecting with herpes simplex virus-2. *AIDS* 2011, 25:1265-9. Mugwanya K, Baeten JM, Mugo NR, et al. High-dose valacyclovir HSV-2 suppression results in greater reduction in plasma HIV-1 levels compared with standard dose acyclovir among HIV-1/HSV-2 coinfecting persons: a randomized, crossover trial. *J Infect Dis* 2011, 204:1912-7.
- Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infection
- Perti T, Saracino M, Baeten JM, Johnston C, Diem K, Ocbamichael N, Huang ML, Selke S, Margaret A, Corey L, Wald A. High-dose valacyclovir decreases plasma HIV-1 RNA more than standard-dose acyclovir in persons coinfecting with HIV-1 and HSV-2: a randomized crossover trial. *J AIDS* 2013, 63:201-8.
- Reynolds SJ, Makumbi F, Newell K, et al. Effect of daily aciclovir on HIV disease progression in individuals in Rakai, Uganda, co-infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:441-8.
- Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992, Suppl 1:S29-32.
- Tyring S, Wald A, Zadeikis N, et al. ASP2151 for the treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, placebo- and valacyclovir-controlled, dose-finding study. *J Infect Dis* 2012, 205:1100-10.
- Vanpouille C, Lisco A, Margolis L. Acyclovir: a new use for an old drug. *Curr Opin Infect Dis* 2009, 22:583-7. 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.
- Wald A, Corey L, Timmler B, Margaret A, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med* 2014, 370:201-10.
- 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 герпес (герпес зостер)

Опоясывающий герпес – это следствие реактивации ранее перенесенной варицеллезной инфекции (ветряная оспа), которая персистирует в спинальных ганглиях на протяжении всей жизни. Эпизоды опоясывающего герпеса возникают даже при относительно хорошем иммунном статусе и до сих пор часто встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов, несмотря на сохраняющееся снижение заболеваемости (Moappa 2013), в связи с этим опоясывающий герпес считается ВИЧ-индикаторным заболеванием (Sogaard 2012). Его проявления типичны для ВСВИ (Martinez 1998), поэтому пациентов нужно убеждать, что опоясывающий герпес – это не всегда плохой признак. При нарастающем ослаблении иммунитета возрастает опасность генерализации. Наряду с простым поражением одного или нескольких дерматомов, встречаются осложненные поражения, к примеру, глаз («Zoster ophthalmicus», который развивается при вовлечении в процесс ветви тройничного нерва и сопровождается поражением роговицы) и ушей («Zoster oticus»). Особую опасность представляет некротический зостер-ретинит. Также наблюдаются неврологические осложнения, такие как менингоэнцефалит, миелит, поражение других черепно-мозговых нервов, кроме тройничного (Brown 2001).

### Клиника

Часто наблюдается продромальный синдром, сопровождающийся головными болями, недомоганием и светобоязнью, лихорадка при этом возникает редко. На пораженных участках сначала возникает только повышенная чувствительность, которая в течение нескольких часов или дней переходит в зуд и/или боль. Боли могут предшествовать высыпаниям в течение нескольких дней. Кожные проявления часто выглядят как сегментарное (всегда одностороннее!) покраснение с герпетиформными пузырьками в пределах одного или нескольких дерматомов. Пузырьки, часто содержащие геморрагический экссудат, изъязвляются и постепенно высыхают. Пораженные участки следует сохранять сухими и чистыми, чтобы предотвратить бактериальную суперинфекцию. Приблизительно в 20% случаев, особенно при поражении нескольких дерматомов, в последующем сохраняется неприятный болевой синдром. Если подобные боли персистируют более одного месяца, данное состояние рассматривается как зостер-невралгия (Gnann 2002).

### Диагностика

При кожном поражении для установления диагноза чаще всего достаточно визуального осмотра. Тем не менее, при атипичных локализациях (конечности!) и в сложных случаях диагноз может нуждаться в уточнении. При наличии сомнений можно сделать мазок содержимого пузырька и отправить его в лабораторию на культуральное вирусологическое обследование. Метод иммунофлуоресцентного анализа, вероятно, обладает большей надежностью. Варицеллезный энцефалит подтверждается только путем анализа ликвора методом ПЦР. При односторонних нарушениях слуха подострого течения следует всегда думать о Zoster oticus, который необязательно характеризуется внешними проявлениями – в таких случаях врач должен либо самостоятельно провести отоскопию, либо проконсультироваться с ЛОР-врачом! При нарушениях зрения, похожих на ЦМВ-ретинит, следует немедленно направить пациента к офтальмологу!

### Лечение

Моносегментарные зостер-поражения могут лечиться амбулаторно путем перорального приема ацикловира. Важно начать лечение как можно скорее. Всегда требуется системная терапия, и дозировка препарата при этом выше, чем при лечении ВПГ-инфекции. Применять

«заговоры» против опоясывающего герпеса допустимо, но только при одновременном приеме виростатиков. Процесс высыхания поражений можно ускорить путем нанесения цинковой мази, которая также обладает обезболивающим эффектом, однако эту процедуру необходимо выполнять в перчатках! На начальном этапе заболевания кожные поражения высококонтагиозны, поэтому лица, непривитые и не имеющие ветряной оспы в анамнезе, особенно беременные женщины, не должны дотрагиваться до них. На анальгетиках (новаминсульфон, трамадол) экономить не следует. Каждый случай герпес зостер, характеризующийся осложненным течением, мультисегментарным поражением или наличием высыпаний на лице, требует внутривенной терапии. Как и в случае ВПГ-инфекции, альтернативами ацикловиру являются валациклоvir, фамциклоvir и бривудин. Тем не менее, вопрос о том, действительно ли при их приеме зостер-невралгия возникает реже, чем при приеме ацикловира, является спорным и продолжает обсуждаться (Li 2009, McDonald 2011). До настоящего времени применение валацикловира, фамцикловира и бривудина у ВИЧ-инфицированных пациентов недостаточно изучено, также они не зарегистрированы в качестве препаратов для лечения варицеллезной инфекции при иммуносупрессии, кроме того, они дороже, чем ациклоvir (разница достигает 120 евро в неделю). Резистентность к ацикловиру наблюдается редко (Gershon 2001, Saint-Leger 2001). В этих случаях может назначаться фоскарнет. Также ожидается появление новых препаратов (Andrei 2011). Лечение зостер-невралгии является тяжелым. Карбамазепин или габапентин помогают лишь частично, назначение стероидов нецелесообразно (Gnann 2002). С 2007 года в Европе зарегистрирован лидокаиновый пластырь (Версатис®), который клеится на болезненный участок кожи. С учетом потенциального местного раздражающего действия пораженный участок кожи должен зажить. Эффект часто проявляется только через несколько дней (Garnock-Jones 2009).

## Профилактика

Несмотря на то, что введение варицеллезной вакцины ВИЧ-инфицированным пациентам ранее было противопоказано, сегодня оно представляется безопасным и эффективным методом профилактики при уровне CD4 более 400 клеток/мкл (Gershon 2001, Weinberg 2010). Возможность вакцинации следует рассмотреть у всех пациентов с отрицательным результатом серологического анализа на ВЗВ. При контакте серонегативного пациента с больным варицеллезной инфекцией (высококонтагиозна!) в отдельных случаях может вводиться гипериммуноглобулин (2 мг/кг в/в). Длительная первичная профилактика чаще всего нецелесообразна, при стойком рецидивирующем течении можно рассмотреть вариант длительной терапии в низких дозах.

### Лечение/профилактика ВЗВ-инфекции (суточные дозировки)

Лечение острой инфекции		Продолжительность: не менее 7 дней
Препарат 1-ого выбора	Ациклоvir	Ацикlostад® 5 x 1 таб. по 800 мг
Тяжелые случаи		Ациклоvir ратиофарм для инъекций® 3 x 1-2 амп. по 500 мг (3 x 10 мг/кг) в/в
Альтернативный препарат	Валациклоvir	Валтрекс® 3 x 2 таб. по 500 мг
Альтернативный препарат	Фамциклоvir	Фамвир® 3 x 2 таб. по 250 мг
Альтернативный препарат	Бривудин	Зостекс® 1 x 1 таб. по 125 мг
<b>Профилактика</b>		Не рекомендуется

### Литература

Andrei G, Snoeck R. Emerging drugs for varicella-zoster virus infections. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011, 16:507-35. 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.

- Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs* 2009, 69:2149-65.
- Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001, 8:32-6.
- Li Q, Chen N, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2: CD006866.
- 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.
- McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther* 2012, 17:255-64.
- Moanna A, Rimland D. Decreasing incidence of herpes zoster in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2013, 57:122-5.
- Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicellazoster viruses isolated from 11 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2001, 33:2061-7.
- Sogaard OS, Lohse N, Ostergaard L, et al. Morbidity and Risk of Subsequent Diagnosis of HIV: A Population Based Case Control Study Identifying Indicator Diseases for HIV Infection. *PLoS One* 2012, 7:e32538.
- Weinberg A, Levin MJ, Macgregor RR. Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum Vaccin* 2010, 6:318-21.

## Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

ПМЛ – это тяжелое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Оно вызывается JC-вирусом (JCV), который представляет собой полиомавирус простого строения, распространенный по всему миру. JCV получил свое название по инициалам пациента John Cunningham, из организма которого в 1971 году был выделен этот ДНК-содержащий вирус (Major 1992). JC-вирус не имеет ничего общего с синдромом Крейтцфельда-Якоба, как часто ошибочно считается. Ввиду высокой распространенности серопозитивности частота латентной персистирующей инфекции достигает 80 %. Основными резервуарами являются почки и кости. Нарушение клеточного иммунного ответа приводит к реактивации JCV и манифестации заболевания. Кажется достоверным, что JCV вместе с лейкоцитами достигает ЦНС, преимущественно олигодендроцитов, поражая клетки, образующие миелиновую оболочку. Макроскопически это выглядит как мультифокальная демиелинизация. При этом поражается преимущественно белое вещество больших полушарий мозга, а также мозжечок и частично серое вещество.

ПМЛ – это классическая оппортунистическая инфекция. Она может развиваться на фоне гематологических заболеваний, а также терапии препаратами моноклональных антител, такими как ритуксимаб, натализумаб или эфализумаб (Yousry 2006, Carson 2009, Major 2010). Еще одну из крупнейших групп образуют ВИЧ-инфицированные пациенты.

Тяжелый иммунодефицит встречается часто, но не является обязательным условием для развития ПМЛ. Так на момент манифестации заболевания приблизительно в 75% случаев уровень клеток CD4 составляет менее 100/мкл, а приблизительно в 5-10 % случаев – более 200 клеток/мкл (Gasnault 2008). Восстановление происходит не так быстро, как при других ОИ. Частота данной патологии сегодня составляет чуть больше трети от частоты, наблюдаемой до начала эры АРТ (Engsing 2009). Это вторая по частоте ОИ нервной системы (после токсоплазмоза головного мозга) у ВИЧ-инфицированных пациентов (Antinori 2001).

До внедрения в практику АРТ прогноз заболевания был крайне неблагоприятным: промежуток времени от появления первых симптомов до смерти составлял 3-6 месяцев. В большинстве случаев в течение нескольких недель до смерти пациенты находились в лежачем состоянии, что является вторичным осложнением заболевания. На фоне эффективной АРТ течение заболевания приобрело в значительной мере замедленный, прогрессивный характер, даже с возможностью полной ремиссии (Albrecht 1998). Согласно анализу данных 1427 пациентов с ПМЛ, проживающих во Франции, однолетняя выживаемость увеличилась с 19,8 % в период до 1996 года до 54,1 % в 1996-2004 годах (Gasnault 2008). Тем не менее, в последние годы дальнейшего улучшения прогноза не наблюдалось; в Испании и Дании сообщается о более низких показателях (Falco 2008, Engsing 2009). Полная ремиссия не является типичным исходом, несмотря на достаточную АРТ. Она наблюдается чаще всего при ПМЛ воспалительного генеза в рамках ВСВИ (Du Pasquier 2003, Hoffmann 2003, Tan 2009). Кроме того, представляются прогностически значимыми такие показатели, как уровень клеток CD4 и выраженность JCV-специфического иммунного ответа; уровень вирусной нагрузки JCV, наоборот, не играет никакой роли (Khanna 2009, Marzocchetti 2009). В целом ПМЛ сегодня остается одной из ОИ с крайне высокой летальностью (ART-CC 2009).

### Клиника

Несмотря на то, что симптоматика ПМЛ зависит от точной локализации очагов демиелинизации (которая в значительной мере различается), клиника и течение заболевания имеет ряд сходных характеристик. Так, к примеру, типично появление когнитивных нарушений (их выраженность варьирует от легких нарушений концентрации внимания до деменции), а также очаговой неврологической симптоматики. Чаще всего возникают моно- и гемипарезы, нарушения речи и зрения. Мы уже наблюдали нескольких пациентов со

слепотой на фоне ПМЛ. Заболевание может начинаться с изолированных нарушений координации движений и быстро прогрессировать до значительного неврологического дефекта. Возможны припадки по типу эпилептических. Лихорадка и головные боли, напротив, встречаются редко и говорят скорее о токсоплазмозе головного мозга.

## Диагностика

При наличии клинического подозрения на ПМЛ необходимо быстрое обследование пациента. Обнаружение на КТ головы гиподенсивных поражений является недостаточным. Метод МРТ значительно более чувствителен в отношении количества и размеров данных поражений. Очаги лучше всего визуализируются в режимах T2 и FLAIR, поскольку выглядят гиперденсивными, в то время как в режиме T1 они выглядят гиподенсивными, чаще всего не накапливают гадолиний и лишены массового эффекта. Тем не менее, на фоне АРТ течение заболевания приобретает воспалительный характер, при этом возможно частичное усиление накопления гадолиния (см. *Воспалительный синдром восстановления иммунитета*). В типичных случаях серое вещество остается интактным – речь при этом идет о «лейкоэнцефалопатии». Поражения практически всегда расположены асимметрично.

Для дифференциальной диагностики токсоплазмоза головного мозга и лимфом чаще всего требуется МРТ. Однако наличие гигантских, плоскостных поражений, захватывающих все полушарие, как мы часто видим в учебниках, совершенно необязательно. ПМЛ начинается с малого, поэтому выявление единичных, локализованных поражений не исключает данный диагноз. Патологический процесс ПМЛ может возникать в любой части головного мозга, предпочтительные локализации отсутствуют. Часто очаги обнаруживаются в парието-окципитальной или перивентрикулярной области, также может поражаться мозжечок. В связи с этим важно обсудить полученные сканы с рентгенологом или клиницистом, наблюдавшим большое количество случаев ПМЛ. Это заболевание трудно отдифференцировать даже от ВГЧ-6-инфекции (Caserta 2004), а также ВИЧ-ассоциированной лейкоэнцефалопатии (Langford 2002).

Таким образом, клинко-рентгенологический диагноз ничего не подтверждает. Важно провести исследование ликвора. В случае отсутствия коинфекции неспецифические признаки воспаления в ликворе чаще всего не выявляются. Тем не менее, часто наблюдается незначительное повышение уровня общего белка. Плеоцитоз, напротив, встречается редко, показатель цитоза более 100/3 говорит скорее не в пользу ПМЛ. Ликвор должен быть проанализирован на наличие JCV или отправлен в лабораторию, специализирующуюся на вопросах JCV-инфекции. Новые ПЦР-методики обеспечивают чувствительность около 80 %, а специфичность – более 90 %.

При наличии клинко-рентгенологического подозрения и положительного результата анализа ПЦР на JCV диагноз считается крайне вероятным. Биопсия головного мозга при этом не требуется. Тем не менее, отрицательный результат ПЦР не исключает ПМЛ полностью. Уровень вирусной нагрузки JCV в значительной мере варьирует и коррелирует с масштабами патологического процесса (Eggers 1999, Garcia 2002, Bossolasco 2005). Многие пациенты с ПМЛ на фоне АРТ имеют низкую или неопределяемую вирусную нагрузку JCV в ликворе (Bossollasco 2005). В подобных случаях может потребоваться стереотаксическая биопсия головного мозга. Недавно был опубликован подробный диагностический алгоритм (Berger 2013).

## Лечение

Специфическое лечение ПМЛ до сегодняшнего дня отсутствует. Фоскарнет, интерферон, иммуностимуляторы, стероиды, а также химиопрепараты, такие как камптотецин/топотекан или цитозин-арабинозид (Hall 1998) показали свою неэффективность.

Описан частичный положительный эффект нуклеотидного аналога цидофовира, который зарегистрирован в качестве препарата для лечения ЦМВ-ретинита. Однако положительный эффект, выявленный в ходе анализа данных 370 пациентов, полученных в нескольких исследованиях (De Luca 2008), был низким, как и в ретроспективном исследовании, в котором приняли участие 35 пациентов. В этих исследованиях прием цидофовира даже был ассоциирован с ухудшением прогноза заболевания, тем не менее, это могло быть связано с тем, что цидофовир применялся преимущественно при прогрессивном течении заболевания (Wuen 2004). Если обобщить эти данные, можно считать, что аргументы, свидетельствующие в пользу назначения цидофовира, отсутствуют.

В последние годы обсуждается возможность применения ингибиторов 5-HT<sub>2a</sub> или антагонистов серотониновых рецепторов. Серотонинергический рецептор 5HT<sub>2AR</sub> представляет собой рецептор для JC-вируса, который обеспечивает возможность инфицирования человеческих глиальных клеток (Elphick 2004); таким образом, целью лечения может считаться блокада этих рецепторов. Эффект блокады серотонинергических рецепторов описан для некоторых нейролептиков, таких как рисперидон и мirtазапин (Verma 2007, Focosi 2008, Cettomai 2009). Тем не менее, контролируемые исследования не проводились. Так в одном из рандомизированных исследований был полностью отвергнут противовирусный и клинический эффект препарата мефлохин, уже известного положительными данными *in vitro* (Brickelmeier 2009) и результатами анализа клинических случаев (Clifford 2013).

При развитии ПМЛ является предпочтительной оптимизация АРТ, поскольку дальнейшее течение заболевания определяется восстановлением JCV-специфического иммунного ответа, часто наблюдаемого в рамках ВСВИ (Khanna 2009, Marzocchetti 2007+2009, Gasnault 2011). Наши предшествующие наблюдения, свидетельствующие о значительном улучшении прогноза на фоне АРТ (Albrecht 1998), были подтверждены многочисленными исследовательскими группами (Clifford 1999, Gasnault 1999+2008, Berenguer 2003, Khanna 2009). Ввиду выявленного *in vitro* синергизма ВИЧ и JCV должно быть по меньшей мере обеспечено максимальное подавление репликации ВИЧ. Несмотря на то, что прогрессивное течение ПМЛ возможно даже на фоне АРТ, до сегодняшнего дня АРТ остается единственной надеждой для пациентов. Новые исследования свидетельствуют о необходимости преимущественного применения препаратов, проникающих в ликвор, таких как AZT, FTC, абакавир, невирапин и лопинавир (Gasnault 2008). Целесообразность применения интенсивной АРТ, включающей более трех препаратов, не подтверждена (Gasnault 2011).

### Лечение/профилактика ПМЛ

Лечение острой инфекции	
Терапия выбора – АРТ	Важнейшая цель – это максимальное подавление репликации ВИЧ и восстановление иммунитета!!! Возможно включение в схему терапии препаратов, проникающих в ликвор
Экспериментальное лечение	Не рекомендовано к применению вне рамок клинических исследований (рисперидон, мirtазапин)
Профилактика	Отсутствует

### Профилактика

Отсутствует. Экспозиционная профилактика невозможна.

### Литература

- 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.



- 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
- 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.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013, 80:1430-8.
- 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. Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:1840-9.
- 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. [Epub ahead of print]
- 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.
- Clifford DB, Nath A, Cinque P et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013 [Epub ahead of print] 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, Korolnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1:25-31.
- Eggers C, Stellbrink HJ, Buhk T, Dorries K. Quantification of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy - 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.
- Falco V, Olmo M, del Sz SV, 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, et al. 5-HT<sub>2a</sub> inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: old drugs for an old disease. *J Infect Dis* 2008, 197:328.
- Garcia De Viedma D, Diaz 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 (ANRS CO4 - FHDH). 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.
- Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011, 6:e20967.
- 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, Elzi L, Mueller NJ, et al. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1459-66.
- Khanna N, Wolbers M, Mueller NJ, et al. JC virus-specific immune responses in human immunodeficiency virus type 1 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol* 2009, 83:4404-11 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.
- Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med* 2010, 61:35-47.
- 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.
- Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2009, 73:1551-8.

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]

Verma S, Cikurel K, Korolnik JJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007;196:709-11.

Wyon 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, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006, 354:924-33.

## Пневмонии бактериальной этиологии

Бактериальные пневмонии возникают даже при относительно хорошем иммунном статусе (более 200 клеток CD4/мкл); связь с иммунодефицитом не является четко выраженной, поэтому снижение частоты заболеваний данной группы на фоне АРТ характеризуется средней степенью выраженности, в отличие от других ОИ. К СПИД-индикаторным заболеваниям относят исключительно повторные острые пневмонии, подтвержденные рентгенологическим и (!) культуральным методом (более одного случая за последние 12 месяцев). Как и в случае с ВИЧ-отрицательными пациентами, необходима дифференциальная диагностика между внебольничной и внутрибольничной пневмонией. При выявлении внебольничной пневмонии необходимо, прежде всего, собрать миграционный и туристический анамнез.

Наиболее частыми возбудителями внебольничных пневмоний у ВИЧ-инфицированных пациентов являются пневмококки и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*). Микоплазмы играют важную роль преимущественно у молодых пациентов. Частыми возбудителями также являются клебсиеллы, золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*). Легионеллы встречаются реже. Среди лиц, зависимых от инъекционных наркотиков, внебольничные пневмонии регистрируются значительно чаще, чем в других группах пациентов. К дополнительным факторам риска относятся никотиновая и алкогольная зависимость, а также заболевания легких в анамнезе (Grau 2006, De 2013). В исследовании SMART были особо выделены такие факторы, как перерывы в лечении и никотиновая зависимость (Gordin 2008). Установлено, что воздержание от курения значительно снижает риск бактериальных пневмоний (Bénard 2010). Предшествующие сообщения о повышении частоты бактериальных пневмоний на фоне Т-20-содержащей АРТ не подтвердились (Kousignian 2010). Низкий уровень CD4 и цирроз печени в анамнезе являются существенными факторами риска тяжелого течения данных инфекций (Manno 2009, Madeddu 2010).

Внутрибольничные пневмонии часто вызываются типичными госпитальными штаммами (клебсиеллы, стафилококки или псевдомонады) (Franzetti 2006). Коррекция терапии должна проводиться с учетом профиля резистентности возбудителя и опыта терапии (Gant 2000, Vogel 2000).

### Клиника/диагностика

К типичным проявлениям относится острый подъем температуры тела до высоких значений, а также кашель с отхождением мокроты. Сопутствующий плеврит вызывает боль при дыхании, однако истинная одышка наблюдается редко. При выявлении инфильтрата при аускультации практически всегда врач думает о ПЦП. Но если есть аускультативные признаки – это не ПЦП! Для уточнения диагноза применяется рентгенография ОГК. Также характерно значительное повышение уровня СРБ, ЛДГ чаще всего остается в пределах нормы. До начала лечения и при подъемах температуры тела выше 38,5° должен проводиться забор крови для посева на гемокультуру. Основной проблемой при этом является длительность диагностики (24-48 часов) и относительно низкая чувствительность. Однако посев – это единственный метод, позволяющий оценить профиль резистентности. Анализ мокроты – это простой метод, позволяющий верифицировать этиологию заболевания приблизительно в половине случаев, тем не менее, необходимость его выполнения оспаривается, поскольку результат сильно зависит от опыта лица, выполняющего анализ (Cordero 2002). Это также касается обнаружения пневмококкового антигена в моче, а также выявления других специфических возбудителей. В настоящем S3-руководстве эти методы не рекомендованы к использованию (Tessmer 2010).

## Лечение

### Общие сведения

Лечение бактериальных пневмоний у ВИЧ-положительных пациентов аналогично лечению ВИЧ-отрицательных пациентов. На начальных этапах лечение следует назначать эмпирически, не дожидаясь получения результатов анализа мокроты и гемокультуры. В большинстве случаев возможно амбулаторное лечение. Пациенты с плохим иммунным статусом и уровнем CD4 менее 200 клеток/мкл должны быть госпитализированы (Madeddu 2010). Это также касается пациентов с крайне высокой температурой тела (выше 39,5°), низкой комплаентностью, признаками органной недостаточности, нарушениями со стороны ЦНС (спутанность сознания) или патологическими изменениями показателей жизненно важных функций (тахипноэ, тахикардия, гипотония), а также пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

При лечении всех пациентов следует уделять достаточно внимания регидратации. При амбулаторном лечении это значит, что нужно много пить (более 2 л в сутки). Применение поддерживающей терапии, включающей в себя отхаркивающие средства и муколитики (N-ацетилцистеин или противокашлевые препараты), является спорным. При адекватной терапии следует ожидать улучшения состояния в течение 48-72 часов. У пациентов со стойкой лихорадкой, особенно при выраженной иммуносупрессии, адекватность предшествующей терапии следует оценивать не позднее 72 часов от начала лечения. Следует обратить внимание на то, что существующие схемы терапии первой линии не действуют на *Pseudomonas aeruginosa*.

### Медикаментозная терапия

При амбулаторном лечении возможно применение различных лекарственных средств. Оправдано даже назначение пенициллина – частота резистентности пневмококка к пенициллину в Германии составляет около 2 %. Тем не менее, резистентность к нему *Haemophilus influenzae* достигает 10 %, поэтому данный возбудитель малочувствителен к пенициллину. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных пациентов часто возникают аллергические реакции.

**Нецеленаправленное лечение/профилактика ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ бактериальных пневмоний** (суточные дозировки) – существуют значительные различия в ценах!

Амбулаторное лечение		Продолжительность: 7-10 дней
Легкая форма	Амоксициллин + клавулановая кислота	Аугментан® 3 x 1 таб. по 875/125 мг
Легкая форма	Кларитромицин	Клацид ПРО® 2 x 1 таб. по 500 мг
Легкая форма	Рокситромицин	Рулид® 1 x 1 таб. по 300 мг
Легкая форма	Цефуроксим	Зиннат® 2 x 1 таб. по 500 мг
Легкая форма	Цефподоксим	Орелокс® 2 x 1 таб. по 200 мг
Стационарное лечение		
Тяжелая форма	Пиперациллин (+ тазобактам) + макролид	Тазобак® 3 x 1 флакон для инф. по 4,5 г в/в + Рулид® 1 x 1 таб. по 300 мг <b>или</b> Клацид ПРО® 2 x 1 таб. по 500 мг
Тяжелая форма	Цефтриаксон + макролид	Роцефин® 1 x 1 флакон для инф. по 2 г в/в + Рулид® 1 x 1 таб. по 300 мг <b>или</b> Клацид ПРО® 2 x 1 таб. по 500 мг
Тяжелая форма	Цефуроксим + макролид	Зинацеф® 3 x 1 флакон для инф. по 1,5 г в/в + Рулид® 1 x 1 таб. по 300 мг <b>или</b> Клацид ПРО® 2 x 1 таб. по 500 мг
<b>Профилактика</b>	Введение пневмококковой полисахаридной вакцины	Пневмовакс 23, готовый шприц® в/м

Аминопенициллины также эффективны против *Haemophilus Influenza* и многих грамотрицательных возбудителей. Тем не менее, их прием в комбинации с клавулановой кислотой сопровождается увеличением количества жалоб со стороны ЖКТ.

Новые пероральные цефалоспорины действуют на расширенный спектр грамотрицательных возбудителей, они обладают особенно высокой активностью против пневмококков и гемофильной палочки. Тем не менее, они имеют относительно высокую стоимость.

Макролиды имеют преимущества в отношении действия на атипичные возбудители, такие как микоплазмы, хламидии и легионеллы. Тем не менее, доля макролидрезистентных штаммов пневмококка в Германии составляет около 14 %. Они также малоэффективны в отношении штаммов гемофильной палочки. Что касается хинолонов, нужно обратить внимание на то, что цiproфлоксацин неэффективен или малоэффективен против многих штаммов возбудителей, поэтому следует применять только хинолоны нового поколения. Тем не менее, показания к назначению моксифлоксацина на начало 2009 года в значительной мере ограничивались реакциями со стороны кожи и печени (предупреждающее письмо на сайте <http://www.akdae.de/20/40/20090119.pdf>).

При поступлении в стационар выполняется внутривенное введение препаратов в комбинации с двумя таблетированными антибиотиками. Целевая терапия при известном возбудителе, в частности при внутрибольничной пневмонии, должна проводиться с учетом профиля резистентности местной флоры и рекомендаций местного врача-микробиолога.

## Профилактика

Вакцина Пневмовакс® обеспечивает эффективную защиту от инфекции. Она должна применяться у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих уровень CD4 более 200 клеток/мкл. Тем не менее, наличие протективного эффекта вероятно даже при низких показателях CD4 (Penaranda 2007). Даже если вакцинация не предотвратит все случаи заболевания пневмонией, она, по-видимому, окажет благоприятное общее влияние на течение заболевания (Imaz 2009).

### Литература

- Bénard A, Mercié P, Alioum A, et al. Bacterial Pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. PLoS One 2010, 5:e8896.
- 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.
- De P Farley A, Lindson N, Aveyard P Systematic review and meta-analysis: influence of smoking cessation on incidence of pneumonia in HIV BMC Med 2013, 11:15.
- 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. Imaz A, Falco V, Penaranda M, et al. Impact of prior pneumococcal vaccination on clinical outcomes in HIV-infected adult patients hospitalized with invasive pneumococcal disease. HIV Med 2009, 10:356-63.
- Kousignian I, Launay O, Mayaud C, et al. Does enfuvirtide increase the risk of bacterial pneumonia in patients receiving combination antiretroviral therapy? J Antimicrob Chemother 2010, 65:138-44.
- Madeddu G, Fiori ML, Mura MS. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. Curr Opin Pulm Med 2010 Feb 11. [Epub ahead of print]
- Manno D, Puoti M, Signorini L, et al. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis. Infection 2009, 37:334-9.
- 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.
- Tessmer M. Ambulant erworbene untere Atemwegsinfektionen/ambulant erworbene Pneumonien bei erwachsenen Patienten. Arzneimitteltherapie 2010;28:60-7.

## 436 СПИД

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

## Криптоспоридиоз

Криптоспоридиоз – это паразитарное заболевание, передаваемое фекально-оральным путем и вызываемое преимущественно простейшим микроорганизмом вида *Cryptosporidium parvum* (существует 2 генотипа, генотип 1 называют *C. hominis*). Данное заболевание может встречаться как у иммунокомпетентных, так и у иммунодефицитных людей (обзор: Chen 2002). С момента первичного описания данных микроорганизмов в 1976 году криптоспоридии относят к важнейшим возбудителям инфекционной диареи во всем мире. Основными источниками этого внутриклеточного паразита являются животные, загрязненная вода и продукты питания. Инкубационный период составляет около 10 дней. В то время как у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4 более 200 клеток/мкл диарея чаще всего исчезает через несколько дней, при выраженном иммунодефиците (уровень CD4 менее 50 клеток/мкл) криптоспоридиоз может приобретать хроническое течение, сопровождающееся потерей воды и электролитов (Colford 1996). Хронический (не острый!) криптоспоридиоз является СПИД-индикаторным заболеванием.

## Клиника

Возникает водянистая диарея, которая может быть настолько сильной, что приводит к потере электролитов, обезвоживанию и смерти. Нередко частота дефекаций достигает 20 раз/сутки. В большинстве случаев наблюдаются тенезмы, часто – тошнота и рвота. Тем не менее, симптомы в значительной мере варьируют. Лихорадка чаще всего отсутствует. Иногда развивается поражение желчных путей с повышением уровня печеночных ферментов. Также возможен панкреатит.

## Диагностика

При отправке кала в лабораторию важно отметить в документации наличие подозрения на криптоспоридиоз. В противном случае криптоспоридии чаще всего не обнаруживают. При наличии у лаборатории достаточного опыта и выдаче правильных указаний анализа кала чаще всего достаточно для установления диагноза. Серологические анализы и прочие диагностические методы неинформативны. При дифференциальной диагностике диареи должны приниматься в расчет все возможные типы возбудителей.

## Лечение

При хорошем иммунном статусе диарея носит самоограничивающийся характер; при плохом иммунном статусе состояние пациента улучшается на фоне АРТ, оптимизация которой часто приводит к излечению (Carr 1998, Miao 2000). Дополнительно следует назначить лоперамид и/или настойку опия (рецепт ВТМ, соблюдать указания по максимальной дозе!). При безуспешности терапии необходимо назначить другое антидиарейное средство, можно попробовать Сандостатин®. Следует уделить особое внимание регидратации организма, иногда может потребоваться инфузионная терапия.

Общепризнанной специфической терапии не существует (обзор: Abubakar 2007, Pantenburg 2009). Мы имеем богатый опыт применения препарата нитазоксанид (Криптаз™). Этот антигельминтный препарат показал свою активность в небольшом рандомизированном исследовании (Rossignol 2001). В 2005 году он был зарегистрирован в США в качестве препарата для лечения криптоспоридиозной диареи у иммунодефицитных пациентов. Тем не менее, это не относится к пациентам со СПИДом. В рамках двойного слепого рандомизированного исследования на ВИЧ-инфицированных детях какого-либо положительного эффекта данного препарата выявлено не было (Amadi 2009).

Рифаксимин (Ксифаксан<sup>TM</sup>, 200 мг) – это нерезорбируемое производное рифампицина, которое уже зарегистрировано в США в качестве антидиарейного средства. На сегодняшний момент получены первые перспективные данные по пациентам со СПИДом (Gathe 2008).

Паромомицин (Хуматин<sup>®</sup>) – это нерезорбируемый аминогликозидный антибиотик, показавший свой благоприятный антидиарейный эффект в небольшом, неконтролируемом исследовании (White 2001). Тем не менее, в двойном слепом, рандомизированном исследовании превосходства над плацебо выявлено не было (Hewitt 2000). Вероятно, определенный эффект будет наблюдаться в комбинации с азитромицином (Smith 1998).

#### Лечение/профилактика криптоспориоза (суточная дозировка)

Лечение острой инфекции		
Симптоматическое	Лоперамид + настойка опия	Имодиум <sup>®</sup> 2-6 x 1 капс. по 2 мг <b>или</b> Имодиум, раствор <sup>®</sup> 2-6 x 10 мл <b>и/или</b> Настойка опия 1% = 4 x 5-15 капель
Симптоматическое	Октреотид	Сандостатин, раствор для инъекций <sup>®</sup> 2-3 x 1 амп. по 50 мкг п/к (дозу повышать медленно)
Этиотропное	Нитазоксанид	Криптаз <sup>TM</sup> 2 x 1 таб. по 500 мг
Этиотропное	Рифаксимин	Ксифаксан <sup>TM</sup> 2 x 2 таб. по 200 мг
Этиотропное	Паромомицин + азитромицин	Хуматин, порошок <sup>®</sup> 3 x 1 флакон по 1 г + Ультреон <sup>®</sup> 1 x 1 таб. по 600 мг
<b>Профилактика</b>		Экспозиционная профилактика: не пить водопроводную воду

## Профилактика

Общепризнанные методы профилактики отсутствуют, несмотря на то, что в ретроспективных исследованиях были получены данные о протективном эффекте рифабутина и кларитромицина (Holmberg 1998). Но намного важнее не пить водопроводную воду в регионах, где имеются проблемы с гигиеной. Следует избегать контакта с фекалиями человека и животных. Кроме того, по нашему опыту люди заражаются преимущественно летом, часто после купания в таких реках, как Изар и Эльба. Крипоспоридии устойчивы к большинству дезинфектантов. Тем не менее, в условиях стационара достаточно стандартных гигиенических мероприятий (использование перчаток). Пациенты не нуждаются в изоляции, однако им лучше лежать отдельно от других пациентов с иммуносупрессией.

#### Литература

- Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, Usman NK, Hunter PR. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised 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.
- Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis* 2009, 9:195.
- 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.



- Pantenburg B, Cabada MM, White AC Jr. Treatment of cryptosporidiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7:385-91.
- 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

Инфицирование дрожжевым грибом *Cryptococcus neoformans* является опасным заболеванием, хотя и встречается в Европе редко. В США и Юго-Восточной Азии оно представляет собой значительно более частое явление и отнесено всемирным сообществом к важнейшим СПИД-индикаторным заболеваниям. *C. neoformans*, вероятно, передается воздушно-капельным путем. Важнейшим резервуаром возбудителя является птичий помет. У иммунокомпетентных пациентов данное инфекционное заболевание легких может протекать бессимптомно, однако у ВИЧ-инфицированных пациентов оно практически всегда с самого начала приобретает диссеминированный характер. Очаг заболевания может локализоваться в легких и ЦНС, куда возбудитель проникает с током крови. Таким образом, при любом подозрении на данное заболевание обязательно исследование ликвора. Тем не менее, встречаются также изолированные формы заболевания с поражением кожи или лимфаденитом. Поражения других органов: костей, урогенитального или желудочно-кишечного тракта – относительно редки.

Криптококкоз практически всегда развивается при выраженном иммунодефиците. Среди 114 случаев, зарегистрированных в Германии, 87 % пациентов имели уровень CD4 менее 100 клеток/мкл, медиана составила около 30/мкл (Weitzel 1999). Кроме того, криптококкоз относительно часто развивается в рамках ВСВИ.

При отсутствии лечения криптококкоз приводит к смерти. Лечение характеризуется сложностью и большой продолжительностью, рекомендуется госпитализация. В прежние времена заболевание часто принимало рецидивирующий характер (как минимум 15 %), однако сегодня, на фоне АРТ, это наблюдается реже. Прогноз значительно улучшился, смертность снизилась с 64 до 15/100 пациенто-лет – однако на ранних этапах заболевания смертность остается высокой (Lortholary 2006).

## Клиника

Чаще всего возникает *поражение ЦНС* с картиной энцефалита (около 80 %). Типичная симптоматика включает в себя головные боли, лихорадку и нарастающее в течение нескольких дней нарушение сознания. Наблюдаются также нарушения походки, слуха и зрения, в том числе парезы (преимущественно черепно-мозговых нервов). Практически всегда повышается внутричерепное давление. Менингеальные симптомы, напротив, чаще всего отсутствуют. При наличии ВСВИ клиника часто бывает нетипичной и характеризуется абсцедированием (Manfredi 1999).

При *поражении легких* возникают симптомы атипичной пневмонии с непродуктивным кашлем и болями в грудной клетке. Могут возникать *кожные поражения*, которые на начальных этапах выглядят как контагиозный моллюск, а позже сливаются, образуя крупные язвенные дефекты.

## Диагностика

Криптококкоз – это острое жизнеугрожающее заболевание, смертность при котором составляет от 6 до 25 % (Saag 2000). В таком случае нельзя терять времени. При любом подозрении на данное заболевание, к примеру, при получении положительного результата анализа на криптококковый антиген, необходимо тщательное обследование, прежде всего легких (КТ-ВР!) и ЦНС (МРТ черепа!).

Спектр изменений в легких, выявляемых с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТ-ВР) отличается разнообразием: могут наблюдаться мелкие, разбросанные очаги, как при ТВС, или инфильтраты с четкими границами, как при бронхопневмонии. Также возможно образование каверн и бронхоэктазов. В связи с этим всегда следует пытаться однозначно идентифицировать возбудитель в БАЛ.

Признаки криптококкоза часто незаметны на МРТ, в отличие от токсоплазмоза и лимфомы головного мозга; отдельные или множественные поражения с масс-эффектом (криптококкомы) выявляются крайне редко. Тем не менее, у этих пациентов часто наблюдается повышение внутричерепного давления. В таких случаях следует немедленно выполнить фундоскопию (отек диска зрительного нерва?).

Важнейшую роль (после фундоскопии и МРТ!) играет люмбальная пункция с забором ликвора. Изучение «тушевого» препарата практически всегда позволяет поставить верный диагноз. Анализ ликвора также следует проводить при легочных поражениях или поражениях другой локализации, чтобы исключить патологический процесс в ЦНС. Надежным показателем является содержание криптококкового антигена в крови (титр > 1:8), выполнение данного анализа обязательно, особенно при уровне CD4 менее 100 клеток/мкл (Jarvis 2011). Часто наблюдается положительный результат посева на гемокультуру. При кожных поражениях диагноз чаще всего выставляется путем биопсии.

## Лечение

При поражениях ЦНС рекомендуется немедленное начало комбинированной терапии несколькими антимикотическими препаратами. После начального этапа назначают поддерживающую терапию флуконазолом (Saag 2000). В изолированном виде флуконазол не может применяться на начальном этапе лечения данной инфекции, даже в высоких дозах, что недавно было еще раз подтверждено в двух рандомизированных исследованиях, проведенных в Африке. При применении данной тактики терапии смертность от криптококкового менингита в течение первых недель составила 54-59 % (Longley 2008, Makadzange 2009).

Комбинированная терапия снижала риск развития резистентности и обеспечивала уменьшение продолжительности первичного периода лечения до 4-6 недель. Однако остается неясным, какие именно комбинации должны назначаться. Некоторые немецкие эксперты по заболеваниям ЦНС поддерживают применение трехкомпонентной комбинации, состоящей из амфотерицина В, флуцитозина и флуконазола. Частота достижения полной ремиссии составляет около 80 % (Weitzel 1999), что потенциально несколько выше, чем показатель, зарегистрированный в США при применении двухкомпонентной терапии, состоящей из амфотерицина В и флуцитозина (van der Horst 1997). Тем не менее, сравнительное исследование, которое могло бы четко обосновать применение трехкомпонентной терапии, не проводилось.

В нескольких исследованиях, проведенных в Таиланде и Вьетнаме, было установлено превосходство комбинации амфотерицин В + флуцитозин как в клиническом отношении, так и в отношении клиренса криптококков из ликвора (Brouwer 2004, Day 2013). Комбинация амфотерицин В + флуцитозин была значительно эффективнее, чем трехкомпонентная терапия или комбинация амфотерицин В + флуконазол.

Применение амфотерицина в дозе 1 мг/кг потенциально несколько более эффективно, чем в дозе 0,75 мг/кг, вероятно, повышение дозы также сопровождается повышением токсичности (Bicanic 2008). При недоступности амфотерицина В лучше назначить комбинацию флуцитозин + флуконазол, чем монотерапию флуконазолом (Nussbaum 2010).

Тем не менее, ввиду токсичности флуцитозина (который сегодня представлен только в инфузионной форме, не в таблетках) мы отдаем предпочтение комбинации амфотерицина В и флуконазола. В одном из исследований II фазы максимальной эффективностью характеризовалась высокая доза флуконазола – 800 мг/сутки (Pappas 2009). Результаты другого исследования свидетельствуют о том, что флуконазол по своему эффекту сравним с флуцитозином при применении в достаточно высоких дозах (Loyse 2012). Липосомальный амфотерицин (Амбисом®) считается несколько более эффективным, чем традиционный амфотерицин В, ввиду сниженной токсичности (Leenders 1997, Hamill 1999). Тем не менее, даже при применении Амбисом®-содержащих комбинаций терапия характеризуется крайне

высокой токсичностью. При этом рекомендуется ежедневный контроль показателей функции почек и печени, общего анализа крови и содержания электролитов. Флуконазол должен вводиться в форме инфузий, особенно у пациентов с нарушенным состоянием сознания.

Кроме того, еще на первом этапе терапии (через 2-3 недели после ее начала) необходимо начать АРТ. При этом следует соблюдать осторожность с назначением тенофовира: мы наблюдали случаи почечной недостаточности с потребностью в диализе при применении тенофовира одновременно с амфотерицином. При этом также повышается риск ВСВИ. В связи с этим существуют различные мнения о целесообразности ранней АРТ в данном случае. В исследовании АСТГ 5164 данная тактика характеризовалась превосходством (Zolora 2009), однако в африканском исследовании (в нем приняли участие пациенты, уже имеющие тяжелое течение заболевания на момент начала исследования) немедленное начало АРТ сопровождалось повышением смертности в течение первых недель (Makadzange 2010). В одном из небольших исследований при быстром начале АРТ наблюдалось значительное увеличение количества случаев ВСВИ (Bisson 2013). Таким образом, точные сроки для начала АРТ остаются неустановленными. В любом случае с этим необходимо подождать пару недель, начала АРТ одновременно со специфической терапией криптококковой инфекции следует избегать.

При изолированных легочных поражениях (отрицательный анализ ликвора!) или других внечерепных проявлениях мы не включаем флуцитозин в схему терапии, а начальный этап терапии, содержащей амфотерицин В и флуконазол, должен быть завершен уже через две, а не через четыре недели. При положительном результате анализа на криптококковый антиген без подтверждения поражений ЦНС или легких, а также других инфекций мы рекомендуем проводить монотерапию флуконазолом.

Контроль эффективности терапии осуществляется клинически и путем повторных люмбальных пункций с анализом ликвора. Через две недели лечения анализ ликвора становится отрицательным в 60 % случаев (Saag 2000). Если анализ стал отрицательным, то не ранее чем через 4 недели пациент может быть переключен на поддерживающую терапию. Чем быстрее был получен отрицательный результат, тем лучше прогноз для пациента (Bicanic 2009, Chang 2012). При повышении внутричерепного давления может потребоваться ликворный дренаж (Graybill 2000). Потенциальный положительный эффект также оказывают лечебные люмбальные пункции (Rolfes 2014). Стероидная терапия, напротив, неэффективна (Saag 2000).

**Лечение/профилактика криптококкоза** (суточные дозировки, если не указано иное), информацию о применении препаратов обязательно см. в разделе, посвященном медикаментозной терапии

<b>Начальная терапия</b>		Продолжительность: всегда не менее 6 недель
Терапия выбора	Амфотерицин В	Амфотерицин В <sup>®</sup> 1 x 0,5-0,75 мг/кг <b>или</b> Амбисом <sup>®</sup> 1 x 3 мг/кг (готовится в аптеке)
	+ флуконазол	+ Дифлюкан <sup>®</sup> 2 x 1 флакон для инфузий по 200 мг в/в <b>или</b> Дифлюкан <sup>®</sup> или Флуконазол КТ/Стада <sup>®</sup> 2 x 1 капс. по 200 мг
	+ флуцитозин*	+ Анкотил <sup>®</sup> 4 x 1 флакон для инфузий по 250 мл (2,5 г) в/в (= 100-150 мг/кг, разделить на 4 введения)
<b>Поддерживающая терапия</b>		Отмена возможна при уровне CD4 > 200 клеток/мкл > 6 мес.
Терапия выбора	Флуконазол	Дифлюкан <sup>®</sup> или Флуконазол КТ/Стада <sup>®</sup> 1 x 1-2 капс. по 200 мг
Альтернатива	Итраконазол	Семпера <sup>®</sup> 2 x 2 капс. по 100 мг
<b>Первичная профилактика</b>	Не рекомендуется	

\*Примечание: В большинстве случаев мы пропускаем флуцитозин. При этом суточная доза флуконазола должна составлять 800 мг. Вместо этого практически у всех пациентов, ранее не получавших АРТ, мы начинаем ее уже на начальной стадии лечения.

## Профилактика

Контакт с возбудителем инфекции предотвратить практически не возможно. Первичная профилактика не рекомендуется, поскольку даже в эндемичных регионах, таких как Таиланд, преимуществ в отношении выживаемости выявлено не было (McKinsey 1999, Chariyalertsak 2002). Результаты крупного исследования, проведенного в Уганде, напротив, свидетельствуют о наличии протективного эффекта в популяции 1519 ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих отрицательный результат анализа на криптококковый антиген и уровень CD4 менее 200 клеток/мкл. Из 19 зарегистрированных эпизодов заболевания 18 относились к группе плацебо, и только один случай – к группе, получавшей флуконазол (Parkes-Ratanshi 2011). Тем не менее, увеличения общей выживаемости, в данном исследовании не наблюдалось.

Вторичная профилактика, или поддерживающая терапия, включает в себя флуконазол, который значительно более эффективен, чем итраконазол. В крупном рандомизированном исследовании частота рецидивов при приеме флуконазола составила только 4 %, в то время как при приеме итраконазола – 23 % (Saag 1999). По данным нескольких исследований (Aberg 2002, Kirk 2002, Vibhagool 2003, Mussini 2004), прием флуконазола, вероятно, можно прекратить при восстановлении иммунитета (повышение уровня CD4 более 100 клеток/мкл, неопределяемая вирусная нагрузка в течение трех месяцев) или по прошествии как минимум шести месяцев поддерживающей терапии. До этого следует выполнить контрольный анализ на наличие криптококкового антигена (Mussini 2004). Положительный результат анализа, особенно при высоких титрах, ассоциирован с высоким риском рецидива (Lortholary 2006), поэтому терапию необходимо продолжать.

### Литература

- 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, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis* 2009, 49:702-9.
- 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.
- Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early Versus Delayed Antiretroviral Therapy and Cerebrospinal Fluid Fungal Clearance in Adults With HIV and Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* 2013, 56:1165-73.
- Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1764-7.
- Chang C, Dorasamy A, Elliot J, et al. HIV+ Patients with CM Who Attain CSF Sterility Pre-cART Commencement Experience Improved Outcomes in the First 24 Weeks. Abstract 955, 19th CROI 2012, Seattle. CM 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. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013, 368:1291-302.
- 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.
- Jarvis JN, Percival A, Bauman S, et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011, 53:1019-23. 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.
- Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2012, 54:121-8.
- Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1532-8. 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.
- 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.
- Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis* 2010, 50:338-44.
- Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1775-83.
- Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011, 11:933-41.
- Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, et al. The Effect of Therapeutic Lumbar Punctures on Acute Mortality from Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 23. pii: ciu596.
- 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, 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.

## Сальмонеллезная септицемия

Инфицирование нетифозными видами сальмонелл, которое у здоровых людей, как правило, вызывает только энтерит, может привести к тяжелой септицемии у пациентов с иммуносупрессией (Jacobs 1985). В данном случае интерес, очевидно, представляют высокие титры сальмонеллезных антител, которые нарушают клеточный иммунный ответ (MacLennan 2010). Важнейшим резервуаром возбудителя являются продукты питания, прежде всего домашняя птица. Рецидивирующая нетифозная септицемия рассматривается как СПИД-индикаторное заболевание. У ВИЧ-инфицированных жителей Центральной Европы сальмонеллезная септицемия встречается редко, менее чем в 1 % всех случаев СПИДа. В швейцарской когорте, насчитывающей более 9000 ВИЧ-инфицированных пациентов, на протяжении 9 лет было зарегистрировано только 22 случая рецидивирующего сальмонеллеза (Burckhardt 1999).

В Южной Европе или Африке заболевание встречается намного чаще, в некоторых регионах сальмонеллы являются наиболее частым возбудителем, высеваемым в гемокультуре ВИЧ-инфицированных пациентов (Gordon 2008). В одном из исследований, проведенных в Таиланде, сальмонеллы обнаруживались у 7 % пациентов с лихорадкой (Kitkungvan 2008). Кроме септицемии, описаны атипичные проявления сальмонеллезной инфекции: остеомиелит, эмпиема, абсцесс легкого, пиелонефрит, менингит (Albrecht 1992, Nadelman 1985). В прежнее время данное заболевание характеризовалось частыми рецидивами, однако на фоне АРТ это стало наблюдаться значительно реже. Согласно данным одного из исследований, количество рецидивов снизилось на 96 % (Hung 2007).

## Клиника/диагностика

Состояние пациентов часто тяжелое. В большинстве случаев наблюдается высокая температура тела с ознобами, диарея, напротив, необязательна. При отсутствии своевременного лечения развивается септический шок. Метод гемокультуры позволяет, в первую очередь, выделить энтеритные штаммы сальмонеллы *S. enteritidis* и *S. typhimurium*. Возбудители тифа и паратифа *S. typhi* und *S. paratyphi* встречаются редко.

## Лечение

Препаратом выбора является ципрофлоксацин (Jacobson 1989). Несмотря на высокую биодоступность при пероральном приеме, мы склоняемся в пользу внутривенного введения данного препарата. Профиль резистентности к нему в США является относительно благоприятным (Forrest 2009). В Азии частота резистентности к ципрофлоксацину значительно выше и доходит иногда до 30 % (Hung 2007). В этих случаях можно предложить использовать цефалоспорины, такие как цефотаксим или цефтриаксон.

Чаще всего достаточно внутривенного введения ципрофлоксацина или цефтриаксона один раз в неделю. Пероральная поддерживающая терапия должна продолжаться в течение 6-8 месяцев, ее нельзя прекращать преждевременно (Hung 2001). В прежнее время профилактика рецидивов проводилась в течение всей жизни (Nelson 1992), в эру АРТ в этом больше нет необходимости.

### Лечение/профилактика сальмонеллезного сепсиса (суточные дозы)

Начальная терапия		7-14 дней
Терапия выбора	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин 2 x 1 флакон для инфузий по 200 мг в/в
Альтернатива	Цефтриаксон	Роцефин® 1 x 1 флакон для инфузий по 2 г в/в
Профилактика		Против рецидивов
	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин 2 x 1 таб. по 500 мг (6-8 месяцев)

## Профилактика

Медикаментозная профилактика не рекомендуется. Тем не менее, ВИЧ-инфицированным пациентам, особенно в южных странах, необходимо обращать внимание на гигиену продуктов питания. Вспышек среди МСМ, таких как при шигеллезной инфекции (см. раздел, посвященный аспектам дерматологии), до настоящего времени не наблюдалось.

### Литература

- 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.
- Forrest GN, Wagner LA, Talwani R, Gilliam BL. Lack of fluoroquinolone resistance in non-typhoidal salmonella bacteremia in HIV-infected patients in an urban US setting. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2009, 8:338-41. 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. MacLennan CA, Gilchrist JJ, Gordon MA, et al. Dysregulated humoral immunity to nontyphoidal Salmonella in HIV-infected African adults. *Science* 2010, 328:508-12.
- 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 иммунитета (ВСВИ)

В 1997 году впервые появились сообщения о пациентах, у которых через несколько недель после начала АРТ развивалась атипичная картина ЦМВ-ретинита (Jacobsen 1997) или абсцедирующей МАС-инфекции (Race 1998). При этом возбудители инфекции и локализация очагов были различными – общими чертами в этих случаях были ярко выраженный воспалительный компонент патологического процесса и восстановление иммунитета. Еще до этого было выдвинуто предположение о существовании синдрома, характеризующегося борьбой организма с ранее существующей латентной инфекцией или заболеванием при достаточном восстановлении иммунной системы (обзор: French 2009). «Синдром восстановления иммунитета» («Воспалительный синдром восстановления иммунитета», ВСВИ) определяется как усугубление инфекционного или воспалительного процесса, имеющее временную связь с началом АРТ (<http://www.inshi.umn.edu/>). Диагностическими критериями являются снижение вирусной нагрузки как минимум на 1 Log и появление симптомов, которые не могут быть объяснены ожидаемой динамикой существующей инфекции, побочными эффектами, неудачей в лечении или отсутствием приверженности лечению.

Следует отличать субклинические инфекции, которые могут быть демаскированы на фоне АРТ («демаскированный ВСВИ»), от уже имеющих на момент начала АРТ клинически манифестных инфекций, характеризующихся парадоксальным ухудшением на фоне терапии («парадоксальный ВСВИ»). Более того, ВСВИ не обязательно обусловлено оппортунистической инфекцией – спектр возможных проявлений охватывает, наряду с неспецифическими симптомами, также аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования.

Сегодня теория ВСВИ, изложенная во многих публикациях, представляет собой паноптикум казуистических случаев, которые, собственно говоря, имеют лишь одну общую черту: на фоне начала эффективной АРТ у пациента возникали непредвиденные клинически выраженные проблемы со здоровьем. Тем не менее, существуют три правила, которыми следует руководствоваться в диагностике ВСВИ:

1. Не приписывать тех проявлений, которых нет.
2. Все идет не так, как раньше. Клиника и рентгенологическая картина являются «атипичными».
3. ВСВИ не свидетельствует о неэффективности АРТ. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Как часто встречается синдром восстановления иммунитета? Данные варьируют из-за отсутствия четкого определения. У пациентов с уровнем CD4 менее 200 клеток/мкл считается реальной частота 5-10 %. По-видимому, предикторами развития ВСВИ являются крайне низкий уровень CD4, высокая вирусная нагрузка до начала лечения и ее быстрое снижение на фоне АРТ. Если учитывать только пациентов, инфицированных микобактериями или криптококками до начала АРТ, наблюдаемая частота ВСВИ составит 30 % и более (Müller 2010).

**Микобактериальный ВСВИ:** Количество опубликованных случаев МАС-инфекции со свищеподобными лимфаденитами, кожными или мышечными абсцессами, остеомиелитами, нефритами или менингитами превосходит вышеуказанные рамки. Мы сами наблюдали 6 случаев микобактериоза в первые недели после начала АРТ у 83 пациентов, изначально имевших уровень CD4 менее 200 клеток/мкл, 4 случая из них относились к МАС-инфекциям (Hoffmann 1999). Абсцедирование лимфоузлов чаще всего наблюдается в течение первых недель. Этиологическим агентом при этом не всегда является *M. avium*: описаны случаи ВСВИ на фоне инфицирования *Mycobacterium xenopi* или *kansasii* (Chen 2004, Phillips 2005).

Также получены многочисленные сообщения о туберкулезной инфекции (John 1998, Chien 1998), которые напоминают известные с 50-х годов «парадоксальные» реакции на терапию ТВС. Общей чертой является резко выраженное клиническое ухудшение на фоне достаточной туберкулостатической терапии и АРТ-опосредованного иммунного восстановления. Течение заболевания часто осложняется менингитами и выраженным увеличением лимфатических узлов, часто с неспецифическими гистологическими изменениями, однако в последующем наблюдается удивительно быстрый ответ на стероидную терапию. В одном из плацебо-контролируемых исследований была подтверждена эффективность применения преднизолона (Meintjes 2010).

У АРТ-наивных пациентов раннее начало АРТ может провоцировать развитие ВСВИ. В четырех крупных рандомизированных исследованиях у пациентов с имеющейся ТВС-инфекцией немедленное начало АРТ сопровождалось повышением частоты ВСВИ. При низком уровне CD4 повышение риска ВСВИ чаще всего не приводило к повышению смертности (Abdool 2011, Blanc 2011, Havlir 2011, Wondvossen 2012, Naidoo 2013), однако в рандомизированном исследовании была установлена выраженная связь повышенной смертности с туберкулезным менингитом (Török 2009). При наличии ВСВИ и менингита подобного типа необходимо назначение стероидной терапии (Meintjes 2012).

**ЦМВ-ВСВИ:** Согласно имеющимся публикациям, на фоне начала АРТ наряду с микобактериозами, регистрируется большое количество атипичных случаев ЦМВ-инфекции. Приблизительно одну треть случаев ЦМВ-ретинита следует расценивать как ВСВИ (Müller 2010). Воспалительный ЦМВ-ретинит, угрожающий потерей зрения и включающий в себя воспаление стекловидного тела, папиллит и отек диска зрительного нерва, сегодня рассматривается как самостоятельный синдром, который по своему течению значительно отличается от классического ЦМВ-ретинита (Jacobson 1997, Karavellas 1999). Процесс неоваскуляризации угрожает потерей зрения даже после выздоровления (Wright 2003). По аналогии с МАС-инфекцией, в данном случае также наблюдается максимальное усиление ЦМВ-специфического иммунного ответа (Mutimer 2002, Stone 2002). Воспалительные проявления ЦМВ-инфекции ограничиваются не только сетчаткой, но и могут поражать другие органы.

**ПМЛ-ВСВИ:** «Воспалительная ПМЛ», наблюдаемая в рамках ВСВИ, коренным образом отличается от неблагоприятных случаев, регистрируемых в эру до начала ВААРТ (Collazos 1999, Cinque 2001, Miralles 2001). На начальном этапе клиника часто носит фульминантный характер, рентгенологически выявляются нетипичные для ПМЛ очаги накопления контрастного вещества, которые постепенно подвергаются обратному развитию. Прогноз является благоприятным, по-видимому, даже возможно излечение ПМЛ (Hoffmann 2003, Du Pasquier 2003). В настоящее время мы наблюдаем пациентов с ПМЛ воспалительного генеза, которые на протяжении нескольких лет не имеют жалоб, а иногда даже отсутствует остаточная симптоматика. Тем не менее, получены сообщения и о смертельных случаях на фоне воспалительной ПМЛ (Safdar 2002). Согласно нашему опыту, назначение стероидов нецелесообразно, однако получено несколько сообщений об их положительном эффекте (Nuttall 2004, Tan 2009).

**ВСВИ на фоне криптококковой инфекции:** Для криптококкоза также описаны многочисленные воспалительные проявления (обзор: Haddow 2010). Криптококки, наряду с МАС/ТВС и ЦМВ, вероятно, являются важнейшими возбудителями ВСВИ. Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с тяжелой иммуносупрессией в первые месяцы специфического лечения криптококкоза на фоне начала АРТ. У пациентов с криптококковой коинфекцией ВСВИ развивается приблизительно в 20 % случаев (Sungkanuparph 2009, Müller 2010). На МРТ чаще всего визуализируются признаки хориоменингита с четко выраженным накоплением контраста в сосудистых сплетениях. Анализ на содержание криптококкового антигена в ликворе является положительным, тем не менее, результат культурального исследования остается отрицательным (Voelaert 2004). Часто наблюдается сильное

повышение давления ликвора (Shelburne 2005). Наряду с менингитом, может также возникать лимфаденит (Skiest 2005).

**Другие инфекции:** Паноптикум данных о ВСВИ включает в себя случаи различных инфекций, таких как лейшманиоз (Jimenez-Exposito 1999), гистоплазмоз (De Lavaissiere 2008), пенициллез (Ho 2010), пневмоцистоз (Barry 2002, Koval 2002, Godoy 2008, Jagannathan 2009, Mori 2009), токсоплазмоз (Martin-Blondel 2011) или герпетическая инфекция (Tobian 2014). На фоне АРТ также наблюдаются эпизоды опоясывающего герпеса и обострения гепатита В и С, особенно в течение первых недель лечения (Behrens 2000, Chung 2002, Manegold 2001, Martinez 1998, Domingo 2001). На начальных этапах терапии АРТ значительно повышается частота ВГЧ-8-ассоциированной саркомы Капоши (Bower 2005, Leidner 2005, Feller 2008). В дальнейшем поступают сообщения о повышении частоты нарушений со стороны кожи, включающих в себя обострения таких заболеваний, как контагиозный моллюск, бородавки, фолликулиты и дерматозы (Handa 2001, Lehloenyia 2006, Pereira 2007, Iarikov 2008). Поступают сообщения даже о парвовирусных инфекциях и заболеваниях лепрой (Nolan 2003, Couppie 2004, Bussone 2010, Watanabe 2011).

**Другие заболевания:** Уже на протяжении длительного времени ученые не только описывают ВСВИ в контексте ОИ, но и связывают его с аутоиммунными заболеваниями, такими как Базедова болезнь, системная красная волчанка, синдромы Свита, Рейтера, Гийена-Барре, а также острая порфирия, подагра, саркоидоз и т. д. (Bevilacqua 1999, Behrens 1998, Fox 1999, Gilquin 1998, Makela 2002, Mirmirani 1999, Neumann 2003, Piliero 2003, Sebeny 2010, Rasul 2011). Было зарегистрировано даже два случая болезни Пейрони, которая представляет собой фиброматоз полового члена (Rogers 2004). Тем не менее, эти сообщения не отвечают на вопрос о том, действительно ли все эти заболевания были спровоцированы иммунным восстановлением, или некоторые из них имеют чисто случайную связь с этим процессом. На начальном этапе исследований большинство рабочих групп имели несколько предположений относительно этиологии данных состояний, однако в последнее время стало ясно, что при данном состоянии, наряду с активацией клеточного иммунного ответа, происходит изменение профиля цитокинов, вовлеченных в патогенез ВСВИ. Очевидно, что точные механизмы различаются в зависимости от типа заболевания и генетического профиля (Price 2001, Shelbourne 2005).

## Последствия

Пациенты, начавшие АРТ при уровне CD4 менее 200 клеток/мкл (и одновременно высокой вирусной нагрузке), должны находиться под тщательным наблюдением в первые недели лечения. Особую осторожность следует соблюдать в случае с пациентами, которые на протяжении крайне длительного времени отказывались от АРТ, однако в связи с «ухудшением физического самочувствия» (субфебрильная температура?) все же пожелали ее начать «после долгих размышлений». В данных случаях часто имеется латентная инфекция. Чем хуже иммунный статус и чем длительнее существует это ухудшение, тем выше опасность развития ВСВИ. Результаты исследований свидетельствуют о прогностическом значении в отношении ВСВИ или ОИ таких показателей воспаления, как СРБ, D-димеры, а также таких цитокинов, как ИЛ-6 или ИЛ-7 (Rodger 2009, Antonelli 2010, Porter 2010). Тем не менее, методы их оценки еще не относятся к стандартным диагностическим мероприятиям. Стандартная программа на момент начала АРТ должна включать в себя рентгенографию ОГК, УЗИ ОБП и фундоскопию. Клиническое обследование должно проводиться основательно. Профилактические мероприятия, которые могли бы предотвратить развитие ВСВИ на фоне МАС-инфекции, отсутствуют (Phillips 2002+2005). Для подтверждения целесообразности применения ИЛ-2 или ГМ-КСФ (Pires 2005) необходимы проспективные исследования.

В случае с микобактериозами не следует экономить на стероидах. В одном из рандомизированных исследований были выявлены четко выраженные клинические преимущества преднизолона (Meintjes 2010). При ВСВИ вирусной этиологии стероиды, напротив, неэффективны (Meintjes 2012).

В каждом конкретном случае следует учитывать атипичную локализацию, проявления и течение оппортунистических инфекций. Прогноз ВСВИ в целом благоприятный, повышения смертности, по сравнению с пациентами без ВСВИ, не наблюдается (Park 2006).

#### Литература

- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011, 365:1492-501.
- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010, 362:697-706.
- 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.
- Antonelli L, Yolanda Mahnke Y, Hodge J, et al. Elevated serum IL-7 levels, expansion of memory CD4+ T cells, augmented T cell activation and inflammation in patients developing IRIS after ART initiation. Abstract 336, 17th CROI 2010, San Francisco.
- 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.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011, 365:1471-81.
- Boelaert JR, Goddeeris KH, Vanopdenbosch LJ, Casselman JW. Relapsing meningitis caused by persistent crypto- coccial 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.
- Bussone G, Charlier C, Bille E, et al. Unmasking leprosy: an unusual immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg* 2010, 83:13-4.
- 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, Vigano MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2001, 7:358-63.
- Collazos J, Mayo J, Martinez 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, Koralknik 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. 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, 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. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:791-802.

- Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis* 2009, 49:1424-32. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, 15:430-2.
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *NEJM* 2011, 365:1482-91.
- Ho A, Shankland GS, Seaton RA. *Penicillium marneffei* infection presenting as an immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV patient. *Int J STD AIDS* 2010, 21:780-2.
- 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.
- Jagannathan P, Davis E, Jacobson M, Huang L. Life-threatening immune reconstitution inflammatory syndrome after *Pneumocystis pneumonia*: a cautionary case series. *AIDS* 2009, 23:1794-6.
- Jiménez-Exposito MJ, Alonso-Villaverde C, Sardá 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.
- 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.
- Lehloenya R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Clin* 2006, 24:549-70.
- Leidner RS, Aboulafia 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.
- Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011, 82:691-3.
- 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, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010, 24:2381-90.
- Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012, 9:238-50.
- 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.
- Mori S, Polatino S, Estrada-Y-Martin RM. *Pneumocystis*-associated organizing pneumonia as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected individual with a normal CD4+ T-cell count following antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2009, 20:662-5.
- Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:251-61. 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.
- Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial. *Ann Intern Med* 2012, 157:313-24.
- Neumann S, Kreth 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 restoration disease after highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1191-4.
- Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Nondo 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, Nachiambo 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.
- Porter BO, Ouedraogo GL, Hodge JN, et al. d-Dimer and CRP levels are elevated prior to antiretroviral treatment in patients who develop IRIS. *Clin Immunol* 2010, 136:42-50.
- 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 proteaseinhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:252-5.
- Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected Individuals after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat* 2011; 2011:743597.
- Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis* 2009, 200:973-83.
- 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.
- Sebeny PJ, Keith MP, Love KM, Dwyer TX, Ganesan A. Refractory polyarticular gouty arthritis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Rheumatol* 2010, 16:40-2.
- 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.
- Skjest 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.
- Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2009, 49:931-4.
- 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, 72:1458-64.
- Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, et al; Rakai Health Sciences Program. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2013 Sep 1;208(5):839-46.
- Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)—associated tuberculous meningitis. *CID* 2011, 52:1374-83.
- Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read* 2001, 11:608-10.
- Watanabe D, Taniguchi T, Otani N, et al. Immune reconstitution to parvovirus B19 and resolution of anemia in a patient treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Chemother* 2011, 17:283-7.
- Wondwossen AD, Lindquist L, Aderaye G, et al. Randomized Clinical Trial to Determine Efficacy and Safety of ART 1 Week after TB Therapy in Patients with CD4 Counts <200 Cells/ $\mu$ L. Abstract 144, 19th CROI 2012, Seattle. 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.

## Синдром кахексии

Под классическим синдромом кахексии понимают немотивированную потерю массы тела как минимум на 10 % от исходной при одновременном существовании персистирующей диареи (не менее двух дефекаций в сутки на протяжении более чем 30 суток), или общей слабости и/или лихорадки без явной причины инфекционного характера. Синдром кахексии – это диагноз исключения, он представляет собой скорее эпидемиологический термин, чем особую нозологическую форму – при интенсивном и компетентном поиске чаще всего обнаруживается специфический возбудитель. В прежние времена классический синдром кахексии был повседневной картиной для всех амбулаторных учреждений по лечению ВИЧ-инфекции, сегодня в Европе и США он стал встречаться редко. Тем не менее, 14% участников одного из крупных исследований, проведенных в 2000 году, все же отметили немотивированную потерю массы тела более чем на 10 % (Wanke 2000). Частота данного явления выше у пациентов, принимавших инъекционные наркотики (Campra 2005). Потеря массы тела сегодня остается независимым фактором риска летального исхода, поэтому каждый пациент должен регулярно взвешиваться! В одном из крупных исследований риск смерти у пациентов, потерявших более 10 % массы тела, был в 4-6 раз выше, чем у пациентов со стабильной массой тела (Tang 2002). Пациенты с классическим синдромом кахексии часто ослаблены, поэтому имеют резко повышенный риск оппортунистических инфекций (Dworkin 2003). При этом также снижаются когнитивные способности пациентов (Dolan 2003).

## Диагностика

Синдром кахексии имеет комплексные причины. Прежде всего, необходимо исключить или пролечить оппортунистические инфекции (ТВС, МАС, крипто- и микроспоридиоз). При отсутствии ОИ следует оценить ряд других потенциальных причин, таких как метаболические нарушения, гипогонадизм, недостаточное питание и синдром мальабсорбции (обзор: Grinspoon 2003), которые, разумеется, могут просто сопутствовать синдрому кахексии.

Таким образом, на первое место мы ставим анамнез. Рационально ли питается пациент? Что и когда он ест в течение дня? Страдает ли пациент депрессией? Какую схему АРТ он получает, какие препараты в нее входят? Есть ли среди них те, которые часто вызывают АРТ-индуцированную липоатрофию (D4T? DDI?). Выраженная потеря массы тела также может наблюдаться на фоне интерферонотерапии (Garcia-Benayas 2002), однако она быстро подвергается обратному развитию после прекращения лечения. Следующим этапом должно быть исключение гипогонадизма (измерение уровня тестостерона). Для диагностики синдрома мальабсорбции существует ряд простых обследований. На начальном этапе целесообразно выполнить анализы на уровень альбумина, ТТГ и холестерина.

Дополнительные обследования, такие как абсорбционный тест с D-ксилозой или биопсия тонкого кишечника, должны выполняться только после консультации с гастроэнтерологом. Методы оценки состава тела (DEXA, денситометрия, биоэлектрический импедансный анализ) должны применяться только в специальных медицинских центрах, имеющих опыт лечения пациентов с кахексией на фоне СПИДа.

## Лечение

Наличие синдрома кахексии – это повод для беседы о правильном питании. Также может иметь смысл повышение физической активности и спорт. Тем не менее, оба метода приносят только ограниченный успех. Поддерживающее парентеральное питание помогает только при нарушениях всасывания (Kotler 1990, Melchior 1996). Что касается схемы АРТ, важно

отказаться от AZT, D4T и DDI или даже от всех нуклеозидных аналогов (см. раздел *Нуклеозид-сберегающая терапия*).

Существует большое количество потенциально используемых схем медикаментозной терапии. Тем не менее, они ограничены по эффективности и часто создают определенные проблемы.

Мегестролацетат, синтетический гестаген, зарегистрированный в Германии под названием Мегестат® в качестве препарата для лечения рака молочной железы, оказывает стимулирующее влияние на аппетит, поэтому может быть полезен при кахексии (Von Roenn 1994, Mulligan 2006). Существенной проблемой при этом являются типичные побочные эффекты стероидной терапии, к которым относится, в том числе, гипогонадизм. Это тот побочный эффект, который при кахексии непременно хотелось бы предотвратить и который не всегда может быть купирован на фоне одновременной терапии тестостероном (Mulligan 2006). Таким образом, в настоящее время мы считаем назначение препарата Мегестат® не целесообразным.

А как насчет ТНС (дронабинола)? Дронабинол – это основное действующее вещество, содержащееся в марихуане, в Германии оно зарегистрировано как *наркотик* с 1998 года. В связи с этим официально разрешенные *лекарственные препараты*, содержащие данное действующее вещество, отсутствуют, поэтому необходимо либо назначать импортные препараты дронабинола (с 1985 в США применяется Маринол™), либо выписывать рецепт для аптеки на приготовление капель или твердых желатиновых капсул. Разумеется, данное вещество привлекательно для некоторых пациентов, поэтому иногда они активно требуют назначения подобных препаратов. Возможность их назначения следует хорошо обдумать, особенно ввиду их стоимости (лечение в стандартной дозе 3 x 5 мг/сутки обойдется приблизительно в 600 евро/месяц). При отсутствии однозначно подтвержденного синдрома кахексии могут возникнуть проблемы со страховыми компаниями (необходимо предварительно связываться с ними, поскольку некоторые компании отказываются возмещать подобные расходы). Кроме того, дронабинол оказывает лишь умеренное влияние на проявления синдрома кахексии, если оно вообще наблюдается (Beal 1995). Данные эффекты, вероятно, еще слабее, чем действие мегестролацетата (Timprone 1997). В Германии производством препаратов ТНС занимается компания ТНС Pharm. Причиной высокой стоимости препаратов является дорогостоящий процесс производства – выделение ТНС должно осуществляться из конопли, соответствующей юридическим требованиям, дополнительная информация представлена здесь: <http://www.thc-pharm.de>. В последние годы мы больше не выписываем рецепты на ТНС-содержащие препараты.

Гипогонадизм является частой проблемой для пациентов с кахексией. Поэтому имеет смысл контролировать плазменный уровень тестостерона (показатель варьирует в зависимости от возраста!). При низком уровне тестостерона применяется заместительная терапия, которая эффективна как в отношении увеличения массы тела, так и в отношении качества жизни (Grinspoon 1998). Тестостерон назначается в дозе 250 мг в/м каждые 3-4 недели, существует ряд недорогих генерических препаратов. Стабильный эффект достигается при длительном применении (Grinspoon 1999). При кахексии на фоне нормального уровня тестостерона заместительная терапия не имеет смысла. У женщин с андрогенными препаратами следует быть осторожными. Наряду с тестостероном, существует еще несколько других анаболических стероидов, к примеру, оксандролон или нандролон. Они потенциально несколько более эффективны, чем тестостерон (Gold 2006, Sardar 2010), но, вероятно, вызывают большее количество побочных эффектов, прежде всего в отношении печени (Corgoran 1999). Сообщается также о положительных эффектах стероидного анаболического препарата Оксиметолон (Hengge 2003), однако на фоне его применения иногда наблюдается выраженное повышение уровня трансаминаз.

Побочные эффекты и высокая стоимость также ограничивают применение гормона роста, кроме того, на данный момент отсутствуют данные о последствиях его долгосрочного применения (Mulligan 1993, Schambelan 1996). Тем не менее, существуют результаты



метаанализа, свидетельствующие о том, что гормон роста при кахексии более эффективен, чем анаболические стероиды или тестостерон (Moyle 2004). К существенным побочным эффектам относятся повышение гликемии, артралгии, миалгии, периферические отеки, тем не менее, они хорошо купируются путем отмены препарата или снижения дозы (обзор: Gelato 2007).

#### Литература

- 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: S69-78.
- 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;
- Sardar P, Jha A, Roy D, Majumdar U, et al. Therapeutic effects of nandrolone and testosterone in adult male HIV patients with AIDS wasting syndrome (AWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials* 2010, 11:220-9.
- 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.
- Timpone 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 (ОИ)

CHRISTIAN HOFFMANN UND GERD FÄTKE NHEUER

В данном разделе будут описаны ОИ, которые практически не встречаются в Центральной Европе или стали крайне редкими в эру АРТ. У ВИЧ-инфицированных пациентов они встречаются чаще, чем у иммунокомпетентных, при этом протекают тяжелее и рецидивируют чаще, чем при отсутствии ВИЧ-инфекции. Согласно современной классификации СПИД-индикаторных заболеваний ВОЗ, таких инфекций только три: гистоплазмоз, изоспороз и кокцидиомикоз.

### Аспергиллез

Несмотря на то, что аспергиллез возникает практически только при выраженном иммунодефиците, он не относится к СПИД-индикаторным заболеваниям. В ходе анализа крупнейшей в мире серии из 342 случаев инвазивного аспергиллеза на фоне ВИЧ-инфекции практически у всех пациентов было обнаружено снижение уровня CD4 ниже 50 клеток/мкл (Mylonakis 1998). Основной мишенью заболевания являются легкие (пневмония, трахеобронхит). Среди внелегочных поражений чаще всего встречаются поражения ЦНС, однако в принципе патологический процесс может иметь любую локализацию. К другим проявлениям относятся синуситы или абсцессы (почек, печени) (Hunt 2000, Mylonakis 2000). Аспергиллез чаще всего развивается у тех ВИЧ-инфицированных пациентов, которые длительно получали стероиды по поводу лечения других ОИ. Тяжелая нейтропения также является фактором риска. Наиболее частый возбудитель – *Aspergillus fumigatus* (> 90 %), кроме того, встречаются *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus* и *A. nidulans*. Большинство тяжелых больных предъявляют жалобы на лихорадку, кашель, одышку и боль в грудной клетке. Часто наблюдается кровохарканье.

Достоверно поставить диагноз позволяет только биопсия. При клиническом подозрении с целью верификации может быть выполнен анализ на содержание в сыворотке крови антигена галактоманнана, являющегося компонентом клеточной стенки аспергилла (однако и других грибов тоже!). Признаком аспергиллеза является обнаружение аспергилла в пульмональном секрете, что часто обусловлено колонизацией. На рентгенограмме органов грудной клетки патологические изменения часто отсутствуют. К КТ-признакам, подозрительным на аспергиллез, относятся очаги в легких с ореолом или полостные образования. Уже при наличии подозрения на данное заболевание должна быть начата терапия антимикотическими препаратами. Задержка значительно ухудшает и без того крайне неблагоприятный прогноз – необязательно ждать результатов биопсии с микробиологическим подтверждением! Препаратом выбора в настоящее время считается вориконазол, который в рандомизированном исследовании показал более высокую частоту ответа на лечение, чем амфотерицин В (Herbrecht 2002). Вориконазол назначается в дозе 2 x 4 мг/кг/сутки в/в (нагрузочная доза: 2 x 6 мг/кг в 1 день, переключение на пероральную терапию в дозе 2 x 200 мг/сутки с 7 дня). Он характеризуется превосходством в отношении эффективности пенетрации в паренхиму головного мозга (Schwartz 2005), однако приблизительно в 20 % случаев данная терапия сопровождается расстройствами зрения, часто наблюдается (обратимый) подъем уровня печеночных проб.

Альтернативой вориконазолу является амфотерицин В, более низкую эффективность которого уже подвергают сомнению несколько авторов (Jorgensen 2006). Эффект комбинированной терапии, включающей в себя несколько противогрибковых препаратов, как, к примеру, при криптококкозе, не подтвержден (Garbati 2012). При непереносимости, противопоказаниях или отсутствии эффекта следует рассмотреть вопрос о применении липосомального амфотерицина В, каспофунгина, позаконазола или высоких доз итраконазола (Dockrell 2008). Системная стероидная терапия должна быть по возможности

прекращена, и пациент должен начать АРТ. Регистрируются случаи, свидетельствующие о возможности прекращения длительной терапии при достаточном восстановлении иммунитета (Yoganathan 2009).

#### Литература

- Dockrell DH. Salvage therapy for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:Suppl 1.
- Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, Tleyjeh IM. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2012, 16:e76-81.
- 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, Gotzsche 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.
- Yoganathan K. Long-term suppressive therapy for pulmonary aspergilloma in an immunocompromised man with AIDS. Is it always necessary? *Int J STD AIDS* 2009, 20:434-6.

## Бациллярный ангиоматоз

Бациллярный ангиоматоз (БА) у ВИЧ-инфицированных пациентов был описан уже в 80-е годы (обзор: Maguina 2000). Данное заболевание вызывают риккетсиоподобные микроорганизмы *Bartonella henselae* и *Bartonella quintana* (до начала 90-х годов носили название «*Rochalimaea*»). Основным хозяином *Bartonella henselae* являются кошки, переносчиком – кошачьи блохи. Насчет резервуара *Bartonella quintana* существуют различные гипотезы, данный микроорганизм чаще всего вызывает поражения у социально незащищенных лиц, особенно лиц без определенного места жительства (Gasquet 1998). В Испании из 340 ВИЧ-инфицированных пациентов 22 % имеют антитела против бартонелл (Pons 2008). В Северной и Южной Америке БА, вероятно, встречается чаще, чем в Европе: в Бразилии доля серопозитивных пациентов составляет 38 % (Lamas 2010). По данным обследования 382 ВИЧ-инфицированных пациента с фебрильной лихорадкой, проживающих в Сан-Франциско, бартонеллезная инфекция была признана причиной заболевания в 18 % случаев (Koehler 2003). Таким образом, даже при сомнительном результате флуоресцентной кожной пробы БА следует рассматривать в рамках дифференциальной диагностики. Сосудистые поражения, обусловленные пролиферацией кожи, могут быть одиночными, однако чаще всего носят множественный характер и выглядят как узлы вишневого или пурпурного цвета. Клинически (и гистологически!) их можно спутать с саркомой Капоши или гемангиомами. Также наблюдается сухость кожи, изменения по типу гиперкератоза, напоминающие псориаз. Помимо кожи, поражается также скелет (около 25 % случаев), что проявляется в виде остеолитических болезненных очагов (подъем уровня ЩФ!). В ходе анализа серии из 21 клинического случая поражение кожи было выявлено у 19 пациентов, костей – у 5 пациентов, печени – у 4 пациентов (Plettenberg 2000). Поступали сообщения о вовлечении в патологический процесс лимфатических узлов, мышечной ткани и ЦНС, а также глаз, десен и ЖКТ.

Диагностика БА не проста. Увидеть данные грамтрицательные микроорганизмы в биопсийном материале позволяет только метод серебрения по Вартину-Старри. Тот, кто не применяет данный метод окрашивания, никогда не диагностирует бациллярный ангиоматоз! Врачу-патологу следует сообщить о наличии клинического подозрения на БА, поскольку упомянутый метод окрашивания не относится к стандартным. Также возможно выполнение ПЦР. При возникновении вопросов необходимо связаться с консультативной лабораторией

во Фрайбурге (адреса можно найти на сайте Института Роберта Коха, <http://www.rki.de>, раздел – «Сервис»).

Терапия включает в себя прием эритромицина (не менее 4 недель в дозе 4 x 500 мг/сутки). Заболевание часто рецидивирует, поэтому врачи склоняются в пользу проведения терапии на протяжении как минимум 3 месяцев. Кроме того, должны быть эффективны кларитромицин и доксициклин, последний является препаратом выбора при поражении ЦНС. Поскольку основным источником инфекции являются кошки, американские руководства не рекомендуют держать кошек в качестве домашних животных. Если этого нельзя избежать, то необходимо, чтобы животное было здорово и старше одного года. Следует избегать 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.
- Lamas CC, Mares-Guia MA, Rozental T, et al. Bartonella spp. infection in HIV positive individuals, their pets and ectoparasites in Rio de Janeiro, Brazil: serological and molecular study. *Acta Trop* 2010, 115:137-41.
- 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. Komplet 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* – это диморфный плесневый грибок, обитающий преимущественно во влажной почве и, несмотря на свое название, не имеющий капсулы. Эндемичными регионами являются Юг и Средний Запад США, а также Центральная Америка и Африка. В Германии гистоплазмоз является редкостью. Вдыхание микроконидий (споры *H. capsulatum*) иммунокомпетентными лицами может привести к гранулематозному заболеванию легких. У ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушенным иммунным статусом (85-95 % имеют уровень CD4 менее 100 клеток/мкл) инфекция приводит к острому, жизнеугрожающему состоянию, которое сопровождается сухим кашлем, лихорадкой, одышкой и недомоганием (Gutierrez 2005, Mora 2008). Дифференциальная диагностика проводится в основном с милиарным туберкулезом и ПЦП. Кроме того, встречаются диссеминированные формы, при которых возбудитель можно обнаружить при пункции костного мозга или биопсии печени (Albrecht 1994). Также могут поражаться кожа (Ulzera), ротоглотка и ЦНС (Scheinfeld 2003, Wheat 2005, Antonello 2011). В большинстве случаев наблюдается гепатоспленомегалия (Mora 2008).

Гистоплазмоз является СПИД-индикаторным заболеванием. Возбудитель может быть с достаточной степенью надежности обнаружен в крови методом анализа на наличие определенного антигена (как и в случае с криптококком). В лабораторных анализах часто наблюдается повышение уровня ЛДГ, ЩФ и трансаминаз.

В легких случаях помогает итраконазол (2-3 x 200 мг/сутки), который более эффективен, чем флуконазол (Wheat 2002). Во всех остальных случаях должен назначаться амфотерицин В. Липосомальный амфотерицин (Амбисом® по 3 мг, в дозе 3 мг/кг/сутки в течение 14 дней) не только менее токсичен, но и потенциально более эффективен, чем амфотерицин (Johnson

2002). При стабилизации состояния через 7-10 дней пациент может быть переключен на итраконазол. Начальный этап терапии продолжается в общей сложности 12 недель, затем осуществляется этап вторичной профилактики, когда доза итраконазола уменьшается вдвое (1 x 200 мг). Следует обратить внимание на лекарственные взаимодействия, прежде всего, с ритонавиром, а также эфавирензом (Andrade 2009, Hills-Nieminen 2009), которые нередко требуют коррекции дозы. Как и в случае с другими ОИ, вторичная профилактика может быть прекращена при стойком восстановлении иммунитета (Goldman 2004). На фоне АРТ возможно развитие синдрома восстановления иммунитета (Nacher 2006).

#### Литература

- Albrecht H, Stellbrink HJ, Petersen J, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS. Dtsch Med Wschr 1994, 119:657-62.
- Andrade RA, Evans RT, Hamill RJ, Zerai T, Giordano TP. Clinical evidence of interaction between itraconazole and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. Ann Pharmacother 2009, 43:908-13.
- Antonello VS, Zaltron VF, Vial M, Oliveira FM, Severo LC. Oropharyngeal histoplasmosis: report of eleven cases and review of the literature. Rev Soc Bras Med Trop 2011, 44:26-9.
- 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.
- Hills-Nieminen C, Hughes CA, Houston S, Shafran SD. Drug-drug interaction between itraconazole and the protease inhibitor lopinavir/ritonavir. Ann Pharmacother 2009, 43:2117-20.
- 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.

## Изоспороз

*Isoospora belli* – это повсеместно распространенный паразит кишечника. В Европе изоспороз регистрируется редко, преимущественно в тропиках и субтропиках, но это существенная проблема для большинства ВИЧ-инфицированных жителей Африки (Lagrange-Xelot 2008). В Индии *Isoospora belli* является вторым по частоте (после криптоспоридии) возбудителем инфекционной диареи у ВИЧ-инфицированных пациентов (Kulkarni 2009). Как и криптоспоридиоз, данная инфекция иногда приводит к эпидемическим вспышкам заболевания даже среди иммунокомпетентных лиц. У заболевших возникают энтеритоподобные жалобы (чаще всего легкой степени тяжести), иногда наблюдаются такие проявления, как резко выраженная водянистая диарея, боли в животе, судороги и тошнота.

У иммунодефицитных пациентов хроническая диарея может привести к нарушению статуса питания (обзор: Goodgame 1996). Лихорадка наблюдается относительно редко. Медиана уровня CD4 у ВИЧ-инфицированных пациентов с изоспорозом составляет около 150 клеток/мкл, что несколько выше, чем при криптоспоридиозе или микроспоридиозе.

Хронический изоспороз с диареей, сохраняющийся более 4 недель, считается СПИД-индикаторным заболеванием. Достаточно крупные ооцисты могут быть выявлены при обычном анализе кала на паразиты, а также при окрашивании кислотоустойчивыми красителями. Кроме того, для данного заболевания характерна эозинофилия крови (Certad 2003).

В качестве терапии можно применять ко-тримоксазол (960 мг/сутки в течение одной недели). Ципрофлоксацин несколько менее эффективен (Verdier 2000). Тем не менее, несмотря на

АРТ и вторичную профилактику ко-тримоксазолом, заболевание может рецидивировать (Lagrange-Xelot 2008).

#### Литература

- Certad G, Arenas-Pinto A, Pocater 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
- Kulkarni SV, Kairon R, Sane SS, et al. Opportunistic parasitic infections in HIV/AIDS patients presenting with diarrhoea by the level of immunosuppression. *Indian J Med Res* 2009, 130:63-6.
- 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 cayentanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000, 132:885-8.

## Кокцидиомикоз

*Coccidioides immitis* – это плесневой грибок, эндемичным регионом его обитания является Юго-Запад США (обзор: Ampel 2007, Nguyen 2013). У пациентов, проживающих в этих регионах (Аризона, Нью-Мексико), всегда следует думать об этом заболевании.

Споры проникают в организм ингаляционным путем, попадая преимущественно в легкие (Parragianis 1993). Приблизительно через 1-3 недели после этого развивается заболевание с картиной пневмонии, сопровождающееся лихорадкой, кашлем, болью в груди и недомоганием. У иммунокомпетентных пациентов инфекция в большинстве случаев излечивается без неблагоприятных последствий, даже с учетом того, что она часто протекает как симптомное заболевание. Иногда в легких остаются полости, которые редко требуют хирургического вмешательства (Jaroszewski 2009). Диссеминированный кокцидиомикоз с выходом инфекции за пределы легких и лимфатических узлов, расположенных в воротах легкого (к примеру, хронический менингоэнцефалит), по-видимому, развиваются только при выраженном иммунодефиците с уровнем CD4 менее 250 клеток/мкл (Ampel 2007, Drake 2009). Подобные состояния считаются СПИД-индикаторными. В эру «до ВААРТ» прогноз был неблагоприятным. Из 602 пациентов с диссеминированным кокцидиомикозом 63% умирало в течение первого года (Jones 1995). Сегодня, на фоне АРТ, течение заболевания приобрело более легкий характер (Masannat 2010).

Серологические анализы у пациентов с иммунодефицитом часто малоинформативны. Диагноз в большинстве случаев выставляется на основании культурального исследования или гистологического анализа (Adam 2009). О клиническом подозрении следует сообщить персоналу лаборатории, поскольку существует высокая опасность инфицирования.

Поскольку эффект амфотерицина синергичен эффекту азолов (Hernandez 1997), эти препараты при определенных условиях следует комбинировать (Ampel 2007). Подробные рекомендации по тактике в различных ситуациях (при менингеальных или диссеминированных поражениях необходима интенсивная терапия) можно найти в источнике Galgiani 2005. Также необходимо проводить поддерживающую терапию высокими дозами флуконазола (400 мг), рассматривается возможность применения позаконазола (Schein 2011). В последние годы, на фоне АРТ, данное заболевание стало встречаться реже. Поддерживающая терапия может быть прекращена только в случае первичного легочного поражения и подъема уровня CD4 более 250 клеток/мкл. Тем не менее, при вовлечении в патологический процесс менингеальных оболочек рекомендуется пожизненная терапия (Woods 2000, Galgiani 2005, Ampel 2007).

#### Литература

- Adam RD, Elliott SP, Taljanovic MS. The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med* 2009, 122:770-7.

- Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV-1. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1111:336-42.
- Drake KW, Adam RD. Coccidioidal meningitis and brain abscesses: analysis of 71 cases at a referral center. *Neurology* 2009, 73:1780-6.
- 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.
- Jaroszewski DE, Halabi WJ, Blair JE, et al. Surgery for pulmonary coccidioidomycosis: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009, 88:1765-72.
- Masannat FY, Ampel NM. Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1-7.
- Nguyen C, Barker BM, Hoover S, et al. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2013, 26:505-25.
- Pappagianis D. Coccidioidomycosis. *Semin Dermatol* 1993, 12:301-9.
- Schein R, Homans J, Larsen RA, Neely M. Posaconazole for chronic refractory coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011, 53:1252-4.
- 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 – это общее название инфекций, вызываемых простейшими рода Лейшмании; следует различать кожный и висцеральный лейшманиоз (кала-азар), форма манифестации заболевания зависит, в том числе, от вида возбудителя (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*). По данным ВОЗ инфицировано 12 млн человек, 350 млн человек проживают в регионах с повышенным риском. В связи с этим лейшманиоз считается одним из наиболее значимых паразитарных заболеваний. В Европе случаи регистрируются преимущественно в странах Средиземноморья: Испании, Португалии, Франции и Италии (чаще всего *L. infantum*). Обзор данных: [www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis\\_maps/en/index.html](http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis_maps/en/index.html). ВИЧ-инфицированные пациенты чаще болеют висцеральным лейшманиозом. В Испании ВИЧ-инфицированные лица составляют одну треть всех пациентов с данным заболеванием (Gil-Prieto 2011). Лейшманиоз сегодня не относят к СПИД-индикаторным заболеваниям, хотя это обсуждается. При обследовании 15 больных, зарегистрированных в Германии, во всех случаях была выявлена выраженная иммуносупрессия (в большинстве случаев уровень CD4 был ниже 100 клеток/мкл). Некоторые из этих пациентов не бывали в эндемичных регионах на протяжении нескольких лет (Albrecht 1998).

Почти обязательным признаком заболевания является панцитопения, которая особенно сильно выражена у ВИЧ-инфицированных пациентов (Pintado 2001), она свидетельствует о поражении костного мозга. К дополнительным симптомам относятся лихорадка, гепатоспленомегалия, поражения кожи и слизистых оболочек. Диагноз чаще всего ставится по результатам анализа аспирата костного мозга.

Лечение висцерального лейшманиоза является тяжелым (обзор: Olliaro 2005). Для этого уже на протяжении 60 лет применяются препараты сурьмы, такие как стибоглюконат (Пентостам®) и Меглюминантимолат (Глукантим®). Эти препараты (дозировка 20 мг/кг/сутки в/м или в/в [менее болезненно] в течение 28 дней) достаточно дешевы, но крайне токсичны. Часто возникают такие жалобы, как миалгии, артралгии, желудочно-кишечные нарушения, панкреатит и проявления кардиотоксичности, что и приводит к прекращению терапии (Laguna 1999). Комбинированная терапия позволяет сократить время лечения при аналогичной эффективности (van Griensven 2010, Sundar 2011).

Согласно данным метаанализа, амфотерицин более эффективен, чем препараты сурьмы (Cota 2013). Немецкое общество тропических заболеваний считает препаратом выбора липосомальный амфотерицин В (Амбисом®) (2-5 мг/кг/сутки). Тем не менее, результаты новых исследований свидетельствуют о том, что данный вариант терапии не всегда оптимален (Rijtmeier 2011, Sinha 2011). Также эффективен классический амфотерицин В (Lachaud 2009). Альтернативой является единственный противолейшманиозный препарат для перорального приема Милтефосин (Импавидо®), являющийся аналогом

алкилфосфохолина и характеризующийся хорошей переносимостью, эффективностью и биодоступностью. Он был зарегистрирован в Германии в 2004 году. Все еще неясно, каким образом милтефосин ингибирует метаболизм лейшманий, но в крупном исследовании III фазы, проведенном в Индии, была подтверждена его эффективность (Sundar 2002). В одном из рандомизированных исследований, проведенном в Эфиопии, было установлено, что действие данного препарата у ВИЧ-инфицированных пациентов несколько слабее, чем у стибоглюконата, тем не менее, данный препарат характеризуется более высокой переносимостью (Ritmeijer 2006). Дозировка составляет около 100 мг/сутки (ежемесячная стоимость составляет почти 2300 евро!). Мы наблюдаем некоторых пациентов, которые получают успешную терапию милтефосином. Также свою эффективность при внутримышечном введении показал аминогликозидный препарат паромомицин (Sundar 2007+2011), об этом свидетельствуют результаты как минимум двух рандомизированных исследований, проведенных в Индии. В Европе паромомицин (Хуматин®) до настоящего времени зарегистрирован только как препарат для лечения заболеваний кишечника.

В рамках вторичной профилактики, вероятно, также эффективен пентамидин (Patel 2009), в то время как флуконазол, напротив, неэффективен (Rybniker 2009). Почти половина случаев рассматривается как рецидивы лейшманиоза. Изменение течения заболевания под действием АРТ – дополнительный аргумент для включения висцерального лейшманиоза в классификацию СПИДа (de La Rosa 2002, Fernandez-Cotarelo 2003). Вероятно, ингибиторы протеазы оказывают прямое действие на лейшмании (van Griensven 2013).

#### 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.
- Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. *PLoS Negl Trop Dis* 2013, 7:e2195.
- 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.
- Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, de Miguel AG. Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997-2008). *Am J Trop Med Hyg* 2011, 85:820-5.
- Lachaud L, Bourgeois N, Plourde M, et al. Parasite susceptibility to amphotericin B in failures of treatment for visceral leishmaniasis in patients coinfecting with HIV type 1 and *Leishmania infantum*. *Clin Infect Dis* 2009, 48:e16-22.
- 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.
- Patel TA, Lockwood DN. Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases. *Trop Med Int Health* 2009, 14:1064-70.
- 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.
- Ritmeijer K, ter Horst R, Chane S, et al. Limited effectiveness of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high HIV prevalence. *Clin Infect Dis* 2011, 53:e152-8.
- Rybniker J, Goede V, Mertens J, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with intravenous pentamidine and oral fluconazole in an HIV-positive patient with chronic renal failure - a case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2009 Aug 31.
- Sinha PK, van Griensven J, Pandey K, et al. Liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-coinfected patients: 2-year treatment outcomes in Bihar, India. *Clin Infect Dis* 2011, 53:e91-8.
- 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.
- Sundar S, Sinha PK, Rai M, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011, 377:477-86.
- van Griensven J, Balasegaram M, Meheus F, et al. Combination therapy for visceral leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:184-194.
- van Griensven J, Diro E, Lopez-Velez R, et al. HIV-1 protease inhibitors for treatment of visceral leishmaniasis in HIV-co-infected individuals. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:251-9.



## Микроспоридиоз

Микроспоридиоз – это одна из важнейших причин диареи у ВИЧ-инфицированных пациентов во всех странах мира. Его возбудителем является облигатный внутриклеточный паразит под названием микроспоридия. Описано как минимум четыре вида, патогенных для человека, важнейшим из них является *Enterocytozoon bieneusi*. Ранее в Германии микроспоридии относили к возбудителям, часто вызывающим диарею (Sobottka 1998). На фоне АРТ частота значительно снизилась. Микроспоридиоз не относят к СПИД-индикаторным заболеваниям, несмотря на то, что хронический микроспориоз встречается практически исключительно у пациентов с выраженной иммуносупрессией, имеющих уровень CD4 менее 50 клеток/мкл.

Диарея может быть очень сильной, чаще всего стул носит водянистый характер, без примесей крови и сопровождается болью в животе, тошнотой и рвотой. Лихорадка практически всегда отсутствует. В редких случаях развиваются миозиты, кератоконъюнктивиты и синуситы. Инфекции желчевыводящих путей встречаются чаще.

Следует прибегать к услугам лаборатории, имеющей опыт выполнения подобных анализов, в данном случае это еще более актуально, чем для криптоспоридиоза. Микроспоридии – крайне мелкие микроорганизмы, и если не искать их целенаправленно, то никогда не обнаружишь! Культуральные исследования не применяются. Оптимальным методом верификации диагноза является специальное окрашивание. Особые условия транспортировки и подготовки материала не требуются.

Альбендазол (Эсказол® 2 x 1-2 таб. по 400 мг/сутки в течение 4 недель) действует относительно хорошо, но далеко не всегда. Прежде всего, к альбендазолу абсолютно резистентен *E. bieneusi*. Также были опубликованы положительные результаты проведенного во Франции исследования по фумагилину (с осторожностью при тромбоцитопении!), однако количество изученных случаев было крайне небольшим (Molina 2002). Также получен ряд сообщений по применению ниазоксанида (см. раздел *Криптоспоридиоз*) (Bicart-See 2000). Изучается потенциальный симптоматический эффект талидомида. Тем не менее, наиболее эффективным методом лечения представляется 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.

## Нокардиоз

Нокардии (они же актиномицеты) – это повсеместно встречающиеся аэробные бактерии. Существуют различные виды, которые вызывают преимущественно пневмонии, а также системные заболевания. Так у 21 из 30 ВИЧ-инфицированных пациентов с нокардиозом регистрируется поражение легких (Uttamchandani 1994). Легочный нокардиоз часто путают с туберкулезом. Возможны и внелегочные проявления с поражением кожи, головного мозга, почек, мышечной ткани и костей. Реакция организма на нокардии основана на клеточном иммунном ответе, поэтому риск данного заболевания возрастает при иммунодефиците. Тем не менее, у ВИЧ-инфицированных пациентов нокардиозная инфекция встречается

относительно редко, в большинстве случаев – при тяжелом иммунодефиците (Javaly 1992, Uttamchandani 1994). Нocardioз хорошо отвечает на терапию сульфаниламидными препаратами, такими как сульфадиазин (Pintado 2003). При подозрении на данное заболевание следует проконсультироваться с лабораторией, имеющей необходимый опыт в диагностике, в Германии это Национальная консультативная лаборатория по актиномикозу в Бонне (дополнительная информация здесь: <http://mibi03.meb.uni-bonn.de/~groups/schaal/>).

#### 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.

## ***Penicillium marneffe***

В большинстве случаев грибы рода *Penicillium* не являются патогенными. Исключением является *Penicillium marneffe*, который является особой проблемой в Юго-Восточной Азии, преимущественно во время сезона дождей (Le 2011). В этом регионе данное заболевание, наряду с криптококкозом, относится к наиболее частым грибковым инфекциям, ассоциированным со СПИДом. Практически всегда заболевание развивается на фоне тяжелого иммунодефицита. Тем не менее, согласно классификации CDC, данная инфекция не считается СПИД-индикаторной. По имеющимся данным основными хозяевами для *Penicillium marneffe* являются люди и крысы, а также, вероятно, собаки.

Наиболее часто поражаются легкие и кожа, возможно диссеминированное течение заболевания (Ma 2005). Клинические проявления включают в себя стойкую лихорадку с подъемом температуры тела до высоких значений, лимфаденопатию, потерю массы тела, недомогание, кашель и кровохарканье. Кожные поражения напоминают контагиозный моллюск. Печень и селезенка часто увеличены (см. иллюстрации!). Решающее диагностическое значение имеет посев на гемокультуру, анализ мокроты, пункция костного мозга или биопсия других органов. В последнее время рекомендуется анализ крови на галактоманнан, компонент клеточной стенки *Penicillium marneffe* (Huang 2007).

Рандомизированные исследования по терапии данного заболевания не проводились. Эффективны амфотерицин В, вориконазол и итраконазол (Supparatpinyo 2007, Ustianowski 2008). Для профилактики рецидивов рекомендуется длительный профилактический прием итраконазола (Supparatpinyo 1998). Первичная профилактика, напротив, не имеет смысла, даже при длительном пребывании в эндемичных регионах (Chariyalertsak 2002). Заражение мы наблюдали только у одного пациента, в течение нескольких месяцев путешествовавшего по Таиланду (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.
- Le T, Wolbers M, Chi NH, et al. Epidemiology, Seasonality, and Predictors of Outcome of AIDS-Associated *Penicillium marneffe* Infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Clin Infect Dis* 2011, 52:945-52.
- 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.

## Родококкоз

*Rhodococcus equi* (ранее носил название *Corynebacterium equi*) – это неспорообразующий грамположительный внутриклеточный возбудитель, распространенный повсеместно, преимущественно в сухих, запыленных регионах. *R. equi* был обнаружен на всех континентах и имеет особенно большое значение в ветеринарной медицине, являясь основным возбудителем заболеваний дыхательных путей у жеребят. Люди также могут инфицироваться. Уже в 1986 году был описан первый случай подобного заболевания у пациента со СПИДом (Samies 1986). При обобщении данных 78 ВИЧ-инфицированных пациентов было установлено, что данное заболевание встречается преимущественно у лиц, имеющих уровень CD4 менее 50 клеток/мкл (Capdevila 1997).

Клинически инфекция проявляется в виде тяжелых гранулематозных или абсцедирующих пневмоний, иногда также наблюдаются диссеминированные инфекции. Основными симптомами являются лихорадка, одышка и непродуктивный кашель (Capdevila 1997). На рентгенограмме часто обнаруживаются полости в верхних долях легких (Marchiori 2005).

Родококки лучше всего выявляются методом анализа мокроты или посева на гемокультуру (Torres-Tortosa 2003). Тем не менее, в мокроте их часто можно перепутать с коринеформными бактериями дифтероидных штаммов флоры полости рта.

При лечении заболевания эффективны эритромицин, азитромицин, ципрофлоксацин, рифампицин или ванкомицин. Перечисленные препараты также могут частично комбинироваться между собой. Тем не менее, даже на фоне АРТ данная терапия не всегда ведет к выздоровлению (Plum 1997, Sanz-Moreno 2002, Ferretti 2011), поэтому иногда при образовании полостей большого размера может потребоваться хирургическое вмешательство. Тем не менее, АРТ улучшает общий прогноз заболевания, поэтому каждый пациент обязательно должен ее получать (Torres-Tortosa 2003, Torino 2010).

### 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.
- Ferretti F, Boschini A, Iabichino C, et al. Disseminated *Rhodococcus equi* infection in HIV infection despite highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2011, 11:343.
- 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, Fatkenheuer 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.
- Torino S, Galati V, Grilli E, Petrosillo N. *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected individuals: case reports and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2010, 24:211-22.
- 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.

## Трипаносома *cruzi*

*Trypanosoma cruzi* – это простейший микроорганизм, который передается через инфицированный помет клопов и обитает практически исключительно на американском континенте. Он вызывает болезнь Шагаса, которая является частой причиной кардиомиопатии в Южной Америке.

У ВИЧ-инфицированных пациентов паразитемия наблюдается чаще и достигает более высокого уровня (Sartori 2002), что, вероятно, обусловлено тем, что трипаносомоспецифический иммунный ответ имеет преимущественно клеточную природу. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще, чем у неинфицированных, развивается тяжелый менингоэнцефалит, который рентгенологически невозможно отличить от токсоплазмоза головного мозга или первичной лимфомы головного мозга. Вероятнее всего, в

основе данного процесса лежит реактивация инфекции (Diazgranados 2009, de Almeida 2011). В связи с этим у ВИЧ-инфицированных жителей Южной Америки дифференциально-диагностический поиск должен включать в себя трипаносомную инфекцию (Silva 1999, Cordova 2008, Llenas-Garcia 2012).

Для установления диагноза используются серологические методы исследования (результат может быть отрицательным) и обнаружение возбудителя в ликворе. Существующая терапия, к примеру, бензнидазол, является достаточно эффективной, тем не менее, смертность остается крайне высокой (Sartori 2007, Cordova 2008). Потенциально эффективны также итраконазол или кетоконазол (de Almeida 2009).

#### **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* 2008,12:587-92. de Almeida EA, Ramos Junior AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980-2010). *Rev Soc Bras Med Trop* 2011, 44:762-70.
- de Almeida EA, Silva EL, Guariento ME, et al. Aetiological treatment with itraconazole or ketoconazole in individuals with *Trypanosoma cruzi*/HIV co-infection. *Ann Trop Med Parasitol* 2009, 103:471-6.
- Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, et al. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis* 2009, 9:324-30.
- Llenas-Garcia J, Hernando A, Fiorante S, et al. Chagas disease screening among HIV-positive Latin American immigrants: an emerging problem. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jan 19.
- 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.
- 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.
- Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, et al. *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in HIV-infected patients. *J AIDS Hum Retrovirol* 1999, 20:342-9.

## 10. Саркома Капоши

CHRISTIAN HOFFMANN, STEFAN ESSER

Саркома Капоши (СК) – это наиболее часто встречаемое СПИД-индикаторное злокачественное новообразование. В 1981 году это заболевание, ранее не наблюдаемое в сочетании с пневмоцистной пневмонией, было зарегистрировано у молодых мужчин-гомосексуалистов, что и стало первым этапом описания СПИДа. Данное опухолевое заболевание получило свое название по имени венгерского дерматолога Морица Капоши, который за 100 лет до этого описал «классическую», не-ВИЧ-ассоциированную форму СК, которая наблюдается преимущественно у пожилых мужчин восточно-европейского или средиземноморского происхождения, имеющих генетическую предрасположенность. Кроме того, «эндемичными» по СК являются некоторые страны южнее Сахары. «Классическая» форма СК характеризуется относительно доброкачественным течением, часто поражает только кожу нижних конечностей и четко отличается в клиническом отношении от ВИЧ-ассоциированной СК, о которой пойдет речь далее.

ВИЧ-ассоциированная СК поражает преимущественно кожу и слизистые оболочки. Тем не менее, в патологический процесс часто вовлекаются также лимфатические узлы и внутренние органы, к примеру, органы ЖКТ, легкие и печень. Лимфатическое и висцеральное поражение также бывает изолированным, без первичного кожного процесса. Течение СК крайне вариабельно, данное заболевание может проявляться как единичными поражениями, сохраняющими стабильность на протяжении нескольких лет, так и исключительно агрессивным патологическим процессом, который приводит к смерти пациента в течение нескольких недель. В 80-ые годы и начале 90-х годов данное заболевание наблюдалось во всех амбулаторных учреждениях по лечению ВИЧ-инфекции и относилось к наиболее частым СПИД-ассоциированным заболеваниям, но в связи с распространением АРТ в середине 90-х годов частота СК значительно снизилась (Francesci 2010) и составила лишь десятую часть от наблюдаемой в течение предшествующих лет (Grabar 2006, Simard 2011). Сегодня клиническое течение СК чаще всего носит легкий характер; ранее часто наблюдаемое тяжелое, молниеносное течение с летальным исходом сегодня стало редкостью. Тем не менее, после внедрения в практику АРТ зарегистрировано повышение смертности среди пациентов с СК приблизительно в 4 раза, особенно в течение первого года (Maskew 2013). Особым случаем является СК, развивающаяся в рамках воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ). При этом через несколько месяцев после начала АРТ у пациента развивается СК, иногда характеризующаяся крайне агрессивным течением и висцеральными поражениями, смертность при данном состоянии высокая (Crape 2005, Achenbach 2012, Letang 2013). К факторам риска ВСВИ-СК относится высокая вирусная нагрузка ВГЧ-8 и ВИЧ (Letang 2013).

Клеточное происхождение типичных для СК веретенообразных клеток все еще продолжает обсуждаться – по новым исследованиям, их предшественниками скорее всего являются лимфоидные эндотелиальные клетки (Dupin 2006). С 1994 года ученым известно, что этиологической причиной СК является инфицирование вирусом герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8, некоторые авторы также называют его «герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши», ГВСК). ВГЧ-8 всегда определяется в опухолевой ткани, причем сывороточный уровень вирусной нагрузки ВГЧ-8 достаточно сильно коррелирует со скоростью прогрессирования СК (Laneu 2007). У ВИЧ-инфицированных пациентов с СК часто наблюдается высокая вирусная нагрузка ВГЧ-8 (Marshall 2010). Заражение ВГЧ-8, как и другими герпесвирусами, осуществляется преимущественно при контакте со слюной (Pauk 2000), а также половым, вертикальным путем или через кровь (Pisa 2008). В некоторых регионах (Италия, Центральная Африка) носителями ВГЧ-8 являются до 50 % населения. Тем не менее, точная роль ВГЧ-8 в развитии СК остается неясной. Вероятно, ВГЧ-8 влияет на регуляцию транскрипции эндотелиальных клеток, нарушая их нормальную

дифференцировку (Cancian 2013). Тем не менее, инфицирование ВГЧ-8 само по себе не ведет к развитию СК. Важную роль играет, прежде всего, взаимодействие с ВИЧ (Aoki 2004), а также с другими вирусами, такими как ВГЧ-6 и ВПГ-1, изменение цепи сигнальной трансдукции, повышение продукции факторов роста, нарушение цитокиновой регуляции (McCormack 2005).

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов данная болезнь поражает почти исключительно мужчин-гомосексуалистов; у женщин, детей и больных гемофилией СК является редкостью. Иммунодефицит и низкий уровень CD4 способствуют развитию заболевания и росту опухоли, но не являются обязательными условиями. СК – это одно из немногих СПИД-ассоциированных заболеваний, которое развивается даже при хорошем иммунном статусе. Около 29 % пациентов, принимавших участие в исследованиях по СК, проведенных в США в 1996-2007 гг., имели уровень CD4 более 300 клеток/мкл и неопределяемую вирусную нагрузку (Krown 2008). В одном из исследований скорость прогрессирования заболевания в большей степени коррелировала с уровнем активации клеток CD8, чем с уровнем клеток CD4 (Stebbing 2006). Интерес также представляют несколько опубликованных случаев СК у ВИЧ-отрицательных МСМ (Rashidghamat 2014)

## Клиника, течение

Типичными проявлениями СК на начальной стадии являются веретенообразные пятна или узлы светло-красного или синевато-красного цвета, расположенные вдоль линий Лангера. Что касается слизистой оболочки полости рта, часто поражается твердое небо. Тем не менее, предпочтительная локализация отсутствует.

Дальнейшее течение заболевания в значительной мере варьирует. Опухоль может иметь благоприятные проявления и не прогрессировать на протяжении нескольких лет, а может характеризоваться быстрым ростом и диссеминацией в течение нескольких недель. Быстрый рост опухолевых образований сопровождается болью и желто-зеленым окрашиванием кожи вокруг очагов (кровоточивости!). Также возможен центральный некроз с изъязвлением и кровоточивостью, иногда – массивные отеки, особенно конечностей, половых органов и лица. Заживающие очаги СК часто сначала блекнут, затем уменьшаются в размере, в конечном итоге, оставляя после себя гиперпигментацию грязно-коричневого или светло-коричневого цвета, которая часто сохраняется в течение нескольких месяцев, а иногда – в течение всей жизни. Это явление обусловлено отложениями гемосидерина, а также усиленной стимуляцией меланоцитов вследствие воспаления. Лимфедема может сохраняться в течение нескольких лет, особенно в области голени.

## Диагностика

Несмотря на то, что диагноз СК в большинстве случаев выставляется при визуальном осмотре, во всех неоднозначных случаях необходим забор материала на гистологическое исследование (эксцизионная или инцизионная биопсия). Только этот метод позволяет провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как лимфома кожи, ангиосаркома, кольцевидная гранулема или бацилярный ангиоматоз. Гистологическая картина характеризуется наличием типичных для СК веретенообразных клеток, окруженных лимфогистиоцитарными инфильтратами и новообразованными щелеобразными сосудами с экстравазатами эритроцитов. Для уточнения диагноза необходимо установить масштабы распространения патологического процесса, для этого используются следующие методы:

1. Полный осмотр (слизистая оболочка полости рта и половых органов! Загляните пациенту в рот!)
2. УЗИ ОБП
3. ФГДС и колоноскопия (при поражении слизистых оболочек обязательно)
4. Рентгенография ОГК (для исключения легочных поражений)

## Лечение

У наивных пациентов на первом месте по значимости стоит начало АРТ. При слабовыраженных поражениях дополнительная терапия требуется только приблизительно в 20 % случаев (Bower 2009). У пациентов, ранее получавших лечение, но не имеющих достаточного подавления репликации вируса, необходимо оптимизировать схему АРТ. При снижении вирусной нагрузки ВИЧ и стабилизации процесса иммунного восстановления кожно-слизистые очаги СК чаще всего полностью заживают самостоятельно (тем не менее, часто остается поствоспалительная гиперпигментация). В одном из исследований, проведенном на 22 пациентах, после 40 месяцев АРТ очаги СК полностью исчезли у 18 пациентов, частично – у 2 пациентов, прогрессирование сохранялось лишь у 2 пациентов (Cattelan 2005). По результатам анализа данных 213 АРТ-наивных пациентов, имеющих раннюю стадию СК, 5-летняя выживаемость на фоне отсутствия другой терапии, кроме АРТ, составила 95 %, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 77 % (Bower 2014). Несмотря на то, что в лабораторных исследованиях и в опытах на животных был выявлен прямой антипролиферативный эффект ингибиторов протеазы (Sgadari 2002, Gantt 2011), определенная схема «АРТ выбора» отсутствует, поскольку очаги СК редуцируются так же быстро и на фоне приема других комбинаций, в том числе на основе ННИОТ (Grabar 2006, Martinez 2006). Тем не менее, по-видимому, ИП эффективно снижают количество высыпаний в полости рта, вызванных ВПГ-8 (Gantt 2014).

АРТ улучшает гуморальный ответ в отношении ВПГ-8 (Sullivan 2010), что сопровождается быстрым снижением виремии ВПГ-8 (Cattamanchi 2011). Перерывов в АРТ следует избегать: согласно данным исследования SMART, СК относится к наиболее частым СПИД-ассоциированным заболеваниям, возникающим во время перерывов в лечении, это наблюдается преимущественно у пациентов, имеющих СК в анамнезе (Silverberg 2007).

Иногда АРТ и местной терапии недостаточно (см. ниже). Это проявляется либо в форме быстрого прогрессирования (преимущественно в рамках ВСВИ!), либо в форме стойкой персистенции поражений (висцеральных, распространенных кожно-слизистых или отеков) на фоне АРТ (Grabar 2006). В таких случаях необходимо применять дополнительные методы лечения, обсуждаемые ниже.

**Химиотерапия:** Препаратом выбора является пегилированный липосомальный препарат группы антрациклинов доксорубин (Целикс®), назначаемый в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела (Di Trollo 2006). Этот препарат позволил отказаться от широко применяемой ранее схемы АВВ, включающей в себя комбинацию адриамина, блеомина и винкристина. На фоне приема препарата Целикс® частота ремиссии достигает 80 % (Lichterfeld 2005). Инфузии препарата продолжительностью 30-60 минут выполняются амбулаторно 2-3 раза в неделю и чаще всего хорошо переносятся, противорвотная терапия при этом не требуется. Лечение приводит как минимум к частичной ремиссии (опухолевые очаги сглаживаются до уровня кожи, меняют окраску с синеватой на коричневатую или светлую), которая чаще всего достигается после 6-8 курсов терапии. На фоне применения препарата Целикс® при одновременном проведении АРТ рецидивы наблюдаются редко, преимущественно в течение первого года (Martin-Carbonero 2008). Если рецидив наступил по истечении длительного времени от момента завершения лечения, повторное назначение препарата Целикс® часто снова бывает эффективным. В отдельных случаях при хорошей переносимости помогает интенсификация терапии с сокращением курсов и/или повышением дозы. Следует обратить внимание на то, что доксорубин характеризуется миелотоксичностью и кардиотоксичностью. Несмотря на то, что последний эффект наблюдается редко и возникает только при превышении совокупной дозы 450 мг, до начала лечения и после 6 курсов химиотерапии рекомендуется выполнение трансторакальной эхокардиографии (фракция выброса?). Еще один побочный эффект препарата Целикс® включает в себя «ладонно-подошвенную эритродизестезию», которая проявляется в виде болезненной макулезной

эритемы на ладонях и подошвах (Lorusso 2007). Ввиду иммуносупрессивного действия доксорубицина все пациенты должны получать профилактику ко-тримоксазолом как минимум на протяжении курса химиотерапии, а также при подъеме уровня CD4 выше 200 клеток/мкл. В августе 2011 года компания Janssen-Cilag заявила о перебоих с поставками препарата Целикс® на протяжении нескольких месяцев, поэтому в настоящее время не следует назначать данный препарат первичным пациентам. В качестве альтернативы в таких случаях можно рассматривать липосомальный даунорубин (Дауноксом®), который, однако, потенциально менее эффективен (Cooley 2007). По-видимому, на данный момент перебои с поставками препарата Целикс® полностью устранены.

При СК также эффективен препарат группы таксанов паклитаксел (Таксол®) (Tulpule 2002, Dhillon 2005, Stebbing 2006, Cianfrocca 2010). Тем не менее, его миелотоксичность значительно выше, чем у Целикса, кроме того, он практически всегда вызывает алопецию, часто уже после первого введения (пациентов нужно информировать об этом!). В связи с этим паклитаксел следует назначать только в случае прогрессирующего или рецидивирующего течения СК на фоне антрациклиновой терапии. Согласно данным неконтролируемых исследований, наряду с паклитакселом, может быть эффективен доцетаксел (Таксотер®) (Autier 2005, Lim 2005). В отношении таксанов следует обращать внимание на повышение плазменной концентрации одновременно с введением ИП (Bundow 2004, Cianfrocca 2011).

Для лечения рецидивов заболевания (после применения антрациклинов или паклитаксела) также подходит этопозид для приема внутрь (Evans 2002), иринотекан (Vaccher 2005) и схема ABV. По-видимому, также эффективен гемцитабин (Strother 2010).

**Иммунотерапия:** На фоне применения интерферона (IFN) достигается высокая частота ремиссии, тем не менее, она несколько ниже наблюдаемой на фоне терапии липосомальным доксорубицином (Kreuter 2005). Механизм действия данного препарата не до конца изучен. Наряду с иммуномодулирующим действием интерфероны индуцируют апоптоз клеток СК и ингибируют ангиогенез. Эффективность терапии зависит от иммунного статуса. При уровне CD4 выше 400 клеток/мкл частота ремиссии превышает 45 %, при уровне CD4 менее 200 клеток/мкл она составляет только 7 %. Прогностическое значение также имеет плазменная концентрация эндогенного IFN- $\alpha$ , которая повышается в прогрессирующей стадии ВИЧ-инфекции, что ведет к снижению ответа на лечение (если концентрация  $>3$  МЕ/мл интерферонотерапия не имеет смысла).

Таблица 1: Лечение СК при недостаточной эффективности АРТ в сочетании с местной терапией

Лечение	Дозировка	Комментарии
Пегилированный липосомальный доксорубин (Целикс®)	20 мг/м <sup>2</sup> в/в Каждые 2 недели	Терапия выбора, но необходимо соблюдать осторожность (миелотоксичность, кардиотоксичность, ладонно-подошвенный синдром)
Липосомальный даунорубин (Дауноксом®)	40 мг/м <sup>2</sup> в/в Каждые 2-3 недели	Вероятно несколько слабее, реже применяется, но может считаться альтернативой при перебоих с поставками препарата Целикс®
Интерферон- $\alpha$ 2a (Роферон®)	3-6 x 10 <sup>6</sup> МЕ п/к или в/м 3 x / нед., (доза повышается в зависимости от переносимости)	Иногда выраженные побочные эффекты, несколько слабее, чем доксорубин. Назначать только при уровне CD4 $>200$ /мкл и ограниченной площади поражений
Пегилированный интерферон- $\alpha$ 2b* (ПегИнtron®)	50 мкг п/к 1 x / нед.	Аналогичен IFN- $\alpha$ (2a,b), но лучше переносится, меньше данных по применению при СПИД-СК! Использование вне рамок официально утвержденной инструкции!



Таблица 1: Лечение СК при недостаточной эффективности АРТ в сочетании с местной терапией (продолжение)

Лечение	Дозировка	Комментарии
Паклитаксел (Таксол®)	100 мг/м <sup>2</sup> в/в каждые 2 недели или 135 мг/м <sup>2</sup> в/в каждые 3 недели	Резервный препарат! Необходимо соблюдать осторожность (нейтропения, периферическая нейропатия, аллергии, алоpecia). Использование вне рамок официально утвержденной инструкции! Принимать во внимание взаимодействие с АРТ

Стандартная схема лечения отсутствует. IFN-α 2b (Роферон®), который, в отличие от IFN-α 2a (Интрон А®), зарегистрирован в качестве препарата для лечения СК, чаще всего вводится подкожно в низких суточных дозах – 3-6 млн МЕ (Krown 2002). Согласно информации, представленной в руководстве для медицинского персонала, пациент может выполнять инъекции самостоятельно. При наступлении ремиссии (прекращение роста опухоли, ее уплощение, изменение синюшно-красной окраски на светлую, коричневатую) можно снизить частоту введения до 3 раз в неделю. Пегилированный интерферон (может вводиться один раз в неделю, переносимость выше, чем у классического интерферона) не зарегистрирован в качестве препарата для лечения СК, оптимальная доза не установлена. Тем не менее, данный препарат потенциально эффективен, что можно предполагать на основании результатов анализа небольшой серии клинических случаев СПИД-СК (Rokx 2013), а также классической формы СК (Di Lorenzo 2008). Наряду с регулярным осмотром кожи и слизистых оболочек, для каждой стадии контроля терапии существуют дополнительные обследования.

**Местная терапия** характеризуется хорошей переносимостью и чаще всего не требует значительных затрат. Местная терапия позволяет быстро и эффективно скорректировать эстетические и функциональные проявления единичных очагов поражения. Здесь возможно применение различных методов: косметическая маскировка, местная компрессионная терапия (Brambilla 2006), криохирургия, введение в очаги поражения винка-алкалоидов (Ramirez-Amador 2002), хирургическое удаление, терапия блеомицином или интерфероном, а также применение крема Имихимод (Celestin Schartz 2008). СК чувствительна к облучению (Becker 2006, Donato 2013). При возвышающихся над поверхностью кожи макулезных или бляшкообразных опухолевых очагах достаточно выполнения процедур в дозе 4-5 Гр (общая доза 20-30 Гр, фракционирование 3х/нед.). Если очаги СК занимают большую площадь и сопровождаются отеком, необходимо применять облучение быстрыми электронами (5 x 2 Гр в неделю) до общей целевой дозы 40 Гр.

Поскольку СК – это многоочаговое системное заболевание, операция чаще всего не имеет смысла. Оперативному удалению могут подвергаться лишь небольшие, слишком сильно выделяющиеся опухолевые очаги. Тем не менее, при этом следует учитывать возможность развития феномена Кебнера (рецидив на рубце). Этого позволяет избежать лучевая терапия с расширением границ облучения на 0,5-1,0 см за края опухоли, которая обеспечивает воздействие на сосудистые ложа, по которым распространяются опухолевые клетки.

При СК-индуцированной лимфедеме, преимущественно с поражением конечностей, и отсутствии противопоказаний (тяжелая сердечная и/или почечная недостаточность) может быть эффективным своевременное установление механического лимфатического дренажа, при необходимости применяется компрессионная терапия. Это способствует реканализации поврежденных лимфатических сосудов и снижению частоты осложнений, таких как образование хронических язв. Тем не менее, в эру АРТ местная терапия в значительной мере утратила свое значение; сегодня потребность в ней возникает крайне редко.

**Новые методы лечения:** В настоящее время продолжают предлагаться новые методы лечения, основанные на патогенезе СК, они включают, в том числе, применение

виристатиков, ингибиторов цитокинов и ангиогенеза. Некоторые из данных препаратов будут упомянуты ниже в нескольких словах.

- Валганцикловир – снижал вирусную нагрузку ВГЧ-8 в рандомизированном исследовании (Casper 2008). Эффект был выше, чем у валацикловира и фамцикловира, оба из которых также оказывали противовирусное действие (Cattamanchi 2011). Тем не менее, результаты клинических исследований по применению валганцикловира при СК еще не опубликованы. Поскольку ВГЧ-8 принимает участие в ранних этапах туморогенеза, можно ожидать, что он играет определенную роль и на этапе клинических проявлений СК. При классической форме СК валганцикловир не эффективен (Krown 2011).
- Интерлейкин-12 – высокая частота ответа на лечение в исследовании II фазы (в комбинации с липосомальным доксорубицином) (Little 2007). Рандомизированные исследования не проводились.
- Сиролимус (и эверолимус) – иммуносупрессанты, используемые в трансплантологии. В неконтролируемых исследованиях зарегистрирована высокая частота ответа СК на лечение при применении у ВИЧ-отрицательных пациентов по поводу трансплантации почки (Stallone 2005, Campistol 2007). Вероятно, происходит ингибирование ангиогенеза опухоли вследствие снижения продукции сосудистых эндотелиальных факторов роста.
- Леналидомид – иммуномодулятор, антагонист ангиогенеза, получены положительные результаты лечения висцеральных поражений (Martinez 2011, Steff 2013).
- Бевацизумаб – в раннем исследовании по применению данного препарата антител к VEGF на примере 17 ВИЧ-инфицированных пациентов с прогрессированием заболевания на фоне АРТ была зарегистрирована средняя частота ответа на лечение – 31 % (Uldrick 2010). В настоящее время проводится исследование по изучению комбинации с липосомальным доксорубицином.
- Иматиниб (Гливек®) – ингибитор тирозинкиназы, обязательного фермента для развития лейкоза, также ингибирует значимые факторы роста СК (PDGF). В исследовании II фазы на 30 пациентах со СПИД-СК частота частичной ремиссии составила 33 % (Koon 2013).
- Сорафениб (Нексавар®) – новый ингибитор тирозинкиназы почечноклеточной карциномы. Получены также сообщения, относящиеся к лечению СК (Ardavanis 2008). В настоящее время проводятся исследования I фазы.
- Ингибиторы матричных металлопротеиназ (ММП), которые в повышенных количествах экспрессируются в клетках СК. У пациентов с прогрессирующей СК, принявших участие в исследовании II фазы (с неудачным дизайном) (Dezube 2006) по применению ингибитора ММП COL-3, частота ответа на лечение достигала 41 %, однако при этом наблюдался ряд побочных эффектов (фотосенсибилизация, сыпь). Получены также внушающие надежду результаты исследования II фазы по местному применению галофугинона (Koon 2011).
- Ретиноиды (изомеры транс-ретиноевой кислоты) ингибируют пролиферацию клеток СК (Corbeil 1994) – существуют в форме геля для местного применения (Duvic 2000, Bodsworth 2001), капсул для приема внутрь (Aboulafia 2003) и модифицированной липосомальной формы для внутривенного введения (Bernstein 2002). Частота ответа на лечение, наблюдаемая в нескольких исследованиях, не была убедительно высокой, поэтому данный метод лечения не внедрен в практику.

#### 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.
- Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis* 2012, 54:424-33.
- 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, Dalla Pria A, Coyle C, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:409-14.
- Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5224-8.
- Bower M, Weir J, Francis N, et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2009; 23:1701-6.
- Brambilla L, Turlaki 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.
- Cancian L, Hansen A, Boshoff C. Cellular origin of Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-induced cell reprogramming. *Trends Cell Biol* 2013; 23:421-32.
- 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.
- Cattamanchi A, Saracino M, Selke S, et al. Treatment with valacyclovir, famciclovir, or antiretrovirals reduces human herpesvirus-8 replication in HIV-1 seropositive men. *J Med Virol* 2011; 83:1696-703.
- 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.
- Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Pilot study evaluating the interaction between paclitaxel and protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68:827-33.
- Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer* 2010; 116:3969-77.
- Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist* 2007; 12:114-23.
- 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 Trollo 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 Trollo 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.
- Donato V, Guarnaccia R, Dognini J, et al. Radiation therapy in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Anticancer Res* 2013; 33:2153-7.
- 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, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010; 103:416-22.
- Gantt S, Carlsson J, Ikoma M, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi sarcoma-associated herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Mar 14. [Epub ahead of print]
- Gantt S, Cattamanchi A, Krantz E, et al. Reduced human herpesvirus-8 oropharyngeal shedding associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2014; 60:127-32.
- 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, Fingleton B, Lee JY, et al. Phase II AIDS Malignancy Consortium trial of topical halofuginone in AIDS-related Kaposi sarcoma. *J AIDS* 2011, 56:64-8.
- Koon HB, Krown SE, Lee JY, et al. Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *J Clin Oncol* 2014, 32:402-8.
- 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, Dittmer DP, Cesarman E. Pilot study of oral valganciclovir therapy in patients with classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2011, 203:1082-6.
- 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.
- Letang E, Lewis JJ, Bower M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS*. 2013 Mar 4. [Epub ahead of print]
- 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.
- Marshall V, Martro E, Labo N, et al. Kaposi sarcoma (KS)-associated herpesvirus microRNA sequence analysis and KS risk in a European AIDS-KS case control study. *J Infect Dis* 2010, 202:1126-35.
- 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. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Infect Dis* 2008, 47:410-7.
- 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 Martinez V, Tateo M, Castilla MA, Melica G, Kirstetter M, Boué F. Lenalidomide in treating AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2011, 25:878-80.
- Maskew M, Fox MP, van Cutsem G, et al. Treatment response and mortality among patients starting antiretroviral therapy with and without Kaposi sarcoma: a cohort study. *PLoS One*. 2013; 8:e64392.
- 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.
- Rashidghamat E, Bunker CB, Bower M, Banerjee P. Kaposi Sarcoma in HIV-negative men who have sex with men. *Br J Dermatol*. 2014 May 10
- Rokx C, van der Ende ME, Verbon A, Rijnders BJ. Peginterferon alfa-2a for AIDS-associated Kaposi sarcoma: experience with 10 patients. *Clin Infect Dis* 2013, 57:1497-9.
- 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.
- Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011, 117:1089-96.
- 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.
- Steff M, Joly V, Di Lucca J, et al. Clinical activity of lenalidomide in visceral human immunodeficiency virus-related Kaposi sarcoma. *JAMA Dermatol* 2013, 149:1319-22.
- Strother RM, Gregory KM, Pastakia SD, et al. Retrospective analysis of the efficacy of gemcitabine for previously treated AIDS-associated Kaposi's sarcoma in western Kenya. *Oncology* 2010, 78:5-11.
- Sullivan SG, Hirsch HH, Franceschi S, et al. Kaposi sarcoma herpes virus antibody response and viremia following highly active antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort study. *AIDS* 2010, 24:2245-52.

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.

Uldrick T, Wyvill K, Kumar P. A phase II study targeting vascular endothelial growth factor with the humanized monoclonal antibody bevacizumab in the treatment of patients with HIV-associated kaposi sarcoma. Abstract 31, 17th CROI 2010, San Francisco.

## 11. Злокачественные лимфомы

CHRISTIAN HOFFMANN

Злокачественные лимфомы – это злокачественные заболевания лимфатической системы, которые характеризуются быстрым, агрессивным ростом и без лечения приводят к смерти в течение нескольких недель или месяцев. Различают болезнь Ходжкина (БХ) и большую группу неходжкинских лимфом (НХЛ). У ВИЧ-инфицированных пациентов все типы лимфом встречаются значительно чаще, чем в здоровой популяции (см. Таблицу 1) – максимальный риск характерен для агрессивных НХЛ В-клеточного ряда. На фоне АРТ частота значительно снизилась, однако не в таких масштабах, как частота саркомы Капоши или большинства ОИ (COHERE 2009, Franceschi 2010). В связи с этим относительная доля лимфом среди всех СПИД-ассоциированных заболеваний возрастает. Спад заболеваемости характерен преимущественно для тех подтипов, которые часто встречаются при выраженном иммунодефиците (Kirk 2001, Polesel 2008).

В нескольких когортах ВИЧ-инфицированных пациентов злокачественные лимфомы заняли первое место по частоте злокачественных новообразований, обойдя саркому Капоши. В исследовании EuroSIDA доля злокачественных лимфом возросла с < 4 % в 1994 году до 16 % в 1998 году (Mocroft 2000). В настоящее время лимфомы занимают первое место среди СПИД-ассоциированных случаев смерти, во Франции доля данного заболевания в структуре смертности в 2010 году составила около 24 %. В когорте Кельн-Бонн доля лимфом в структуре смертности в 2004-2010 гг. составила 16 % (Ehren 2014). Количество смертей от лимфом было сравнимо с совокупным количеством смертей от ПМЛ и ПЦП, двух наиболее опасных ОИ (Morlat 2012).

Таблица 1: Относительный риск развития различных лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении со здоровой популяцией (в том числе по Goedert 2000)

Общее количество злокачественных НХЛ	165
НХЛ высокой степени злокачественности	348
Иммунобластические НХЛ	652
НХЛ Беркитта	261
Неклассифицированные лимфомы	580
Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС)	> 1000
НХЛ низкой степени злокачественности	14
Плазмочитома	5
Болезнь Ходжкина	8

Злокачественные лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов носят биологически гетерогенный характер. Частота и масштабы онкогенных мутаций и дисрегуляции цитокинов различаются, как и гистогенетическое происхождение злокачественных клеток (Porcu 2000). Кроме того, крайне вариабельной является связь с ВЭБ и другими онкогенными вирусами, такими как ВГЧ-8 или SV40. Это относится и к степени выраженности иммунодефицита. Если лимфома Беркитта и болезнь Ходжкина часто развиваются на фоне хорошего иммунного статуса, то для иммунобластических лимфом и особенно первичной лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) обязательно наличие тяжелого иммунодефицита. Таким образом, по-видимому, имеются подтипы лимфом, развивающиеся на основе иммунодефицита; для других, напротив, решающую роль играет ВИЧ-опосредованная хроническая В-клеточная стимуляция, при этом для развития заболевания достаточно даже низкого уровня вирусемии – на фоне АРТ быстрого снижения частоты данных лимфом не наблюдается (Epeledegui 2007, Zoufaly 2009, Regidor 2011).

Разумеется, ВИЧ-ассоциированные лимфомы, как НХЛ, так и БХ, имеют ряд общих клинических характеристик. К примеру, чаще всего характерен агрессивный рост, на момент

установления диагноза часто уже имеется прогрессирующая стадия заболевания с экстранодальными проявлениями, также наблюдается слабый ответ на лечение и высокая частота рецидивов. Прогноз в целом неблагоприятный (Levine 2000). Несмотря на значительное улучшение прогноза на фоне терапии (см. ниже), риск смерти от НХЛ почти в два раза выше, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов (Chao 2010).

Терапия злокачественных лимфом остается проблемой. Агрессивная терапия при существующем иммунодефиците возможна у многих пациентов, однако на ее фоне часто встречаются осложнения, которые требуют тесного сотрудничества между специалистами по ВИЧ-медицине и врачами, имеющими опыт работы в сфере онкогематологии.

В дальнейшем будут отдельно обсуждаться системные НХЛ, такие как ПЛЦНС и болезнь Ходжкина. Также следует упомянуть такую нозологическую единицу, как болезнь Кастлемана, хотя она по сути не относится к злокачественным лимфомам. НХЛ низкой степени злокачественности встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов настолько редко, что не будут рассматриваться в данном разделе отдельно – при их лечении следует ориентироваться на рекомендации для ВИЧ-отрицательных пациентов.

## **Системная неходжкинская лимфома (НХЛ)**

Тесная связь между НХЛ и СПИДом известна на протяжении длительного времени – первые случаи были опубликованы уже в год первого описания СПИДа как заболевания, еще до открытия ВИЧ (Ziegler 1982). Уже в 1985 году В-клеточные НХЛ высокой степени злокачественности были признаны СПИД-индикаторными заболеваниями.

Более чем в 90% случаев ВИЧ-ассоциированные НХЛ имеют В-клеточное происхождение. Они практически всегда характеризуются высокой степенью злокачественности, при этом доминируют два гистологических типа: к первому, согласно классификации ВОЗ, относится лимфома Беркитта, которая составляет около 30-40 % всех случаев, ко второму относится диффузная В-крупноклеточная лимфома, которая составляет 40-60 % случаев. Термин «диффузная крупноклеточная НХЛ» объединяет центробластические и иммунобластические лимфомы. Тем не менее, относительно большую долю ВИЧ-ассоциированных лимфом (до 30 %) не могут классифицировать даже эксперты в области патологии. Небольшая доля (1-3 %) случаев относится к так называемой первичной выпотной лимфоме или лимфоме полостей организма, которая является отдельной нозологической единицей (см. ниже).

В прежние времена прогноз для пациентов с НХЛ был плохим, по данным исследований, продолжительность жизни составляла от 6 до 9 месяцев (Levine 2000). Под действием АРТ эта картина в значительной мере видоизменилась. Тем не менее, злокачественные лимфомы остаются СПИД-ассоциированными заболеваниями с максимально высокой смертностью (ART-CC 2009). Вопрос об изменении клинического и патологического спектра НХЛ на фоне АРТ в настоящее время остается открытым. Исследование, проведенное во Франции, не выявило существенных различий между лимфомами, развивающимися на фоне АРТ и развивающимися у пациентов, не получавших АРТ (Gérard 2009). Доля лимфомы Беркитта, вероятно, возрастает, иммунобластические лимфомы, напротив, стали встречаться реже.

## **Раннее выявление**

Четкие рекомендации по раннему выявлению злокачественных лимфом (к примеру, регулярное выполнение УЗИ и т. д.) отсутствуют. Считается, что максимальную защиту обеспечивает АРТ. Она не только улучшает иммунный статус, но и снижает эффект другого фактора риска – В-клеточной активации (Grulich 2008). При наличии данного фактора существуют благоприятные условия для развития лимфомы даже при низкой вирусемии (Zoufaly 2009). Другим фактором риска является ВЭБ-вирусемия (Leruez-Ville 2012). В течение последних лет продолжают появляться публикации, посвященные изучению различных показателей иммунной активации и В-клеточной стимуляции. Было установлено, что данные

факторы ассоциированы с повышением риска развития лимфом при отсутствии четкой связи с иммунным статусом. К данным факторам относится не только общий плазменный уровень иммуноглобулина (Grulich 2000) или интерлейкинов (Breen 2003), но и концентрация ИЛ-6, ИЛ-10, растворимого CD30 (Pordue 2009, Breen 2012), ферментов, индуцирующих активацию (Epeidegui 2007), и свободных легких цепей (Landgren 2009, Vibas 2013). Несмотря на то, что эти показатели свидетельствуют о развитии злокачественной лимфомы, до настоящего времени их оценка не включена в диагностический стандарт.

## Клиника

Ведущим симптомом является увеличение лимфатических узлов. Они плотные, тяжело смещаемые и безболезненные. У многих пациентов уже на момент установления диагноза существует прогрессирующая стадия лимфомы. Практически всегда диагностируется стадия III-IV по Анн Арбор, в большинстве случаев (60-80 %) при этом наблюдается В-симптоматика: лихорадка, ночная потливость и/или потеря массы тела (60-80 %). Также часто встречается общая слабость, недомогание и быстрая астенизация. Помимо поражений лимфатических узлов, могут наблюдаться и экстранодальные поражения, которые нередко принимают огромные масштабы. В нашей когорте 81 % из 203 пациентов имели не менее одного экстранодального очага (Hoffmann 2003). Могут быть затронуты любые органы и части тела: глазница, яичко, сердце, молочная железа, мочевого пузыря, почка, мышцы, кости. Особенно часто наблюдается поражение органов ЖКТ, печени, костного мозга и ЛОР-органов. Также часто возникает вторичное поражение ЦНС. При экстранодальном поражении наблюдаются дополнительные симптомы, в зависимости от локализации. К примеру, боли в животе могут свидетельствовать об увеличении печени и селезенки, кровотечения или кишечная непроходимость – о поражении кишечника, боли в костях – об инфильтрации скелета, головные боли – о поражении мозга.

## Диагностика

Важна непрерывность процесса гистологической диагностики. Если анализ пунктата костного мозга не позволяет верифицировать диагноз, необходимо выполнить биопсию лимфатических узлов (к примеру, подмышечного или пахового). Обычной пункции лимфатического узла часто бывает недостаточно для того, чтобы определить подтип лимфомы. Важно отметить, что отправлять биологический материал надо опытному врачу-патологу. Базовая патологическая диагностика должна включать в себя сбор информации о подтипе лимфомы (лимфома Беркитта?), скорости пролиферации и профиле экспрессии (в каждом случае: анализ на CD20; желательны: анализ на CD10, CD138, MUM-1), поскольку это может повлиять на последующее лечение (см. ниже). Для врача важно критическое отношение к поставленному патологом диагнозу и его обсуждение, особенно при наличии сомнений в клинической картине. Всегда следует учитывать возможность ошибочного диагноза! Типичным примером является диагноз Т-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности. На начальном этапе его можно уверенно подвергать сомнению, поскольку наличие Т-клеточных инфильтратов может наблюдаться при большом количестве других заболеваний, чаще всего инфекционных (злокачественный сифилис?).

Все пациенты с НХЛ должны непрерывно подвергаться «стадированию» по классификации Анн Арбор (Таб. 2а и 2б). Базовая диагностика и стадирование включают в себя рентгенографию ОГК, УЗИ ОБП, исследование костного мозга (простой пункции недостаточно!), КТ органов шеи, грудной клетки и брюшной полости. Помимо оценки иммунного статуса и уровня вирусной нагрузки, должны быть выполнены как минимум общий анализ крови (+СОЭ) и биохимический анализ крови (СРБ, мочевины, печеночные и почечные пробы, электролиты). Важными исследованиями являются также ЭКГ и эхокардиография. Только так можно объективно оценить кардиотоксичность



химиотерапии в дальнейшем (антрациклины!). До назначения блеомицин-содержащей терапии должна проводиться оценка функции легких.

Таблица 2а: Стадии распространения по современной классификации Анн Арбор

I	Поражение лимфатических узлов одной области (I) или локализованное поражение отдельных экстралимфатических органов или областей (IE)
II	Поражение лимфатических узлов двух или более областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение отдельных экстралимфатических органов или областей с регионарными лимфоузлами с поражением лимфатических узлов других областей по одну сторону диафрагмы или без него (IIE)
III	Поражение лимфатических узлов, относящихся к различным областям, расположенным по обе стороны диафрагмы (III), может быть дополнительное локализованное поражение экстралимфатических органов или областей (IIIE), или сопутствующее поражение селезенки (IIIS), или их сочетание (IIIE+S)
IV	Диссеминированное (многоочаговое) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с одновременным поражением лимфатических узлов или без него; или изолированное поражение одного экстралимфатического органа с поражением отдаленных (нерегионарных) лимфатических узлов

Таблица 2б: Каждая стадия делится на категории А и В.

A	Отсутствие симптомов общего характера
B	Наличие следующих симптомов общего характера: необъяснимая потеря массы тела более чем на 10 % в течение последних 6 месяцев и/или необъяснимая персистирующая или рецидивирующая лихорадка с подъемом температуры тела выше 38°C и/или выраженная ночная потливость

После двух курсов химиотерапии необходима оценка ее успеха путем повторного стадирования с ориентацией на первоначальную локализацию лимфомы. После завершения химиотерапии обязательно полное повторное стадирование с оценкой состояния костного мозга (при его изначальном поражении) и повторное выполнение КТ всех целевых органов. При полной ремиссии рекомендуется проводить повторное стадирование каждые три месяца. Интервал может быть увеличен до 6 месяцев через один год, и до 12 месяцев – через два года. По прошествии 3 лет и более рецидивы встречаются редко.

В прогрессирующей стадии (III-IV стадия по Анн Арбор) лимфомы, локализованной в ЛОР-органах, на момент начала системной химиотерапии необходимо выполнение люмбальной пункции с забором ликвора, чтобы исключить поражение менингеальных оболочек. При этом с профилактической целью можно ввести 15 мг метотрексата интратекально. Тем не менее, вопрос о наличии преимуществ данного метода лечения (который врачи-онкологи в значительной мере признают) и времени их возникновения остался неподтвержденным в контролируемых исследованиях, хотя новые данные указывают на наличие положительного эффекта (Spina 2010).

## Лечение

Из-за быстрой генерализации процесса заболевание редко ограничивается «ранними стадиями». Реальная стадия заболевания часто недооценивается, поэтому при каждом случае агрессивного течения ВИЧ-ассоциированной лимфомы необходимо назначение первичной химиотерапии. Даже при неблагоприятных исходных факторах (прогрессирующая стадия лимфомы, тяжелый иммунодефицит) основной целью должна быть полная ремиссия или излечение (Hoffmann 2003). В связи с этим по возможности следует избегать снижения дозы. Лечение не должно включать только хирургическое вмешательство или только лучевую терапию, этого недостаточно. При агрессивности лимфомы необходима непрерывная

химиотерапия. Также нельзя медлить с определением стадии заболевания. Обязательные обследования должны быть выполнены в течение одной недели.

В Германии при диффузно-крупноклеточной НХЛ в течение многих лет преимущественно применяется режим СНОР (чаще всего 4-6 курсов, см. Таблицу). СНОР – это сокращенный вариант полихимиотерапии, включающий в себя прием таких цитостатиков, как циклофосфамид, адриамицин (гидроксидоксорибицин), винкристин (Онковин®) и преднизолон. До настоящего времени нет другого режима химиотерапии, который бы характеризовался превосходством над СНОР. На фоне применения данной схемы терапии частота полного ответа на лечение достигает 60-80 %. Терапия СНОР может проводиться амбулаторно и характеризуется достаточно хорошей переносимостью. Должно быть проведено не менее 4 курсов терапии, по возможности – 2 курса после достижения полной ремиссии. Амбулаторная терапия – это существенный фактор превосходства над сходными схемами терапии, такими как CDE или EPOCH, в рамках которых препараты должны вводиться внутривенно несколько раз в сутки. Рандомизированных исследований по сравнению СНОР с другими методами лечения не проводилось (см. ниже).

Стандартная 3-недельная схема терапии СНОР («СНОР-21») представлена в Таблице 3. Ввиду успеха терапии СНОР-14 у пожилых ВИЧ-отрицательных пациентов (Pfreundschuh 2004) она также может быть оптимизирована: эта схема обозначается как СНОР-14 и включает в себя применение фактора роста Г-КСФ (к примеру, ежедневное подкожное введение филграстима в дозе 30-48 млн МЕ или препарата Нейпоген® в дозе 300/480 мкг с 4 по 13 день лечения) с целью сокращения продолжительности периода нейтропении. Это делает возможным уменьшение продолжительности интервалов в лечении с трех до двух недель. Эта методика не только укорачивает фазу повышенной предрасположенности к инфекционным заболеваниям, но и увеличивает дозу химиотерапевтических препаратов на единицу времени. Тем не менее, сравнительные данные для ВИЧ-инфицированных пациентов отсутствуют. На настоящий момент имеется достаточный положительный опыт применения схемы (R-)СНОР-14: у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов было возможным сокращение интервалов в лечении.

Мы также рекомендуем адьювантную терапию ко-тримоксазолом (независимо от уровня клеток CD4) до одного месяца после окончания химиотерапии (960 мг 3 раза в неделю). Слизистую оболочку полости рта необходимо обрабатывать путем применения специальных средств для полоскания рта и местных антимикотических препаратов, содержащих амфотерицин (к примеру, таблеток для рассасывания Амфо-Моронал®). Большое значение имеет комплаентность пациентов. На фоне химиотерапии как минимум два раза в неделю необходимо проводить контроль ОАК, печеночных и почечных проб. Если на день планируемого продолжения терапии уровень лейкоцитов превышает 3000/мкл, а уровень тромбоцитов превышает 80 000/мкл, терапия может продолжаться в соответствии с планом лечения в полной дозе. Пациентов следует проинструктировать о необходимости ежедневного измерения температуры тела и немедленного обращения к врачу при лихорадке. Недавно были опубликованы результаты исследования, в котором на примере 49 жителей Африки изучалась пероральная дозомодифицированная терапия, включавшая в себя ломустин, этопозид и циклофосфамид/прокарбазин. При этом наблюдался крайне высокий ответ на лечение. Несмотря на отсутствие контрольной группы в исследовании, эти результаты могут рассматриваться как обоснование факта альтернативного применения данной относительно хорошо переносимой терапии в бедных регионах (Mwanda 2009).

Таблица 3: Схема терапии СНОР (4-6 курсов по 3 недели, повторно – на 22 сутки)\*

Циклофосфамид	Эндоксан®	750 мг/м <sup>2</sup> в/в на 1 сутки
Доксорубицин	Доксо-Целл®, Адрибластин®	50 мг/м <sup>2</sup> в/в на 1 сутки
Винкристин	Винкристин®	1,4 мг/м <sup>2</sup> (максимально 2 мг) в/в на 1 сутки
Преднизолон	Декортин Н®	1 x 2 таб. по 50 мг внутрь, 1-5 сутки
Месна	Уромитексан®	20 % дозы циклофосфамида через 0, 4, 8 часов в/в (краткосрочные инфузии) или внутрь

\* Стандартная схема СНОР (СНОР-21). Повторно – на 22 сутки. Альтернативой является схема СНОР-14, оптимизированная путем добавления Г-КСФ (см. текст).

## Ритуксимаб при ВИЧ-инфекции?

Внедрение в практику препарата моноклональных антител к CD20 ритуксимаба (Мабтера®) стало величайшим прорывом в онкологии в последние годы. Эти антитела эффективны при большом количестве типов лимфом, поскольку высокоспецифичным образом связываются с CD20-положительными В-клетками (CD20 экспрессируется на большинстве клеток лимфом), что сопровождается значительным усилением ответа на традиционную химиотерапию и увеличением продолжительности его сохранения. В настоящее время комбинация СНОР и ритуксимаба («R-СНОР») является стандартом лечения многих лимфом. Ритуксимаб обычно хорошо переносится, однако в большинстве случаев наблюдается длительное В-клеточное истощение, иногда возникает тяжелая нейтропения (Voog 2003).

Факт наличия преимуществ применения ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных пациентов, сходных с наблюдаемыми у ВИЧ-отрицательных пациентов с В-клеточными лимфомами, остается неуточненным. Результаты рандомизированного исследования АМС 010, проведенного в США, как минимум оставляют сомнения (Kaplan 2005). В ходе исследования было рандомизировано в общей сложности 150 пациентов с CD20-положительными СПИД-ассоциированными НХЛ, все пациенты получали СНОР или R-СНОР (ритуксимаб в стандартной дозе 375 мг/м<sup>2</sup> на 1 сутки с ежемесячной поддерживающей терапией в течение трех месяцев после химиотерапии). Помимо химиотерапии, все пациенты получали Г-КСФ, профилактику ко-тримоксазолом, а также АРТ, не содержащую AZT. Планируемые курсы химиотерапии проводились в обеих группах с одинаковой интенсивностью, необходимое снижение дозы было небольшим.

Основные результаты: в целом, терапия R-СНОР характеризовалась более низкой частотой прекращения терапии в связи с прогрессированием заболевания, а также некоторым улучшением ответа на лечение (общая частота ответа на лечение составила 58 и 47 % соответственно,  $p=0,15$ ). Тем не менее, обе группы не различались между собой ни в отношении длительности сохранения ответа на лечение, ни в отношении частоты отсутствия осложнений, ни в отношении общей продолжительности жизни. Кроме того, на фоне приема ритуксимаба чаще наблюдались тяжелые инфекционные осложнения. В общей сложности 14 % пациентов скончались от инфекций, ассоциированных с терапией R-СНОР, в группе СНОР доля таких пациентов составила только 2 % ( $p=0,035$ ). Причиной смерти чаще всего была септицемия, вызванная различными возбудителями (обнаруживались как грамотрицательные, так и грамположительные бактерии). Большинство смертельных случаев (8/15) было зарегистрировано во время первых курсов терапии, однако 6 случаев относилось к периоду поддерживающей терапии ритуксимабом после химиотерапии. Основным фактором риска «смерти от инфекционного заболевания» был тяжелый иммунодефицит на момент начала терапии. В группе R-СНОР частота инфекций со смертельным исходом составляла около 36% у пациентов с уровнем CD4 менее 50 клеток/мкл и 6 % у пациентов с уровнем CD4 более 50 клеток/мкл ( $p=0,001$ ). Кроме того, в группе R-СНОР наблюдалась тенденция к более тяжелому течению нейтропении. Причина высокой частоты инфекционных заболеваний до настоящего времени неизвестна, это может быть связано с В-клеточным истощением, часто наблюдаемым на фоне терапии ритуксимабом (Miles 2005)

и имеющим особенно неблагоприятное значение при тяжелом Т-клеточном дефиците. Также не до конца изучена связь между ритуксимабом и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ). В настоящее время описан целый ряд случаев ПМЛ у ВИЧ-отрицательных пациентов (Carson 2009).

Тем не менее, неутешительные результаты исследования АМС 010 противоречат результатам некоторых нерандомизированных исследований, в которых повышения риска инфекционных заболеваний на фоне терапии ритуксимабом не наблюдалось (Spina 2005, Boue 2006, Ribera 2008, Sparano 2009). Проведенные нами проспективные, многоцентровые когортные исследования не подтвердили осложнений, зарегистрированных в исследовании АМС 010 (Wu 2012). Результаты нового метаанализа свидетельствуют о наличии у ритуксимаба умеренного превосходства в отношении частоты полной ремиссии и продолжительности жизни, тем не менее, в группе ритуксимаба пациенты чаще получали АРТ (Castillo 2012, Barta 2013). Повышения частоты ПМЛ до настоящего времени зарегистрировано не было (Hoffmann 2012).

Таким образом, по нашему мнению, назначение ритуксимаба должно рассматриваться в основном у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4-положительными лимфомами. Даже плохой иммунный статус ( $< 200$  клеток CD4/мкл) не является абсолютным противопоказанием, тем не менее, мы рекомендуем тщательный мониторинг и профилактическое введение ингибиторов гиразы (в дополнение к ко-тримоксазолу). Кроме того, обязательно получить дополнительные данные. С этой целью в 2006 году в Германии было начато многоцентровое когортное исследование, в которое было включено максимально возможное количество пациентов (контактные данные автора: hoffmann@ich-hamburg.de).

## **Повышение интенсивности химиотерапии, по сравнению с СНОР**

После получения в ранних исследованиях по интенсивной химиотерапии информации о чрезвычайно высоком риске инфекционных и токсических осложнений (Kaplan 1997) схемы лечения ВИЧ-инфицированных пациентов стали более «сдержанными», часто снижались дозы препаратов. В настоящее время подход изменился, поскольку в проспективных исследованиях было установлено, что на фоне АРТ переносимость химиотерапии улучшается (Powles 2002, Sparano 2004, Bower 2008).

В последние годы непрерывно публикуются результаты небольших пилотных исследований, в которых ВИЧ-инфицированные пациенты получают модифицированную терапию СНОР. В некоторых исследованиях доxorубин применялся в форме липосомального препарата Целикс® (Levine 2004+2013), или применялась высокая доза циклофосфида (Costello 2004). Также продолжает пропагандироваться схема терапии CDE, которая включает в себя выполнение инфузий несколько раз в сутки и потенциально позволяет преодолеть резистентность клеток лимфомы к химиотерапии (Sparano 2004, Spina 2005). Это относится также к схеме терапии EPOCH (Little 2003, Barta 2012). Вероятность полной ремиссии на фоне данной терапии составляет от 50 до 75 %. Насчет вопроса о том, действительно ли этот новый метод лучше, чем СНОР (данный факт претендует на сенсацию), можно только выдвигать предположения. С нашей точки зрения подобное утверждение не оправдано без проведения дополнительных исследований.

У ВИЧ-инфицированных пациентов возможна даже трансплантация стволовых клеток, хотя еще недавно этот сценарий был практически невообразимым. Установлено, что миелоаблятивная химиотерапия в высоких дозах в комбинации с АРТ характеризуется хорошей переносимостью (см. ниже). В настоящее время у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой Беркитта успешно применяется протокол интенсивной терапии, изначально разработанный для ВИЧ-отрицательных пациентов (см. ниже). Таким образом, вопрос интенсивной химиотерапии у ВИЧ-инфицированных пациентов сегодня заключается уже не

в том, можно ли ее применять, а в том, какие категории пациентов действительно в ней нуждаются, и будет ли полезным повышение дозы.

## Какая схема АРТ должна назначаться и когда?

Влияние АРТ на прогноз ВИЧ-ассоциированной НХЛ было изначально признано неоднозначным или умеренно выраженным (Levine 2000). Тем не менее, в настоящее время многие исследования свидетельствуют о значительном улучшении прогноза на фоне АРТ (Antinori 2001, Besson 2001, Ratner 2001, Hoffmann 2003). Наряду с общим увеличением продолжительности жизни, наблюдается также частичное увеличение продолжительности жизни без признаков заболевания, это сопровождается повышением частоты ответа на лечение и даже улучшением переносимости химиотерапии. Известны даже случаи наступления полной ремиссии на фоне изолированной АРТ (Amengual 2008, Varaboutis 2009, Teng 2011). Таким образом, сомнений не осталось: каждый ВИЧ-инфицированный пациент с установленным диагнозом НХЛ нуждается в АРТ, даже при умеренно выраженном иммунодефиците.

Уже осуществляемая эффективная АРТ должна быть по возможности продолжена на фоне химиотерапии. При этом необходимо заменить AZT (миелотоксичность!) и D4T/DDI (полинейропатия, особенно в комбинации с винка-алкалоидами!), если они применялись ранее, на другие препараты.

У наивных пациентов АРТ можно начать во время первых 1-2 курсов СНОР. Многие врачи, учитывая факторы лекарственных взаимодействий и совокупной токсичности, ждут окончания химиотерапии (Little 2003). Тем не менее, несмотря на ограниченное количество данных о лекарственных взаимодействиях между АРТ и химиопрепаратами (обзор: Mounier 2008), по нашему мнению, постоянно увеличивающийся выбор препаратов для АРТ позволяет избежать неблагоприятных последствий. Во многих исследованиях одновременное применение химиотерапии и АРТ было признано возможным (Powles 2002, Weiss 2006, Simcock 2007, Bower 2008).

Назначения D4T/DDI и AZT необходимо избегать по соображениям токсичности (см. выше). При назначении абакавира следует заранее установить HLA-статус пациента, поскольку развитие реакции гиперчувствительности к абакавиру (недомогание! лихорадка!) непосредственно на фоне химиотерапии может создать проблемы дифференциальной диагностики. При приеме тенофовира необходим тщательный мониторинг состояния почек. О возможных взаимодействиях ИП и ННИОТ с циклофосфамидом и другими цитостатиками известно немного. Описаны случаи тяжелых нейротоксических реакций при применении винбластин в комбинации с усиленными ИП (Cheung 2010), уровень взаимодействия с доксорубицином, по-видимому, находится в пределах нормы (Toffoli 2004). Тем не менее, риск тяжелых токсических реакций на фоне приема усиленных ИП повышается, в связи с чем сегодня мы отдаем предпочтение переключению на ралтегравир-содержащую схему терапии (Leveque 2009, Cingolani 2011, Corona 2013, Ezzat 2013).

У наивных пациентов, не имеющих указаний на резистентность и поражение почек, мы отдаем предпочтение комбинации, включающей в себя тенофовир, FTC и ралтегравир. Эта схема характеризуется крайне хорошей переносимостью, небольшим количеством принимаемых таблеток и низким риском лекарственных взаимодействий. Также она обеспечивает эффективное и быстрое снижение вирусной нагрузки.

## Особые нозологические формы

**Лимфома Беркитта или беркиттоподобная лимфома:** Особенно высокая кинетика пролиферации и агрессивность лимфомы Беркитта являются проблемой даже для ВИЧ-отрицательных пациентов. Здесь недостаточно схемы СНОР (Trümper 2001). Остается неясным, можно ли этот опыт переносить на ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой

Беркитта, тем не менее, многие клиники пришли к необходимости проведения интенсивной терапии у данной категории пациентов. В большинстве случаев для лечения НХЛ Беркитта/В-ОЛЛ применяется модифицированный протокол (с коррекцией дозы) немецкой исследовательской группы по ОЛЛ (GMALL). Терапия начинается с предварительной фазы, включающей в себя циклофосфамид и дексаметазон, после чего следует 3-кратное введение препаратов блока А (МТХ, винкристин, ифосфамид, тенипозид, Ара-С, интратекальное введение МТХ, дексаметазон и Ара-С) и блока В (МТХ, винкристин, циклофосфамид, доксорубин). Предварительные данные свидетельствуют о повышении частоты ответа на лечение, по сравнению с СНОР (Hoffmann 2006), причем данный показатель был сравним с наблюдаемым у ВИЧ-отрицательных пациентов, несмотря на некоторое увеличение частоты микозов (Oriol 2008, Xicoy 2014). Разумеется, в протоколе В-ОЛЛ речь идет о крайне интенсивной химиотерапии, которая не может проводиться амбулаторно. Обязательно пребывание в стационаре в течение нескольких дней с последующим тщательным контролем состояния. Медицинские центры, не имеющие опыта работы с протоколом В-ОЛЛ, не должны применять его у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Наряду с протоколом В-ОЛЛ, сообщается и о других методах интенсивной терапии, которые, тем не менее, практически не применяются в Германии (Cortes 2002, Wang 2003, Ferreri 2013). Основной проблемой большинства исследований является отсутствие контрольной группы. Рандомизированные исследования не проводились. Тем не менее, есть указания на то, что пациенты, получающие традиционную терапию лимфомы Беркитта, имеют неблагоприятный прогноз даже на фоне АРТ (Lim 2005, Spina 2005). Таким образом, у всех пациентов с лимфомой Беркитта следует рассмотреть возможность применения интенсивной терапии, несмотря на то, что необходимость этого не подтверждена всеми рабочими группами (Stebbing 2005). Плохой иммунный статус или одновременное существование оппортунистической инфекции не должны быть препятствиями к началу терапии (Lehmann 2005). Интерес также представляет новый низкодозированный режим терапии EPOCH-R, который показал свою высокую эффективность на примере небольших серий клинических случаев (Dunleavy 2013).

**Плазмобластические лимфомы:** это относительно новая нозологическая форма для ВИЧ-инфицированных пациентов, вероятно, она должна рассматриваться как вариант диффузно-крупноклеточной НХЛ, тем не менее, она имеет совершенно особый иммунофенотип. В большинстве случаев он соответствует клетке, вышедшей из герминального центра: маркер В-клеточного антигена CD20 отрицательный, плазмочит-реактивные антитела к VS38с и CD138 – положительные (Brown 1998, Teruya-Feldstein 2004). Предпочтительной локализацией является полость рта (Gaidano 2002), однако возможны и проявления другой локализации (Chetty 2003). Существует тесная взаимосвязь с ВГЧ-8-инфекцией, а также ВЭБ-инфекцией (Castillo 2008, Riedel 2008). Плазмобластическая лимфома имеет крайне высокую скорость прогрессирования и высокую агрессивность. В сравнении с другими лимфомами, прогноз остается неблагоприятным (Castillo 2012, Schommers 2013). В ходе изучения 89 случаев НХЛ мы смогли установить, что наличие профиля экспрессии, характерного для постгерминальных клеток (который часто обнаруживается при плазмобластических лимфомах), независимым образом ассоциировано с неблагоприятным прогнозом (Hoffmann 2005). В настоящее время это подтверждено и на других группах (Dunleavy 2010). Интенсивная химиотерапия характеризуется отсутствием превосходства (Castillo 2012). Может быть целесообразным введение протеосомального ингибитора бортезомиба, зарегистрированного в качестве препарата для лечения плазмцитомы (Vibas 2010, Saga 2013).

**Первичная выпотная лимфома (ПВЛ):** Проблемой является относительно редкая нозологическая форма, называемая первичной выпотной лимфомой или лимфомой полостей организма (Carbone 1997+2000). Эту лимфому часто тяжело диагностировать даже

гистологическим методом. Видимая опухолевая масса при этом часто отсутствует, а злокачественные клетки обнаруживаются только в полостях организма, таких как плевральная, перикардиальная или перитонеальная. Гистологически они имеют сходство с иммунобластическими и анапластическими клетками (фенотип не-В-не-Т). Каждый случай обнаружения у ВИЧ-инфицированного пациента плеврального или перикардиального выпота со злокачественными клетками должен рассматриваться как подозрение на ПВЛ. О подозрении на ПВЛ необходимо обязательно сообщать врачу-патологу. Характерна тесная связь с инфекцией ВГЧ-8, который определяется в клетках лимфомы и способствует формированию относительно типичного профиля генной экспрессии (Simonelli 2005, Fan 2005). В последнее время сообщается о солитарном варианте, который ни морфологически, ни иммунофенотипически не отличим от классического типа ПВЛ (Chadburn 2004).

Ответ на терапию СНОР чаще всего плохой, прогноз – хуже, чем при центробластической НХЛ (Simonelli 2003). Существует экспериментальная терапия фоскавиром или цидофовиром. Описаны также примеры клинических случаев с полной ремиссией на фоне изолированной АРТ (Boulangier 2001, Hocqueloux 2001). Тем не менее, мы наблюдали двух пациентов с ПВЛ, которые, несмотря на АРТ и СНОР, скончались от прогрессирования заболевания уже через несколько месяцев. На фоне комбинированной химиотерапии с высокими дозами метотрексата у 3/7 пациентов достигается полная, очевидно стойкая ремиссия – положительные результаты применения данного метода следует учитывать при неблагоприятном прогнозе в иных случаях (Boulangier 2003). С другой стороны, получены сообщения о неэффективности подобной интенсивной терапии (Waddington 2004). Результаты опытов на животных позволяют полагать, что может быть целесообразным применение бортезомиба (см. выше) (Sarosiek 2010).

## **Лечение рецидивов, трансплантация стволовых клеток**

В настоящее время нельзя дать никаких общих рекомендаций относительно лечения рецидивов НХЛ. Общий прогноз при рецидивирующей НХЛ неблагоприятный. Рабочая группа из США сообщила о достаточно положительном опыте применения протокола ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, Ара-С и цисплатин), в то время как многократно используемая схема терапии DHAP представляется неэффективной (Vi 2001). Возможно также применение протокола GDP (гемцитабин, дексаметазон и цисплатин), который обеспечивает достижение полной ремиссии у определенной доли пациентов (Zhong 2003). Резервная монотерапия митогуазоном или липосомальным даунорубицином характеризуется хорошей переносимостью, но носит чисто паллиативный характер (Levine 1997, Tulpule 2001).

Всегда следует оценивать принципиальную возможность выполнения у пациента с рецидивом лимфомы аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК). Если принято решение о трансплантации, то химиотерапия может быть в значительной мере усилена за счет предварительного забора плюрипотентных стволовых клеток (аутологичных; они также могут быть чужеродными, аллогенными). После завершения миелоаблятивной химиотерапии пациентам выполняется реинфузия стволовых клеток. До настоящего времени в мире описано несколько сотен подобных случаев. Было установлено однозначно: вероятность восстановления иммунитета и долгосрочного успеха в лечении в данных случаях была такой же, как у ВИЧ-отрицательных пациентов (Simonelli 2010, Krishnan 2010, Re 2013). Опубликована даже информация о нескольких случаях трансплантации аллогенных стволовых клеток (Kang 2002, Bryant 2008, Gupta 2009, Ока 2010). Данная процедура потенциально может иметь и другой полезный эффект: опубликованы данные о ВИЧ-инфицированном пациенте, который после успешной трансплантации стволовых клеток (по поводу острого миелолейкоза) от ВИЧ-отрицательного гомозиготного носителя мутации дельта-32, сохраняет неопределяемую вирусную нагрузку на протяжении нескольких лет без АРТ (Hütter 2009, Allers 2011).

В Германии с 2004 года было выполнено более 20 подобных трансплантаций (Hoffmann 2006). Решающее значение в настоящее время имеет логистическая проблема, а именно условия хранения стволовых клеток, к которым предъявляются строгие требования. Хранение стволовых клеток, потенциально инфицированных ВИЧ, совместно с полученными от неинфицированных пациентов в стандартных холодильных камерах является недопустимым. Нужны дополнительные (более дорогие) холодильные камеры. Тем не менее, в Германии уже есть несколько медицинских центров, которые готовы выполнять процедуру трансплантации у ВИЧ-инфицированных пациентов, к примеру, клиника Кильского Университета (контактная информация: hoffmann@ich-hamburg.de).

#### Литература

- Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 32/ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011, 117:2791-9.
- 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.
- Barabouitis IG, Marinos L, Lekakis LJ, et al. Long-term complete regression of nodal marginal zone lymphoma transformed into diffuse large B-cell lymphoma with highly active antiretroviral therapy alone in HIV infection. *Am J Med Sci* 2009, 338:517-21.
- Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2011 Dec 16, Epub ahead of print.
- Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 2013, 122:3251-62.
- Besson C, Goubar A, 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-arabioside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J AIDS* 2001, 28:416-21.
- Bibas M, Grisetti S, Alba L, et al. Patient with HIV-associated plasmablastic lymphoma responding to bortezomib alone and in combination with dexamethasone, gemcitabine, oxaliplatin, cytarabine, and pegfilgrastim chemotherapy and lenalidomide alone. *JCO* 2010, 28:e704-8.
- Bibas M, Trotta MP, Cozzi-Lepri A, et al. Role of serum free light chains in predicting HIV-associated non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's lymphoma and its correlation with antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 2012, 87:749-53.
- 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.
- 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, Hussain SK, Magpantay L, et al. B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011, 20:1303-14.
- 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.



- Castillo JJ, Echenique IA. Rituximab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 15 prospective studies. *Am J Hematol* 2012, 87:330-38. Castillo JJ, Furman M, Beltran BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012, 118:5270-7.
- Castillo JJ, Furman M, Beltran BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: Poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*. 2012 Apr 17. doi: 10.1002/cncr.27551. [Epub ahead of print]
- 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.
- Chao C, Xu L, Abrams D, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2010, 24:1765-70.
- Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. *Histopathology* 2003, 42:605-9.
- Cheung MC, Hicks LK, Leitch HA. Excessive neurotoxicity with ABVD when combined with protease inhibitor- based antiretroviral therapy in the treatment of AIDS-related Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010, 10:E22-5.
- Cingolani A, Torti L, Pinnetti C, et al. Detrimental clinical interaction between ritonavir-boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV-infected patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS*. 2010 Sep 24;24(15):2408- 12.
- COHERE Study Group. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther* 2009, 14:1065-74.
- Corona G, Vaccher E, Spina M, Toffoli G. Potential hazard drug-drug interaction between boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2013, 27:1033-5.
- Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexam- ethasone 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.
- Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010 Feb 3. [Epub ahead of print]
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013, 369:1915-25.
- Ehren K, Hertenstein C, Kümmerle T, et al. Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn cohort. *Infection* 2014, 42:135-40.
- Epeldegui M, Breen EC, Hung YP, Boscardin WJ, Detels R, Martmez-Maza O. Elevated expression of activation induced cytidine deaminase in peripheral blood mononuclear cells precedes AIDS-NHL diagnosis. *AIDS* 2007, 21:2265-70.
- Ezzat HM, Cheung MC, Hicks LK, et al. Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2012, 53:2390-6.
- 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.
- Ferreri AJ, Bruno Ventre M, Donadoni G, et al. Safety and activity of a new intensive short-term chemoim- muno-therapy in HIV-positive patients with Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 159:252-5.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010, 103:416-22.
- Gaidano G, Cerri M, Capello D, et al. Molecular histogenesis of plasmablastic lymphoma of the oral cavity. *Br J Haematol* 2002.; 119: 622-628.
- Gérard L, Meignin V, Galicier L, et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. *AIDS* 2009, 23:2301-8.
- 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.
- Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus- positive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, 15:864-71.
- 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, Gérard L, Wyen C, Oksenhendler E. No evidence for an early excess incidence of progressive multifocal leukencephalopathy in HIV-infected patients treated with rituximab. *J AIDS* 2012, 60:e121-2.
- 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, Palmer JM, Zaia JA, Tsai NC, Alvarnas J, Forman SJ. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, 16:1302-8.
- 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 highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS-related Burkitt's lymphoma. *HIV Med* 2005, 6:51-3.
- Leruez-Ville M, Seng R, Morand P, et al. Blood Epstein-Barr virus DNA load and risk of progression to AIDS-related systemic B lymphoma. *HIV Med*. 2012, 13:479-87. Mar 14.
- Levêque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine. *Pharm World Sci* 2009, 31:619-21.
- Levine AM, Noy A, Lee JY, Tam W, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. *J Clin Oncol* 2013, 31:58-64.
- 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, Tessman D, et al. Mitoguazone 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.
- Lim ST, Karim R, Nathwani BN, AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the prehighly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005, 23:4430-8.
- 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.
- 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.
- Morlat P, Roussillon C, Hénard S, et al. Evolution of the Causes of Death among HIV+ Patients between 2000 and 2010: Results of the French National Survey "ANRS EN20 Mortalité 2010". Abstract 1130, 19th CROI 2012, Seattle. 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]
- Mwanda WO, Orem J, Fu P, et al. Dose-modified oral chemotherapy in the treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in East Africa. *J Clin Oncol* 2009, 27:3480-8.
- Oka Y, Tashiro H, Mizutani-Noguchi M, et al. Successful unrelated bone marrow transplantation for a human immunodeficiency virus type-1-seropositive acute myelogenous leukemia patient following HAART. *Int J Hematol* 2010, 91:140-5.
- 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.
- Purdue MP, Lan Q, Martinez-Maza O, et al. A prospective study of serum soluble CD30 concentration and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009, 114:2730-2.
- 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, Skert C, et al. Stem cell mobilization in HIV seropositive patients with lymphoma. *Haematologica* 2013, 98:1762-8.
- Regidor DL, Detels R, Breen EC, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on biomarkers of B-lymphocyte activation and inflammation. *AIDS* 2011, 25:303-14.

- 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.
- Saba NS, Dang D, Saba J, et al. Bortezomib in plasmablastic lymphoma: a case report and review of the literature. *Onkologie* 2013, 36:287-91.
- Sarosiek KA, Cavallin LE, Bhatt S, et al. Efficacy of bortezomib in a direct xenograft model of primary effusion lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107:13069-74.
- Schommers P, Wyen C, Hentrich M, et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. *AIDS* 2013, 27:842-5.
- 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.
- Simonelli C, Zanussi S, Pratesi C, et al. Immune recovery after autologous stem cell transplantation is not different for HIV-infected versus HIV-uninfected patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Infect Dis* 2010, 50:1672-9.
- 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, Chimienti E, Martellotta F, et al. Phase 2 study of intrathecal, long-acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2010 Jan 27. [Epub ahead of print]
- 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 highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2005, 23:8132-3.
- 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. Teng YK, Schippers EF, Wijermans PW. Regression of HIV-associated grade IV T cell lymphoma with combined antiretroviral therapy only. *Int J Hematol* 2011, 93:811-4.
- 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 highly active antiretroviral therapy (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.
- 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.
- Wyen C, Jensen B, Hentrich M. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. *AIDS* 2012, 26:457-64.
- Xicoy B, Ribera JM, Möller M, et al. Dose-intensive chemotherapy including rituximab is highly effective but toxic in HIV-infected patients with Burkitt's lymphoma/leukemia: Parallel study of 81 patients. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jan 8. [Epub ahead of print]
- Zhong DT, Shi CM, Chen Q, Huang JZ, Liang JG. Study on effectiveness of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for relapsed or refractory AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2012, 91:1757-63 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, Heiden MA, et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J Infect Dis* 2009, 200:79-87.

## Первичная лимфома ЦНС

Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС) – это позднее осложнение ВИЧ-инфекции. В прежние времена его частота среди больных СПИДом достигала 10 %. В сравнении с системными лимфомами, частота ПЛЦНС в последние годы снизилась в значительно большей степени (Polesel 2008). ПЛЦНС почти в 100 % случаев ассоциирована с ВЭБ-инфекцией (Camilleri-Broet 1997) и гистологически чаще всего представляет собой диффузно-крупноклеточную неходжкинскую лимфому. Количество клеток CD4 на момент установления диагноза практически всегда ниже 50/мкл. В прежние времена ПЛЦНС имела наихудший прогноз среди всех СПИД-индикаторных заболеваний: медиана продолжительности жизни составляла менее 3 месяцев (Fine 1993). Эта безрадостная картина, часто обусловленная отсутствием лечения, сегодня преобразилась: на фоне АРТ продолжительность жизни пациентов увеличилась до нескольких лет, стало возможным даже полное излечение (Hoffmann 2001).

### Клиника

В зависимости от локализации и размеров лимфомы, наблюдаются различные неврологические нарушения. Первыми проявлениями могут быть припадки по типу эпилептических. Также часто наблюдаются изменения личности, нарушения внимания, головные боли, очаговая неврологическая симптоматика (к примеру, парезы). Лихорадка, напротив, чаще всего отсутствует. Поскольку пациенты почти всегда имеют выраженную иммуносупрессию, органическая симптоматика иногда может маскировать реальную проблему.

### Диагностика

Следует немедленно выполнить КТ или МРТ (лучше) головного мозга. В большинстве случаев обнаруживаются единичные очаги накопления контрастного вещества (часто небольшого размера), слабовыраженный или умеренно выраженный отек. Важнейшим дифференциальным диагнозом является токсоплазмоз головного мозга. Обнаружение солитарного очага с небольшим отеком говорит в пользу диагноза ПЛЦНС. Тем не менее, часто наблюдается наличие 2-4 очагов поражения относительно большого размера (более 2 см в диаметре). Более 4 очагов при ПЛЦНС встречается редко.

Наряду с выполнением серологического обследования на токсоплазмоз, отрицательный результат которого позволит с большой долей вероятности исключить данное заболевание, необходимо выполнение анализа на содержание клеток CD4. Чем лучше иммунный статус, тем маловероятнее диагноз ПЛЦНС. В наблюдаемой нами когорте менее 20 % пациентов на момент установления диагноза имели уровень CD4 более 50 клеток/мкл. Тем не менее, при уровне CD4 более 100 клеток/мкл диагноз токсоплазмоза головного мозга также является крайне маловероятным.

Должна быть выполнена диагностическая программа-минимум (КТ органов шеи, грудной клетки и брюшной полости), которая, наряду с физикальным обследованием, позволит понять, идет ли речь о вторичном поражении ЦНС системной лимфомой. С целью исключения поражений глаз (до 20 %) она всегда должна включать в себя фундоскопию.

Кроме токсоплазмоза головного мозга, при дифференциальной диагностике необходимо принимать во внимание такие заболевания, как абсцесс, глиобластома и метастазы солидных опухолей в головной мозг. При отсутствии внутричерепной гипертензии целесообразно выполнить люмбальную пункцию для обнаружения злокачественных клеток в ликворе. Кроме того, положительный результат ПЦР ликвора на ВЭБ позволяет подтвердить подозрение на ПЛЦНС. Тем не менее, ВЭБ часто обнаруживается в ликворе и без ПЛЦНС, поэтому подобный результат не может рассматриваться как однозначный (Corcoran 2008). В

таком случае также следует думать о лимфоматоидном гранулематозе головного мозга, который характеризуется разнообразными морфологическими проявлениями на МРТ (Wuен 2006, Patsalides 2006).

В большинстве случаев оправдано назначение пробной терапии токсоплазмоза, по возможности без стероидов. Ее неэффективность говорит в пользу ПЛЦНС. В подобных случаях не следует пренебрегать таким методом верификации диагноза, как стереотаксическая биопсия головного мозга. Тем не менее, данная процедура не имеет смысла при предшествующей стероидной терапии: даже небольшие дозы стероидов делают невозможным установление гистопатологического диагноза.

## Лечение

В течение многих лет единственным методом лечения была лучевая терапия с воздействием на череп. У ВИЧ-отрицательных пациентов лучевая терапия в сочетании со стероидной терапией обычно приводит к ремиссии через 12-18 месяцев. У ВИЧ-инфицированных пациентов изолированная лучевая терапия позволяет продлить жизнь только на 0,9-3,0 месяца (Fine 1993). Продолжительность жизни более одного года ранее была редкостью. У ВИЧ-отрицательных пациентов с ПЛЦНС в последние годы прогноз заболевания улучшился за счет химиотерапии на основе метотрексата (MTX) (Carraba 2010). Также возрастает частота применения ритуксимаба (Korfel 2013). Однако остается неясным, можно ли переносить эти данные на ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, сегодня частота ВИЧ-ассоциированной ПЛЦНС снизилась в такой степени, что ожидать проведения проспективных исследований больше не приходится. Таким образом, четкие терапевтические рекомендации дать нельзя. Что касается ВИЧ-инфицированных пациентов, некоторые врачи все еще отдают предпочтение изолированной лучевой терапии (фракционирование, общая доза 40 Гр). Тем не менее, по нашему опыту оправдана попытка лечения путем внутривенного введения MTX ( $3 \text{ г/м}^2$  в течение 14 дней в комбинации с резервным препаратом лейковорином), чтобы избежать возможных неврологических осложнений лучевой терапии. Результаты небольшого исследования, проведенного на ВИЧ-инфицированных пациентах, свидетельствуют о практической осуществимости данного метода (Jacomet 1997).

Тем не менее, в конечном итоге решающую роль, независимо от типа специфической терапии, играет максимально достигнутый уровень восстановления иммунитета. На фоне АРТ стало реальностью достижение стойкой ремиссии и увеличение продолжительности жизни на несколько лет. Так было описано несколько случаев полной ремиссии даже на фоне изолированной АРТ (McGowan 1998, Aboufila 2007, Travi 2012). В наблюдаемой нами когорте из 29 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом ПЛЦНС все 4 пациента, у которых наблюдался подъем уровня CD4, прожили более 18 месяцев, у 3 из 4 пациентов была достигнута полная ремиссия. Один из этих пациентов прожил 6 лет без рецидивов заболевания и жив на настоящий момент (Hoffmann 2001). В ходе многовариантного анализа было установлено, что к факторам, ассоциированным с увеличением продолжительности жизни, относится, помимо лучевой терапии, применение трехкомпонентной комбинации антиретровирусных препаратов. Тем не менее, два пациента приблизительно через 3 года скончались от прогрессирующего неврологического синдрома, вероятно, развившегося как осложнение лучевой терапии. В связи с этим ввиду улучшения прогноза данного заболевания, мы считаем необходимым уделять лучевой токсичности больше внимания, чем раньше. В дополнительных исследованиях, проведенных во Франции, США и Австралии, было описано увеличение продолжительности жизни на несколько лет на фоне АРТ (Rigolet 2001, Skiest 2003, Newell 2004). Таким образом, все пациенты с ПЛЦНС должны обязательно получать АРТ, чтобы достичь максимально возможного восстановления иммунной системы. В отношении потенциального иммунного восстановления следует также рассмотреть возможность дополнительного назначения иммуномодулирующих или

противовирусных препаратов. Уже получены в некоторой мере положительные данные по ганцикловиру, фоскавиру, интерлейкину-2 (Raez 1999, Aboulafia 2002, Marretta 2011) и гидроксимочевине (Slobod 2000). Тем не менее, при их применении следует соблюдать осторожность. «Между строками» этих публикаций можно обнаружить описание лишь отдельных случаев (не более двух-четырех), достойных внимания, причем практически во всех из них была задействована АРТ. При наличии признаков внутричерепной гипертензии показано быстрое введение стероидов (к примеру, Фортекортин® в дозе 3 x 8 мг/сутки, после ликвидации отека быстро снижают дозу), даже если это затрудняет диагностику. При последующих рецидивах следует подумать о назначении ритуксимаба (описаны случаи клинического применения) (Ferro 2012).

#### Литература

- 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.
- 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.
- 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.
- Carrabba MG, Reni M, Foppoli M, et al. Treatment approaches for primary CNS lymphomas. *Expert Opin Pharmacother* 2010, 11:1263-76.
- 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.
- Ferro H, Parino E. Salvage therapy for refractory AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Case Rep Oncol Med* 2012, 343491.
- 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.
- Jacomet 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.
- Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol* 2013, 9:317-27. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000, 27:442-53.
- Marretta L, Stocker H, Drauz D, et al. Treatment of HIV-related primary central nervous system lymphoma with AZT high dose, HAART, interleukin-2 and foscarnet in three patients. *Eur J Med Res* 2011, 16:197-205. 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 patients 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.
- Travi G, Ferreri AJ, Cinque P et al. Long-Term Remission of HIV-Associated Primary CNS Lymphoma Achieved With Highly Active Antiretroviral Therapy Alone. *J Clin Oncol* 2012, 30:e119-21.
- 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 (БХ)

Частота БХ у ВИЧ-инфицированных пациентов в 5-15 раз выше, чем у здоровых людей. Для определенных подтипов, таких как вариант с подавлением лимфоидной ткани и смешанноклеточный вариант, относительный риск предположительно еще выше (Frisch

2001). Несмотря на подобные обстоятельства и нарастающее количество знаний об однозначной связи с иммунодефицитом как минимум этих подтипов заболевания, ВИЧ-БХ не относят к СПИД-индикаторным заболеваниям.

На фоне АРТ частота БХ, по-видимому, не снижается, а может даже возрастать (Clifford 2005, Biggar 2006, Engels 2008, Bohlius 2011). По результатам промежуточного анализа немецкой когорты пациентов с лимфомами (Wyen 2008) 85 % пациентов с БХ ранее получали АРТ (при НХЛ данный показатель составляет только 45 %), а 54 % пациентов на момент установления диагноза БХ имели неопределяемую вирусную нагрузку (при НХЛ только 21 %). О причинах столь значительных различий можно только выдвигать предположения. Тем не менее, поскольку лимфома Ходжкина состоит преимущественно из реактивных клеток воспаления (среди них много Т-лимфоцитов, а доля злокачественных клеток составляет лишь около 1 %), кажется логичным, что иммунное восстановление, индуцированное АРТ, приводит к формированию микроокружения клеток, способствующего развитию болезни Ходжкина (Gloghini 2007). Интересен тот факт, что перед манифестацией БХ наблюдается снижение уровня клеток CD4 в крови (Bohlius 2011).

При установлении диагноза ВИЧ-БХ на прогрессирующей стадии типичным является экстранодальное поражение с тенденцией к формированию прогностически неблагоприятных клеточных подтипов (к примеру, смешанноклеточный вариант) (Tirelli 1995, Thompson 2004). Поражение средостения наблюдается реже, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов. Дополнительным отличием от БХ у ВИЧ-отрицательных пациентов является преобладание картины с большим количеством клеток Рид-Штернберга, а также наличие четкой связи с ВЭБ-инфекцией, которая обнаруживается в 80-100 % случаев и является основным этиологическим фактором ВИЧ-БХ.

По сравнению с БХ у ВИЧ-отрицательных лиц, которая относится к наиболее эффективно поддающимся лечению онкологическим заболеваниям, прогноз ВИЧ-БХ в прежние времена был неблагоприятным, медиана продолжительности жизни составляла 15-20 месяцев (Tirelli 1995, Levine 2000). Ответ на химиотерапия также был умеренным. Вероятность полной ремиссии составляла 40-80 %, часто встречались гематологические и инфекционные осложнения. На фоне АРТ прогноз улучшился, как и в случае с НХЛ. В одной из когорт, насчитывающей 56 пациентов, медиана продолжительности жизни составила 40 месяцев. Тем не менее, даже у пациентов, получавших эффективную АРТ, данная медиана достигалась не всегда. Двухгодичная выживаемость составила 84 % (Hoffmann 2004). Другие исследователи пришли к аналогичным результатам (Ribera 2002, Gérard 2003, Berenguer 2008). По современным данным, отличия от ВИЧ-отрицательных лиц в этом отношении, по-видимому, отсутствуют (Montoto 2013).

## Клиника

В большинстве случаев присутствует В-симптоматика. Практически всегда регистрируется экстранодальное поражение и прогрессирующая стадия. Лимфоузлы плотные, неподвижные или малоподвижные, безболезненные. Не всегда можно отдифференцировать это состояние от ВИЧ-лимфаденопатии или туберкулеза лимфатических узлов.

## Диагностика

Определение стадии заболевания обязательно, как и при НХЛ (см. соответствующий раздел). Удаление лимфатического узла для биопсии при этом еще важнее, чем при НХЛ, поскольку простая пункция редко позволяет диагностировать заболевание. Лучше сразу поставить правильный диагноз, чем малодушно отправлять пациента на повторные пункции и терять время! Выполнение эксцизионной биопсии лимфоузла возможно в амбулаторных условиях. Как и в случае НХЛ, биологический материал должен быть по возможности отправлен

эксперту в области патологии. До назначения блеомицина в рамках первой линии химиотерапии всегда проводится оценка функции легких.

## Лечение

Как и в случае с БХ у ВИЧ-отрицательных лиц, лечение проводится после определения стадии по Анн Арбор с учетом возможных факторов риска, таких как экстранодальное поражение, поражение более трех лимфатических областей или крупная опухоль средостения. Терапия всегда должна быть направлена на полное излечение, полная ремиссия вполне достижима (Berenguer 2008). Следует различать ограниченную (I-II без факторов риска), промежуточную (I-II с факторами риска) и прогрессирующую (III-IV) стадии. В ограниченной и промежуточной стадии рекомендуется применять схему ABVD (4 двойных курса) с последующей лучевой терапией (см. Таблицу 4). При этом наблюдается отличный ответ на лечение: в масштабном проспективном исследовании, проведенном в Германии, частота полной ремиссии составила около 96-100 % (Hentrich 2012). Возможно введение препаратов в амбулаторных условиях.

В последние годы немецкая исследовательская группа по болезни Ходжкина подняла вопрос о применении у ВИЧ-отрицательных пациентов с прогрессирующей стадией заболевания схемы BEACOPP ввиду подтверждения более высокой эффективности данной схемы терапии в отношении частоты ответа на лечение и долгосрочной выживаемости. Тем не менее, терапия BEACOPP более токсична, и остается неясным, можно ли переносить полученные положительные результаты на пациентов с ВИЧ-БХ. В немецком проспективном исследовании по БХ, несмотря на в целом достаточную частоту ответа на лечение, было зарегистрировано несколько летальных исходов, связанных с лечением (Hentrich 2012). При этом важен мониторинг состояния пациента и опыт врача в применении схемы терапии BEACOPP. К сожалению, ВИЧ-инфицированные пациенты продолжают включаться в новые клинические исследования по лечению, что на сегодняшний день считается необоснованным (Hentrich 2012, Kaplan 2012, Montoto 2013).

Таблица 4: Схема терапии ABVD (4 двойных курса, повторно – на 29 сутки)\*

Адриамицин (= доксорубин)	Доксо-Целл®, Адриабластин®	25 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1 + 15
Блеомицин	Блеомицин Гексал®, Блео-Целл®	10 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1 + 15
Винбластин	Велбе®, Винбластин Гексал®	6 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1 + 15
Дакарбазин (DTIC)	Детимедак®	375 мг/м <sup>2</sup> в/в день 1 + 15

\* В связи с тем, что дакарбазин вызывает выраженную рвоту, он должен назначаться в комбинации с противорвотными препаратами, такими как блокаторы рецепторов 5HT<sub>3</sub> гранисетрон (Кеватрил®) или ондансетрон (Зофран®).

Стэнфордский V-протокол, по которому также получены многообещающие данные (Spina 2002), в Германии практически не применяется. Выбор препаратов для АРТ при этом такой же, как при НХЛ. От применения комбинации усиленного ИП с винбластином следует отказаться на основании ее токсичности, поэтому в определенных случаях рекомендуется коррекция АРТ (Leveque 2009, Cheung 2010, Ezzat 2012, Corona 2013). Также пациенты с лимфомой Ходжкина должны быть включены в немецкую когорту пациентов с лимфомами (контактная информация: hoffmann@ich-hamburg.de).

### Литература

- 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.
- Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood* 2011 117:6100-8.



- Cheung MC, Hicks LK, Leitch HA. Excessive neurotoxicity with ABVD when combined with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in the treatment of AIDS-related Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010, 10:E22-5.
- 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.
- Corona G, Vaccher E, Spina M, Toffoli G. Potential hazard drug-drug interaction between boosted protease inhibitors and vinblastine in HIV patients with Hodgkin's lymphoma. *AIDS* 2013, 27:1033-5.
- 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.
- Ezzat HM, Cheung MC, Hicks LK, et al. Incidence, predictors and significance of severe toxicity in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2012, 53:2390-6.
- 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.
- Ghognini 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.
- Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2012, 30:4117-23.
- 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.
- Kaplan LD. Management of HIV-associated Hodgkin Lymphoma: How Far We Have Come. *JCO* 2012, 30:40568.
- Levêque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine. *Pharm World Sci* 2009, 31:619-21.
- 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 ACTG 149. *JAIDS* 2000, 24:444-50.
- Montoto S, Shaw K, Okosun J, Gandhi S, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2012, 30:4111-6.
- 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 clinico-pathologic 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.

## Мультицентрическая болезнь Кастлемана (МБК)

Мультицентрическая болезнь Кастлемана (МБК) – это редкое, но максимально проблематичное заболевание не только из-за относительно неблагоприятного прогноза (при ВИЧ-инфекции), но и из-за того, что клиницисты и патологи часто о нем не знают. В большинстве случаев эти тяжелобольные пациенты проходят через сложные, нередко длительные диагностические пути.

В отличие от доброкачественной локализованной гиперплазии лимфатической ткани, которая была впервые описана в 1956 году американским патологом Бенджамином Кастлеманом, ВИЧ-ассоциированная МБК представляет собой лимфопролиферативное заболевание злокачественного характера, которое, однако, не относится к СПИД-индикаторным лимфомам. Таким образом, его следует отличать от классической, относительно доброкачественной, уницентрической болезни Кастлемана, которая развивается у ВИЧ-отрицательных пациентов (Talat 2011). В отличие от типичной формы заболевания, ВИЧ-ассоциированная МБК непосредственно угрожает жизни. В эру «до ВААРТ» медиана продолжительности жизни при ВИЧ-МБК составляла лишь 14 месяцев (Oksenhendler 1996), в начале «эры ВААРТ» смертность достигала 29 % (Mylona 2008). Тем не менее, в последние годы прогноз заболевания значительно улучшился в связи с появлением новых методов лечения, в частности с внедрением в практику ритуксимаба (Bower 2011, Hoffmann 2011, Gérard 2012).

Патогенез МБК изучен лишь частично. Решающую роль играет активная коинфекция вирусом герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8), поэтому неудивительно, что около половины пациентов также страдают саркомой Капоши, которая часто развивается одновременно с поражением лимфатических узлов (Naresh 2008). Вирусная нагрузка ВГЧ-8 при МБК еще выше, чем при СК (Sayer 2011). Установлено, что ВГЧ-8 способен индуцировать синтез вирусных интерлейкинов, крайне похожих на человеческий интерлейкин-6, поэтому индуцирует аналогичные эффекты. Повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 находится в тесной связи с вирусной нагрузкой ВГЧ-8 (Oksenhendler 2000).

Вирусный ИЛ-6 отличается от человеческого ИЛ-6 только тем, что он должен связаться лишь с одной из двух субъединиц рецептора к ИЛ-6, чтобы оказать необходимый эффект (Moore 1996, Li 2001, Suthaus 2010). В связи с этим он характеризуется значительным расширением спектра клеток-мишеней и, вероятно, может вызывать типичный для ВИЧ-МБК «цитокиновый шторм» с впечатляющей клинической картиной. Тем не менее, цитокиновый профиль может быть различным: в одних случаях он характеризуется более высоким содержанием вирусного компонента, в других случаях – более высоким содержанием человеческого ИЛ-6 (Polizzotto 2013).

Инфицируются преимущественно плазмобласты, расположенные в мантийной зоне лимфоидного фолликула. После этого ВГЧ-8 презентуется фолликулярными ДК (El-Daly 2010). Интерес представляют случаи МБК без видимого участия ВГЧ-8 (и без ВИЧ) (Seo 2009), а также случаи ИЛ-6-ассоциированного воспалительного синдрома, при котором патологические признаки МБК отсутствуют (Uldrick 2010). Эти случаи свидетельствуют о том, что точная причина манифестации заболевания все еще не установлена.

Также остается неясным, почему, в конечном итоге, МБК манифестирует лишь у крайне небольшого количества пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГЧ-8. Это нельзя объяснить только иммунодефицитом. По-видимому, степень выраженности истощения клеток CD4 играет лишь второстепенную роль; ВИЧ-МБК может развиваться и при нормальном иммунном статусе с низкой вирусной нагрузкой (Powles 2009). В одной из когорт, насчитывающей 52 пациента, большинство пациентов на момент установления диагноза ВИЧ-МБК получали АРТ и имели неопределяемую вирусную нагрузку (Hoffmann 2011). Также при МБК отсутствуют неблагоприятные изменения ВГЧ-8-специфического CD8-опосредованного иммунного ответа, в отличие от саркомы Капоши (Guihot 2008). Кроме того, имеются данные о возрастании частоты ВИЧ-МБК в последние годы (Powles 2009).

Часто наблюдается «перерождение» данного заболевания в злокачественную лимфому. У 14 из 60 пациентов с ВИЧ-МБК после 20 месяцев наблюдения (медиана) наблюдалась трансформация в злокачественную лимфому (Oksenhendler 2002). По-видимому, риск данного события на фоне ритуксимаб-содержащей терапии значительно снижается (Hoffmann 2011, Michot 2011). В типичных случаях ВГЧ-8-ассоциированными являются редкие подтипы лимфом, к примеру, плазмобластическая лимфома или так называемая первичная выпотная лимфома.

## Клиника

На передний план часто выходит выраженное увеличение лимфатических узлов, которые при пальпации могут быть как мягкими (как при ТВС), так и крайне плотными (как при лимфоме). Это практически всегда сопровождается выраженной В-симптоматикой с лихорадкой, ночной потливостью и потерей массы тела. Почти все пациенты предъявляют жалобы на слабость и выраженное недомогание. Всегда наблюдается значительное увеличение селезенки. Также в большом количестве случаев выявляются гепатомегалия (70 %), респираторные симптомы (65 %), отечность и гипоальбуминемия (55 %).

Степень выраженности симптомов является вариабельной и иногда характеризуется удивительными колебаниями. В типичных случаях заболевание развивается скачкообразно, при этом в течение нескольких дней или недель у пациента наблюдается высокая

температура тела и тяжелое недомогание. Это сменяется длительным периодом (несколько месяцев), во время которого состояние пациентов является относительно удовлетворительным. При этом даже без лечебных мероприятий может наблюдаться временное уменьшение размеров лимфатических узлов. С увеличением продолжительности заболевания частота скачков симптоматики возрастает.

## Диагностика

Диагноз ставится на основании гистологического анализа удаленного лимфатического узла, который врач-патолог должен прицельно изучить на предмет наличия признаков ВИЧ-ассоциированной мультицентрической болезни Каствлемана. Герминальные центры имеют строение по типу «луковицы» и пронизаны кровеносными сосудами. Различают гиалино-васкулярный и плазмоклеточный типы болезни Каствлемана. Клиницист должен четко сообщить патологу о наличии клинического подозрения на МБК, поскольку в лимфоузлах часто одновременно обнаруживаются изменения, характерные для СК (Naresh 2008). В некоторых случаях это может привести к ошибочной диагностике.

На УЗИ практически всегда обнаруживается гепатоспленомегалия. В лабораторных анализах наблюдается повышение уровня СРБ, гипергаммаглобулинемия, а также гипоальбуминемия. Часто присутствует выраженная анемия, в том числе в рамках панцитопении или гемофагоцитарного синдрома (Stebbing 2009). При скачкообразном течении заболевания с В-симптоматикой, спленомегалией, высоким уровнем СРБ и периодическим увеличением лимфатических узлов ни в коем случае нельзя довольствоваться патологическим диагнозом ВИЧ-ассоциированной лимфаденопатии. Пациент, имеющий только ВИЧ-инфекцию, никогда не будет выглядеть так плохо, как больной МБК!

По нашему опыту в качестве диагностического показателя для оценки течения заболевания лучше всего использовать острофазовый белок СРБ, который позволяет осуществлять мониторинг как клинического состояния, так и успешности лечения. Во время «скачков» симптоматики, как правило, регистрируются значения выше 100 мг/л, между «скачками» они снижаются, а часто даже нормализуются. Иногда повышение уровня СРБ предшествует появлению клинических жалоб. В связи с этим при каждом заборе крови от пациента с МБК необходимо выполнять анализ на СРБ. Еще одним показателем течения заболевания является вирусная нагрузка ВГЧ-8 (Marcelin 2007, Stebbing 2011, Sayer 2011), тем не менее, во многих лабораториях данный анализ не выполняется с достаточной надежностью.

## Лечение

Лечение ВИЧ-МБК должно быть непрерывным, поскольку течение заболевания может быть фульминантным. До настоящего времени рандомизированные исследования и единые терапевтические рекомендации отсутствуют. Тем не менее, на основании нашего собственного опыта и новых данных мы считаем средством выбора препарат моноклональных антител ритуксимаб (см. ниже). Несколько экспертов склоняются к необходимости комбинированной химиотерапии, содержащей ритуксимаб, при агрессивном течении заболевания (Bower 2010). Также по возможности должна проводиться АРТ, которая, к сожалению, не всегда эффективна (Dupin 1997, Lanzafame 2000, Aaron 2002, de Jong 2003, Sprinz 2004). Были даже описаны случаи, когда на фоне АРТ наблюдалась манифестация или ухудшение течения заболевания, что стало поводом предполагать усиление воспалительного компонента МБК при восстановлении иммунитета (Zietz 1999).

**Ритуксимаб:** уже несколько лет назад по этому препарату на основе антител к CD20-экспрессирующим клеткам, применяемому при В-клеточных лимфомах (см. выше), были получены положительные результаты применения при МБК (Corbellino 2001, Marcelin

2003, Casquero 2006). Вероятно, ритуксимаб вызывает элиминацию значительной доли В-клеток, инфицированных ВГЧ-8, преимущественно в мантийной зоне лимфоузлов.

Впечатляющие результаты были получены как минимум в двух исследованиях. Во французском исследовании полная ремиссия после 4 курсов терапии ритуксимабом в течение одного года была достигнута у 16/24 пациентов (Gérard 2006). Общая одногодичная выживаемость составила 92 %, без проявлений заболевания – 74 %. В одном из исследований, проведенных в Англии, клиническая ремиссия была достигнута у 20/21 пациентов, рентгенологический ответ – у 14/21 пациентов (Bower 2007). В данном исследовании общая двухгодичная выживаемость составила 95 %, без проявлений заболевания – 79 %. На фоне терапии ритуксимабом наблюдалось снижение уровня СРБ, иммуноглобулинов и вирусной нагрузки ВГЧ-8. Это также касается определенных цитокинов, таких как ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10 (Bower 2009). В одной из наших ретроспективных когорт на фоне применения ритуксимаба было зарегистрировано значительное увеличение продолжительности жизни, по сравнению с традиционной терапией (Hoffmann 2011). Кроме того, на фоне терапии ритуксимабом при МБК значительно реже наблюдалось развитие лимфом (Bower 2011, Gérard 2012).

Ритуксимаб вводится в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель. Следует обратить внимание на необходимость достаточной регидратации. Также следует заранее связаться со страховой компанией, поскольку ритуксимаб является дорогим препаратом и не зарегистрирован в качестве средства лечения МБК. Ритуксимаб хорошо переносится, до настоящего времени случаев развития синдрома лизиса опухоли не наблюдалось. Основным осложнением представляется реактивация саркомы Капоши, частота которой достигает одной трети от всех случаев (Bower 2007). Также следует обратить внимание на инфекционные осложнения у иммунокомпрометированных пациентов. При рецидивах заболевания возможно повторное применение препарата. Так у трех пациентов повторная монотерапия ритуксимабом при повторном появлении симптомов через 19-28 месяцев после лечения МБК позволила повторно достичь клинической ремиссии продолжительностью несколько месяцев (Powles 2007).

Тем не менее, у некоторых пациентов ритуксимаб неэффективен (Neuville 2005, Buchler 2008), поэтому далее будут кратко обсуждаться другие методы лечения, о применении которых как минимум в нескольких клинических случаях уже были получены сообщения.

**Валганцикловир:** В двойном слепом рандомизированном исследовании на фоне применения данного препарата наблюдалось значительное снижение интенсивности репликации ВГЧ-8, в связи с чем было предложено применять его в рамках лечения МБК (Casper 2008). Недавно были опубликованы данные о первой серии клинических случаев лечения ВИЧ-МБК: у 14 пациентов, дополнительно получавших AZT-содержащую АРТ, было достигнуто 12 случаев «клинического улучшения», которое сопровождалось снижением уровня СРБ, ИЛ-6 и вирусной нагрузки ВГЧ-8 (Uldrick 2011). Тем не менее, наши собственные наблюдения, собранные к настоящему моменту, смогли подтвердить это лишь частично (Hoffmann 2011). Таким образом, валганцикловир потенциально может играть роль в поддерживающей терапии (Bower 2010). В отличие от валганцикловира, фоскарнет и цидофовир, по-видимому, не оказывают положительного эффекта (Coty 2003, Senanayake 2003, Berezne 2004).

**Химиотерапия:** Получены сообщения о хорошей переносимости отдельных препаратов, таких как винкристин (2 мг в/в болюсно с 14-дневными интервалами), винбластин или этопозид для перорального приема (50 мг/сутки). Наш опыт подтверждает их эффективность (Scott 2001, Kotb 2006). Также может быть эффективна химиотерапия СНОР, однако она, по-видимому, не приводит к значительному увеличению продолжительности жизни.

**Спленэктомия:** может быть целесообразна в тяжелых случаях, поскольку предусматривает подавление продукции ИЛ-6 и удаление крупного резервуара ВГЧ-8. У 40 пациентов спленэктомия обеспечивала увеличение медианы продолжительности жизни с 12 до

28 месяцев (Oksenhendler 2002). Согласно данным американской рабочей группы, уменьшение выраженности симптоматики после спленэктомии наблюдалось у 10/10 пациентов (Coty 2003).

**Блокаторы рецепторов к ИЛ-6:** В Японии были получены данные об успешном применении антител к рецепторам ИЛ-6 (таких как тоцилизумаб) у большого количества ВИЧ-отрицательных пациентов (Nishimoto 2005, Matsuyama 2007). В 2009 году тоцилизумаб был зарегистрирован под торговым названием РоАктемра® в качестве препарата для лечения ревматоидного артрита. При его применении у двух пациентов с ВИЧ-МБК наблюдалось быстрое, но краткосрочное клиническое улучшение (Nagaо 2014). По силтуксимабу, новому препарату антител к ИЛ-6, уже проведено рандомизированное исследование, в котором приняли участие 53 ВИЧ-отрицательных пациента, частота стойкой ремиссии при этом составила 34 % (van Rhee 2014).

**Талидомид:** должен подавлять дисрегуляцию цитокинов и компоненты воспалительного процесса. Описаны также случаи (Lee 2003, Jung 2004) комбинации с ритуксимабом (Stary 2008). Тем не менее, у двух пациентов хороших результатов получено не было, иногда терапия приводила к тяжелым осложнениям, в том числе легочной эмболии.

**Другие средства иммунотерапии:** Описаны случаи, свидетельствующие как о положительных, так и об отрицательных результатах интерферонотерапии (Coty 2003, Nord 2003). Стероиды неэффективны.

#### Литература

- Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive castleman disease in HIV-infected patients: the impact of HAART. *Clin Infect Dis* 2002, 35:880-2.
- Berezne A, Agbalika F, Oksenhendler E. Failure of cidofovir in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2004, 103:4368-9.
- Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol* 2011, 29:2481-6.
- Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Int Med* 2007;147:836-9.
- Bower M, Veraitch O, Szydlo R, et al. Cytokine changes during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2009, 113:4521-4.
- Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2010, 116:4415-21.
- Buchler T, Dubash S, Lee V, et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. *AIDS* 2008, 22:1685-7.
- 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 Castleman disease. *Ann Hematol* 2006, 85:185-7.
- Castleman 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 Castleman 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 castleman's 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 Castleman'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 Castleman's disease in an HIV-1-infected patient. *AIDS* 1997;11:1400-1.
- El-Daly H, Bower M, Naresh KN. Follicular dendritic cells in multicentric Castleman disease present human herpes virus type 8 (HHV8)-latent nuclear antigen 1 (LANA1) in a proportion of cases and is associated with an enhanced T-cell response. *Eur J Haematol* 2010, 84:133-6.
- Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Rituximab in Patients with HIV-associated Multicentric Castleman Disease (HIV-MCD). Castleman B-ANRS 117 Trial. Abstract 814, 13th CROI 2006, Denver.
- Gérard L, Michot JM, Burcheri S, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2012, 119:2228-33.
- Guihot A, Oksenhendler E, Galicier L, et al. Multicentric Castleman disease is associated with polyfunctional effector memory HHV-8-specific CD8+ T cells. *Blood* 2008; 111: 1387 - 1395.
- Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2011, 118:3499-503.

- Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman 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 Castleman's disease. *Eur J Haematol* 2006, 76:269-71.
- Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al. A Phase I, Open-Label Study of Siltuximab, an Anti-IL-6 Monoclonal Antibody, in Patients with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman Disease. *Clin Cancer Res* 2013, 19:3659-3670.
- Lanzafame M, Carretta G, Trevenzoli M, et al. Successful treatment of Castleman'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 Castleman'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 Castleman's disease. *Blood* 2003, 102:2786-8.
- Marcelin AG, Motol J, Guihot A, et al. Relationship between the quantity of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) in peripheral blood and effusion fluid samples and KSHV-associated disease. *J Infect Dis* 2007, 196:1163-6. Marrache F, Larroche C, Memain N, et al. Prolonged remission of HIV-associated multicentric Castleman'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 Castleman's disease. *Intern Med* 2007, 46: 771^.
- 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 Castleman's Disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev* 2008, 10:25-35.
- Nagao A, Nakazawa S, Hanabusa H. Short-term efficacy of the IL6 receptor antibody tocilizumab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease: report of two cases. *J Hematol Oncol*. 2014 Jan 17;7(1):10. Naresh KN, Rice AJ, Bower M. Lymph nodes involved by multicentric Castleman disease among HIV-positive individuals are often involved by Kaposi sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2008, 32:1006-12.
- Neuville S, Agbalika F, Rabian C, Brière J, Molina JM. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2005, 79:337-9.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005, 106:2627-32.
- Nord JA, Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman'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 Castleman 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 castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000, 96:2069-73.
- Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996, 10:61-7.
- Polizzotto MN, Uldrick TS, Wang V, et al. Human and viral interleukin-6 and other cytokines in Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2013, 122:4189-98.
- Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol* 2009, 20:775-9.
- Powles T, Stebbing J, Montoto S, et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2007;110:4132-3.
- Sayer R, Paul J, Tuke PW, et al. Can plasma HHV8 viral load be used to differentiate multicentric Castleman disease from Kaposi sarcoma? *Int J STD AIDS* 2011, 22:585-9.
- 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.
- Seo HY, Kim EB, Kim JW, et al. Complete Remission in a Patient with Human Herpes Virus-8 Negative Multicentric Castleman Disease Using CHOP Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2009, 41:104-7.
- 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.
- Szary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008;22:1232-4.
- Stebbing J, Adams C, Sanitt A, et al. Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2011 Apr 21. [Epub ahead of print]
- Stebbing J, Ngan S, Ibrahim H, et al. The successful treatment of haemophagocytic syndrome in patients with human immunodeficiency virus-associated multi-centric Castleman's disease. *Clin Exp Immunol* 2008, 154:399-405. Suthaus J, Adam N, Grötzinger J, Scheller J, Rose-John S. Viral Interleukin-6: Structure, pathophysiology and strategies of neutralization. *Eur J Cell Biol*. 2010 Dec 20. [Epub ahead of print]
- Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011, 16:1316-24.

Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, et al. An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2010, 51:350-8.

van Rhee F, Wong RS, Munshi N. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul 17.

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.

## 12. Не-СПИД-индикаторные злокачественные новообразования

CHRISTIAN HOFFMANN

Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно повышение риска развития опухолевых заболеваний. И это относится не только к трем СПИД-индикаторным злокачественным новообразованиям (СЗН), таким как саркома Капоши, неходжкинская лимфома и рак шейки матки. Другие опухолевые заболевания, так называемые не-СПИД-индикаторные злокачественные новообразования (не-СЗН), характеризуются повышением частоты встречаемости в 2-3 раза, по сравнению со здоровыми людьми (Frisch 2001, Franceschi 2010). Для некоторых заболеваний, таких как болезнь Ходжкина (см. главу *Злокачественные лимфомы*) и анальная карцинома (см. ниже), повышение риска в связи с ВИЧ-инфекцией настолько очевидно, что некоторые ученые требуют отнести эти заболевания к СПИД-индикаторным. Повышения частоты рака молочной железы, напротив, не наблюдается (Latif 2011).

Сегодня не-СЗН составляют около трети всех злокачественных новообразований у ВИЧ-инфицированных пациентов. Таким образом, их частота сравнима с частотой злокачественных лимфом и саркомы Капоши (Engels 2006). В последние годы данный показатель, очевидно, стабилизировался (Worm 2013). Следовательно, не-СЗН также можно отнести к значительным факторам смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов. В настоящее время в индустриально развитых странах они приводят к большему количеству летальных исходов, чем СЗН, гепатит С или сердечно-сосудистые заболевания. Это вторая по частоте (после СПИДа) причина смерти ВИЧ-инфицированных пациентов. В когорте D:A:D их доля увеличилась с 9 % в 1999-2000 годах до 23 % в 2009-2011 годах (Smith 2014). В когорте Кельн-Бонн не-СЗН были причиной 16 % всех случаев смерти, наступивших с 2004 по 2010 год (Ehren 2014). На Рис. 1 представлены данные о процентной доле злокачественных новообразований в структуре смертности во Франции с 2000 по 2005 год (Bonnet 2009).

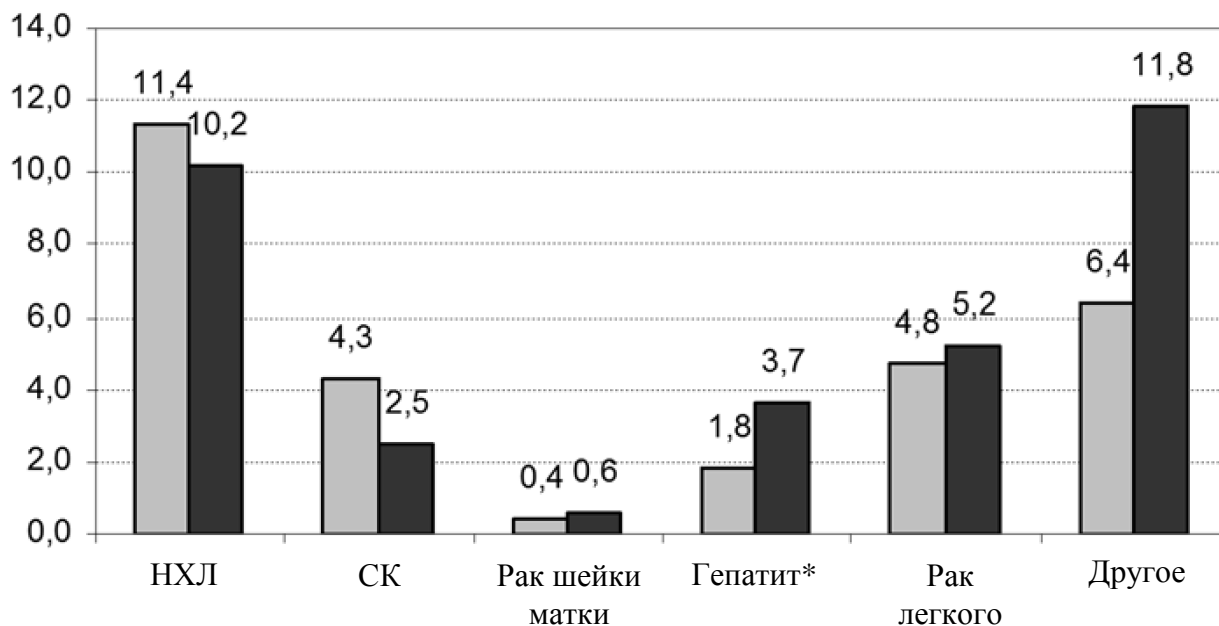


Рисунок 1: Доля злокачественных новообразований в структуре смертности ВИЧ-инфицированных пациентов во Франции в 2000 (серый цвет, n=924) и 2005 году (черный цвет, n=1013). Числовые значения указаны на основании данных Bonnet 2009.

\* Имеются в виду гепатит-ассоциированные опухоли.



В настоящее время наблюдается очевидное уменьшение доли СПИД-индикаторных опухолей НХЛ и СК и увеличение доли не-СЗН. Причины повышения частоты целого ряда злокачественных новообразований являются гетерогенными. В исследовании D:A:D основными факторами риска смерти от не-СЗН были признаны пожилой возраст и никотиновая зависимость в настоящее время. Интересно также наблюдение относительно уровня клеток CD4: чем он ниже, тем выше риск развития не-СЗН. У пациентов с уровнем CD4 < 50 клеток/мкл было зарегистрировано 15-кратное повышение риска, по сравнению с пациентами, имеющими уровень CD4 > 500 клеток/мкл (Monforte 2008). Данный риск характерен даже для однократного снижения уровня CD4 (Worm 2012). Наличие связи между не-СЗН и иммунодефицитом было подтверждено в исследовании Euro-SIDA (Reekie 2010). Анализ базы данных США, насчитывающей более 300 000 пациентов со СПИДом (Frisch 2001), выявил связь некоторых злокачественных новообразований с иммунодефицитом. К ним относятся лимфома Ходжкина, рак легкого, рак полового члена, злокачественные опухоли мягких тканей, рак яичка, рак губы.

Тем не менее, иммунодефицит не может быть единственным объяснением. Максимальный вклад в повышение частоты опухолевых заболеваний вносит курение (Helleberg 2014), и следует отметить, что доля активных курильщиков среди ВИЧ-инфицированных лиц, наблюдаемых в различных медицинских центрах, значительно выше, чем в общей популяции. Также играют роль алкоголь, факторы образа жизни (воздействие УФ), коинфекции (ВПЧ, HBV, HCV) и другие факторы. Следует учитывать, что частота встречаемости многих злокачественных опухолей увеличивается уже в связи с увеличением возраста ВИЧ-инфицированных пациентов (Shiels 2011). АРТ, вероятно, оказывает лишь незначительное влияние на частоту не-СЗН. Перерывы в лечении не приводят к повышению риска не-СЗН, в отличие от СЗН (Silverberg 2007).

## Раннее выявление и профилактика

Остается неясным, нуждаются ли ВИЧ-инфицированные пациенты в более частом выполнении скрининговых обследований, чем ВИЧ-отрицательные пациенты, в связи с онконастороженностью. В настоящее время получены сведения о том, что данная методика может быть эффективна как минимум в отношении анальной карциномы, тем не менее, вопрос о раннем выявлении данного заболевания является противоречивым и продолжает обсуждаться (см. ниже). Данные по раку толстой кишки являются неоднозначными, несмотря на тот факт, что при скрининговой колоноскопии у ВИЧ-инфицированных пациентов неопластические изменения обнаруживаются чаще (Bini 2009, Voesecke 2012). Очевидно, мотивация к выполнению данного обследования для пациентов и врачей все же является слабой. У ВИЧ-инфицированных пациентов частота выполнения колоноскопии даже ниже, чем у здорового населения (Reinhold 2005). Скрининговое обследование на уровень ПСА у ВИЧ-инфицированных пациентов также является предметом постоянного обсуждения в связи с установленной пользой для общей популяции, тем не менее, специфические рекомендации на настоящий момент отсутствуют (Tugerman 2012). Данные о гинекологическом обследовании также см. в главе *ВИЧ-инфекция и гинекология*. У пациентов с HCV-коинфекцией может быть полезным регулярное (раз в полгода) выполнение УЗИ, так в одном из клинических исследований на примере 70 пациентов было установлено, что гепатоцеллюлярная карцинома, выявленная путем регулярного обследования, характеризовалась меньшей скоростью прогрессирования и даже некоторым увеличением продолжительности жизни (Nunez 2010).

Основным компонентом медицинской профилактики сегодня стала поддержка борьбы с курением, поскольку курение вносит существенный вклад в смертность ВИЧ-инфицированных пациентов (Lifson 2010). В то время как некоторые пациенты избыточно озабочены вопросами «профилактики» и даже требуют дополнительных обследований («не надо ли мне снова пройти рентгенографию?»), большинство из них

забывают о главном: важнейшим методом профилактики, в том числе злокачественных заболеваний, остается воздержание от никотина. ВИЧ-инфицированные пациенты теряют больше лет жизни вследствие курения, чем вследствие непосредственно ВИЧ-инфекции (Helleberg 2013). У некурящих ВИЧ-инфицированных пациентов риск многих опухолевых заболеваний не повышается (Helleberg 2014). Также следует отметить, что избегание избыточного увеличения массы тела и здоровый образ жизни приносят больше пользы, чем дорогостоящие обследования.

## Лечение

Проблемой лечения многих не-СЗН часто является недостаточное количество знаний о химиотерапевтических препаратах и их взаимодействии с АРП, а также тот факт, что применение новых лекарственных веществ целенаправленного действия у ВИЧ-инфицированных пациентов по большей части не изучено. Несмотря на крайне большое количество проспективных исследований по иматинибу, эрлотинибу, сунитинибу, бортезомибу, сорафенибу или темсиролимусу, данные по их использованию при ВИЧ-инфекции практически отсутствуют (обзор: Rudek 2011). Для многих злокачественных новообразований описаны лишь небольшие серии клинических случаев. Больные, выявленные среди ВИЧ-инфицированных пациентов, чаще всего моложе, чем выявленные в общей популяции, что, тем не менее, можно списать на улучшение качества мониторинга (Shiels 2010). Последние опубликованные данные по таким различным нозологическим формам, как глиобластома (Hall 2009), рак толстого кишечника (Chapman 2009, Alfa-Wali 2011), мочевого пузыря (Gaughan 2009), предстательной железы (Pantanowitz 2008) и пищевода (Stebbing 2010), свидетельствуют о том, что в некоторых случаях даже ВИЧ-инфицированные пациенты могут извлечь пользу из прогресса в сфере онкологии. Чаще всего они должны получать терапию, аналогичную терапии у ВИЧ-отрицательных пациентов, тем не менее, при этом требуется постоянное консультативное взаимодействие с врачами-онкологами, поскольку их представления о ВИЧ-инфекции даже сегодня характеризуются определенным скептицизмом.

## Рак анального канала (анальная карцинома)

Рак анального канала – это, вероятно, одна из наиболее частых не-СПИД-индикаторных опухолей у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данное заболевание имеет тесную связь с ВПЧ-коинфекцией и чаще всего развивается из предраковых поражений. В последние годы этой теме посвящено практически неисчисляемое количество научных исследований. Иногда появляются впечатляющие данные о частоте данного заболевания, что вызывает некоторую неуверенность пациентов и врачей. Относительно тактики раннего выявления анальной карциномы врачи Германии придерживаются противоречивых мнений. Таким образом, в данной главе это заболевание будет обсуждаться более подробно, чем другие опухоли.

## Эпидемиология, связь с вирусной инфекцией

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), – это одна из наиболее частых вирусных инфекций, передаваемых половым путем. ВПЧ относится к семейству папилломавирусов, он поражает клетки базального слоя эпителия кожи и слизистых оболочек. У ВИЧ-инфицированных пациентов риск анальной ВПЧ-инфекции повышен в 2-6 раз, независимо от пола, сексуальной практики и предпочтений (Palefsky 1998, Piketty 2003). Риск персистирующей ВПЧ-инфекции в данном случае повышен в 7 раз и обратно пропорционален уровню клеток CD4 (Piketty 2003). В настоящее время известно почти 100 различных типов ВПЧ, около 20 из них ассоциировано с развитием карциномы анального канала или шейки матки. Штаммы ВПЧ-16 и -18 имеют высокий онкогенный потенциал, что соответствует высокому риску развития анальной карциномы.

У ВИЧ-инфицированных пациентов часто регистрируются коинфекции с участием нескольких подтипов ВПЧ (Machalek 2012). В одном из исследований, проведенных в Бохуме (Kreuter 2005) на 103 пациентах мужского пола, доля выявленной ВПЧ-инфекции анального канала составила 86 %, основными возбудителями инфекции были ВПЧ-16 (53 %) и ВПЧ-18 (27 %). На начальных этапах персистирующая ВПЧ-инфекция может привести к анальной интраэпителиальной неоплазии (АИН, см. ниже), которая относится к предраковым заболеваниям.

Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно повышение относительного риска развития анальной карциномы. По новым данным оно составляет около 80 % для МСМ и 30 % для мужчин-гетеросексуалов (Silverberg 2012). По-видимому, повышение риска характерно и для ВИЧ-инфицированных женщин (Hou 2012). Тем не менее, несмотря на повышение риска по сравнению со здоровой популяцией, анальная карцинома остается относительно редким заболеванием у ВИЧ-инфицированных пациентов. Согласно результатам метаанализа всех данных о ВИЧ-инфекции, полученных на конец 2011 года (100 000 пациенто-лет), в эру ВААРТ показатель частоты данного заболевания составил 78 случаев, до эры ВААРТ – 22 случая (Machalek 2013). Эти цифры характеризуются значительными региональными различиями: в США показатель частоты данного заболевания составил 147 случаев (Chiao 2013), в европейской доминирующей когорте D:A:D – только 45 случаев (Worm 2013), в швейцарской когорте – 25 случаев и менее (Franceschi 2010). Согласно данным метаанализа, обобщающего результаты лечения 64 000 ВИЧ-инфицированных пациентов, на данный момент частота данного заболевания в Германии составляет около 50 случаев/год.

Часто высказываемое утверждение о том, что в последние годы во всем мире наблюдается выраженный рост заболеваемости, не имеет достаточного обоснования. Кроме того, риск не является одинаковым для всех ВИЧ-инфицированных пациентов. Результаты многих исследований показали, что частота анальной карциномы у пациентов с низким уровнем CD4 несколько выше, чем у пациентов, никогда не имевших уровень CD4 ниже 200 (Piketty 2012, Bertisch 2013, Chiao 2013). Таким образом, основным фактором риска, по-видимому, является минимальный уровень CD4 (а не его значение в настоящий момент). Определенную роль играет совокупная вирусная нагрузка, а также курение (Bertisch 2013, Chiao 2013). Протективного эффекта АРТ не выявлено. В когорте из 121 пациента в подавляющем большинстве случаев на протяжении нескольких лет проводилась успешная АРТ, медиана количества клеток CD4 составляла почти 400/мкл (Hoffmann 2011).

## **Раннее выявление, значение и лечение предраковых заболеваний**

В 2013 году Немецкое общество СПИДа (DAIG) разработало директиву по профилактике, диагностике и лечению анальной дисплазии и анальной карциномы у ВИЧ-инфицированных пациентов, которая, несмотря на ограниченное количество данных, содержала детальные указания по ведению пациентов (см. главу, посвященную аспектам дерматологии). В данную директиву включены рекомендации по ежегодному (1 раз в год) выполнению стандартных обследований (осмотр, пальпация, мазки, цитология) у всех ВИЧ-инфицированных пациентов. Тем не менее, целесообразность подобного всеобъемлющего скрининга является спорной.

Гистологически анальная интраэпителиальная неоплазия (АИН) подразделяется на следующие степени, в зависимости от выраженности дисплазии: 1 степень (легкая), 2 степень (средней тяжести) и 3 степень (тяжелая). При тяжелой АИН наблюдается поражение эпидермиса на всю его толщину. АИН высокой степени (II/III) – это частый феномен у ВИЧ-инфицированных пациентов, который регистрируется почти в одной трети случаев (Machalek 2012). В связи с этим следует учесть, что наличие предрака высокой степени не обязательно переходит в анальную карциному: согласно современным данным, частота развития инвазивного рака анального канала составляет 1 случай на 377 случаев

неоплазии высокой степени в год (Machalek 2012). В существенном проценте случаев АИН может спонтанно подвергаться обратному развитию (Tong 2013, Grulich 2014).

Поскольку от момента развития АИН до возникновения проявлений анальной карциномы чаще всего проходит несколько лет, ранее лечение АИН теоретически имеет большие шансы на успех. Тем не менее, существует значимый риск проведения «ненужной» терапии. Кроме того, до настоящего времени не было получено настолько большого количества данных о лечении предраковых заболеваний, как в недавно проведенном Кокрановском анализе (Masaуа 2012).

При АИН 1 оправдано назначение препарата имихимод (или подофиллотоксин) для местной терапии, АИН 2+3 должна подвергаться оперативному лечению (петлевая электрокоагуляция) или лазерной абляции. Также возможно применение техники инфракрасной коагуляции (Stier 2008). В одном из рандомизированных исследований, в котором приняли участие в общей сложности 148 ВИЧ-инфицированных МСМ, было установлено превосходство тактики хирургического удаления путем электрокоагуляции с местным применением имихимода или 5-ФУ, в том числе в отношении переносимости (Richel 2012). Тем не менее, после данной процедуры часто наблюдались рецидивы.

С октября 2013 года применение препарата имихимод (несколько производителей) вне официально утвержденной инструкции при АИН высокой степени у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих АРТ, покрывается медицинской страховкой. Применяется следующая дозировка: ½ саше 5 %-ного крема имихимод местно 3 раза в неделю; при сильном местном раздражении – отмена на несколько дней до исчезновения данных симптомов. Продолжительность лечения составляет не менее 16 недель, при отсутствии ответа на лечение его можно продлить еще на 16 недель. При отсутствии эффекта после 32 недель лечения его следует прекратить.

Также требуется удаление кондилом (электрокоагуляция, криотерапия). В данном случае также возможно изолированное местное применение иммуномодулирующего препарата имихимод (крем Алдара®), тем не менее, его эффект менее выражен у ВИЧ-инфицированных пациентов. По-видимому, имихимод лучше подходит для последующего лечения, поскольку его применение в значительной мере снижает частоту рецидивов. Имихимод не обладает прямым противовирусным действием, а, вероятно, вызывает деструкцию клеток путем индукции цитокинов. Основным побочным эффектом является местная эритема (это значит, что препарат действует!), реже наблюдается жжение и зуд. Тяжелые кожные реакции возникают редко.

## Диагностика

Самым частым симптомом при раке анального канала является ректальное кровотечение. Каждый пациент, сообщающий вам о крови в стуле, должен быть направлен к проктологу! Вы не должны довольствоваться предположениями о геморрое, которые часто делают сами пациенты. Другие симптомы включают в себя жжение, боли при дефекации и зуд в области заднего прохода. При уже существующем раке анального канала гистологическая картина чаще всего соответствует плоскоклеточному раку, реже – переходноклеточному раку. Уже на ранних этапах может происходить инфильтрация опухолью стенок анального канала и сфинктера. Региональные лимфоузлы поражаются в зависимости от локализации опухоли. Глубокорасположенные опухоли анального канала инфильтрируют следующие группы лимфоузлов: паховые, среднего этажа малого таза, высокорасположенные брыжеечные. Отдаленные метастазы возникают редко. Тем не менее, наряду с проктоскопией и по возможности УЗИ, всегда необходимо выполнять КТ органов брюшной полости и малого таза

## Лечение

При установлении диагноза анальной карциномы с размерами опухоли < 2 см по возможности проводится оперативное лечение, адьювантная химиотерапия или лучевая терапия не требуются. При крупных опухолях, напротив, проводится комбинированная радиохимиотерапия (митомицин 10 мг/м<sup>2</sup> на 1 и 29 сутки и 5-ФУ 1000 мг/м<sup>2</sup> на 1-5 сутки и 29-33 сутки, в последующем – фракционированное облучение в дозе 50 Гр). Также возможна более интенсивная терапия (Blazy 2005). Следует обратить внимание на риск осложнений на фоне применения данной схемы терапии. Если что-то может пойти не так, то обычно так и происходит: к примеру, мы наблюдали пациента, у которого сначала была диагностирована экстрavasация на фоне терапии митомицином, затем – инфаркт миокарда на фоне терапии 5-ФУ и, наконец, перфорация кишечника с каловым перитонитом на фоне лучевого колита. Пациенты всегда должны находиться под наблюдением врача-онколога. Через полгода после прекращения радиохимиотерапии проводится проктоскопия. Также пациенты с раком анального канала должны получать АРТ, несмотря на то, что ее положительный эффект до настоящего времени не подтвержден (Bower 2005). Общий прогноз не хуже, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов (Chiao 2008, Hoffmann 2011, Alfa-Wali 2012).

## Вакцинация

Вакцина против ВПЧ, обеспечивающая защиту от рака шейки матки, также предотвращает развитие интраэпителиальной неоплазии и персистирующей ВПЧ-инфекции (Harper 2006), в связи с чем, по-видимому, она обладает протективным эффектом в отношении анальной карциномы (Palefsky 2011). Тем не менее, ВИЧ-инфицированные пациенты чаще всего уже имеют ВПЧ-коинфекцию, в связи с чем чистый протективный эффект подобной вакцинации будет, вероятно, запоздалым, но есть данные о потенциальном терапевтическом эффекте данной вакцины (Anderson 2009, Wilkin 2010). В настоящее время некоторые врачи склоняются в пользу вакцинации (оплачивается пациентом самостоятельно) всех ВИЧ-инфицированных пациентов (Н. Jessen, собственные наблюдения). Оба зарегистрированных вакцинных препарата индуцируют у ВИЧ-инфицированных пациентов достаточный иммунный ответ (Toft 2014).

## Рак яичка

Рак яичка – это наиболее частый вид онкологических заболеваний у мужчин в возрасте от 20 до 35 лет. У ВИЧ-инфицированных пациентов относительный риск в 2-5 раз выше, чем в общей популяции (Frisch 2001, Powles 2003). Это относится прежде всего к семиноме, в меньшей степени – к несеминомам (Goedert 2007). Крупнейшие когорты, описанные к настоящему времени, насчитывают 34 и 35 пациентов, среди них зарегистрировано 26 и 16 семинозных опухолей, 18 и 9 несеминозных опухолей (гермином) соответственно (Powles 2003, Fizazi 2001). Медиана уровня CD4 на момент установления диагноза составляла от 300 до 350 клеток/мкл, тем не менее, данный показатель в значительной мере варьировал. Прогноз заболевания в целом благоприятный, в парном исследовании соответствующих пар прогноз был не хуже, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов (Powles 2004). Результаты других исследований также свидетельствуют о достаточно благоприятном течении заболевания (Fizazi 2001). ВИЧ-инфицированные пациенты должны получать терапию по стандартной схеме, которая аналогична рекомендованной ВИЧ-отрицательным пациентам. Тип терапии зависит от гистологических особенностей опухоли и стадии заболевания. Лечение может включать в себя орхэктомия с экстирпацией лимфатических узлов или лучевую терапию и/или химиотерапию на основе платиносодержащих препаратов. Также возможна высокодозовая терапия (Hentrich 2009).

Лечение должен осуществлять врач-онколог, специализирующийся на урологии, при сотрудничестве со специалистом в сфере ВИЧ-медицины.

## Рак легкого

В популяции здоровых лиц рак легкого является наиболее частой причиной смерти мужчин в структуре смертности от онкологических заболеваний, у женщин также наблюдается тенденция к повышению доли данного заболевания (оно уже занимает 3-е место). По-видимому, для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно повышение риска. Во Франции доля рака легкого в структуре смертности составляет около 5 % всех летальных исходов, что значительно выше, чем для саркомы Капоши (Bonnet 2009). В английской когорте, где в эру «до ВААРТ» относительный риск практически соответствовал уровню для ВИЧ-отрицательной популяции, в последние годы зарегистрировано увеличение данного показателя в 8 раз (Bower 2003). В других когортах относительный риск является относительно стабильным и в 3-10 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных лиц (Engels 2006, Cadranel 2006, Dal Maso 2009). Риск в целом возрастает с увеличением тяжести иммунодефицита (Guiguet 2009, Reekie 2011). Тем не менее, в одном из ретроспективных когортных исследований (n=72) большинство пациентов получали эффективную АРТ и имели неопределяемую вирусную нагрузку, а медиана уровня CD4 составляла почти 400 клеток/мкл (Hoffmann 2013).

Причина подобного подъема заболеваемости могла бы быть относительно банальной: во-первых, ВИЧ-инфицированные пациенты стали дольше жить, поэтому имеют больше времени на развитие рака легкого, во-вторых, ВИЧ-инфицированные пациенты слишком много курят (в некоторых амбулаторных учреждениях доля курящих пациентов составляет 40-60 %). Безусловно, курение является одним из основных факторов риска (Hoffmann 2013, Clifford 2012) развития рака легкого. Таким образом, с пациентом обязательно необходимо проводить беседы о вреде курения: у него достаточно времени для отказа от этой привычки (Niaura 2000). Тем не менее, вероятно, есть и другие факторы (кроме пожилого возраста и никотиновой зависимости), способствующие повышению риска (Kirk 2007, Chaturvedi 2007). Об этом говорит тот факт, что максимальное повышение частоты характерно для тех подтипов аденокарциномы, которые в минимальной степени ассоциированы с употреблением никотина (Cadranel 2006). Поскольку у наших пациентов часто отсутствует тяжелый иммунодефицит, следует предполагать влияние других факторов, таких как специфические инфекционные заболевания легких с последующим образованием рубцов, а также повышенный уровень провоспалительных цитокинов в легких или снижение уровня глутатиона, которое можно выявить у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Эти факторы могли бы способствовать формированию поражений, обусловленных курением, или усиливать их. Установлено, что ВИЧ-инфицированные пациенты в целом более чувствительны к канцерогенам, чем здоровые люди (Engels 2006, Kirk 2007, Chaturvedi 2007). В когорте ветеранов США у ВИЧ-инфицированных пациентов риск развития данного заболевания оставался повышенным, несмотря на поправку с учетом курения, возраста, этнического происхождения и наличия ХОБЛ (Sigel 2012). Также играет роль наследственная предрасположенность. Риск особенно высок у субъектов, чьи родители страдали раком легкого (Engsing 2011).

С диагностической и терапевтической точки зрения считается, что, как и в случае с ВИЧ-отрицательными пациентами, шанс есть лишь у тех пациентов, у которых рак легкого был выявлен на ранней стадии. Симптомы носят неспецифический характер, и когда они возникают, чаще всего уже поздно. У ВИЧ-инфицированных пациентов своевременная диагностика является редкостью. В наблюдаемой нами когорте из 72 пациентов (2000-2010 гг.) лишь 34 % случаев было диагностировано на потенциально операбельных стадиях I-IIIa. При выявлении опухоли на ранних стадиях лечение по возможности должно включать в себя оперативное вмешательство, что потенциально может обеспечить излечение.

Химиотерапия дает пациенту лишь короткую отсрочку. Медиана продолжительности жизни в когортах раннего наблюдения составляла несколько месяцев (Cadranel 2006, Lavole 2009), по нашим собственным оценкам – около одного года. При этом к факторам, существенно влияющим на прогноз, относился уровень клеток CD4 и отсутствие распространенного патологического процесса (Hoffmann 2013). Длительная выживаемость возможна преимущественно на ранних стадиях заболевания.

Если показана только химиотерапия, то у ВИЧ-инфицированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и удовлетворительным общим состоянием стандартная терапия на начальном этапе должна включать в себя цис- или карбоплатин + таксан (паклитаксел), или гемцитабин, или навелбин. Эти комбинации позволяют достичь частоты ответа на лечение, сравнимой с наблюдаемой у ВИЧ-отрицательных пациентов. Отдельных исследований по лечению ВИЧ-инфицированных пациентов практически не проводилось. Комбинация карбоплатин/гемцитабин характеризовались хорошей общей переносимостью (Bridges 2008). В рамках второй линии терапии следует рассматривать возможность назначения пеметрекседа или эрлотиниба, являющихся ингибиторами тирозинкиназы EGFR.

Результаты новых исследований свидетельствуют о том, что шансы ВИЧ-инфицированных пациентов с раком легкого как минимум не ниже, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов (Rengan 2012). Поэтому врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции, всегда должен пытаться убедить своего коллегу-онколога (часто скептически настроенного в отношении лечения пациента из-за сопутствующей ВИЧ-инфекции) в том, что в данном случае ВИЧ – это не самая большая проблема. ВИЧ-инфекция не является противопоказанием для назначения медикаментозной терапии, и в процессе лечения следует ориентироваться на рекомендации для ВИЧ-отрицательных пациентов. При плохом общем состоянии пациента можно попробовать хорошо переносимую комбинацию гемцитабин + навелбин, которая у некоторых пациентов может задержать прогрессирование заболевания хотя бы на короткое время.

#### Литература

- Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, et al. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol* 2012, 23:141-7.
- Alfa-Wali M, Tait D, Allen-Mersh T, et al. Colorectal cancer in HIV positive individuals: the immunological effects of treatment. *Eur J Cancer* 2011, 47:2403-7.
- Anderson JS, Hoy J, Hillman R, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to determine the safety, tolerability, and immunogenicity of an HPV-16 therapeutic vaccine in HIV-positive participants with oncogenic HPV infection of the anus. *J AIDS* 2009, 52:371-81.
- Bertisch B, Franceschi S, Lise M, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2013, 178:877-84.
- Bini EJ, Green B, Poles MA. Screening colonoscopy for the detection of neoplastic lesions in asymptomatic HIV-infected subjects. *Gut* 2009, 58:1129-34.
- Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gerard L, Lemann M, Maylin C. Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of HAART. *Dis Colon Rectum* 2005, 48:1176-81. Boesecke C, Kasapovic A, Wasmuth JC, et al. High Rates of Endoscopic Findings and Histologic Abnormalities in Routine Colonoscopy of HIV Patients: German HIV Cohort. Abstract 890, 19th CROI 2012, Seattle.
- 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.
- Bridges BB, Thomas L, Hausner PF, et al. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin followed by paclitaxel in patients with performance status=2,3 or other significant co-morbidity (HIV infection or s/p organ transplantation) in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 61:61-6
- Cadranel J, Garfield D, Lavole A, Wislez M, Milleron B, Mayaud C. Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax* 2006;61:1000-8.
- Chapman C, Abouafia DM, Dezube BJ, Pantanowitz L. Human immunodeficiency virus-associated adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic findings and outcome. *Clin Colorectal Cancer* 2009, 8:215-9.
- Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS* 2007;21:207-13.
- Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. HIV-associated squamous cell cancer of the anus: epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2008; 26:474-9.

- Chiao EY, Hartman CM, El-Serag HB, Giordano TP. The impact of HIV viral control on the incidence of HIV-associated anal cancer. *J AIDS* 2013, 63:631-8.
- Clifford GM, Lise M, Franceschi S, et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. *Br J Cancer* 2012, 106:447-52.
- Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, et al. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 2009, 100:840-7.
- Ehren K, Hertenstein C, Kümmerle T, et al. Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn cohort. *Infection* 2014, 42:135-40.
- Engels EA, Brock MV, Chen J, et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 2006, 24:1383-8.
- Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006;20:1645-54.
- Engsig FN, Kronborg G, Larsen CS, et al. Lung cancer in HIV patients and their parents: a Danish cohort study. *BMC Cancer* 2011, 11:272.
- Fizazi K, Amato RJ, Beuzeboc P, et al. Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Cancer* 2001, 92:1460-7.
- Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010, 103:416-22.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001, 285:1736-45.
- Gaughan EM, Dezube BJ, Bower M, et al. HIV-associated bladder cancer: a case series evaluating difficulties in diagnosis and management. *BMC Urol* 2009, 9:10.
- Goedert JJ, Purdue MP, McNeel TS, McGlynn KA, Engels EA. Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1266-9.
- Grulich AE et al. Incidence and clearance of anal high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in HIV positive and HIV negative homosexual men. Abstract WEAB0102, 20th IAC 2014, Melbourne.
- Hakimian R, Fang H, Thomas L, Edelman MJ. Lung cancer in HIV-infected patients in the era of HAART. *J Thorac Oncol* 2007;2:268-72.
- Hall JR, Short SC. Management of glioblastoma multiforme in HIV patients: a case series and review of published studies. *Clin Oncol* 2009, 21:591-7.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006, 367:1247-55.
- Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Gerstoft J, Nordestgaard BG, Obel N. Mortality Attributable to Smoking Among HIV-1-Infected Individuals: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2012 Dec 18.
- Helleberg M, Gerstoft J, Afzal S, et al. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV. *AIDS* 2014, 28:1499-508.
- Hentrich M, Schiel X, Niedermeier A, et al. Successful salvage high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in HIV-related germ-cell tumor. *Ann Oncol* 2009, 20:1900-1.
- Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Clinical characteristics and outcome of HIV+ patients with invasive anal cancer. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.
- Hoffmann C, Kohrs F, Sabranski M, et al. HIV-associated lung cancer: survival in an unselected cohort. *Scand J Infect Dis* 2013, 45:766-72.
- Hou JY, Smotkin D, Grossberg R, et al. High Prevalence of High Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV- infected Women Screened for Anal Cancer. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print] Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45:103-10.
- Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52:603-8.
- Latif N, Rana F, Guthrie T. Breast cancer and HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: two case reports and review of the literature. *Breast J* 2011, 17:87-92.
- Lavolé A, Chouaïd C, Baudrin L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Jan 8. [Epub ahead of print]
- Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, et al. Smoking-related health risks among persons with HIV in the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy clinical trial. *Am J Public Health* 2010, 100:1896-903.
- Macaya A, Munoz-Santos C, Balaguer A, Barberà MJ. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD009244.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012, 13:487-500.
- Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008;22:2143-53.
- Morlat P, Roussillon C, Henard S, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014, 28:1181-91.
- Niaura R, Shadel WG, Morrow K, et al. HIV infection, AIDS, and smoking cessation: the time is now. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 808-12.



- Nunez M, Kikuchi L, Barreiro P, et al. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in HIV/HCV-co-infected patients: impact on staging, therapy, and survival. Abstract 685, 17th CROI 2010, San Francisco.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011, 365:1576-85.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al. Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. *JAIDS* 1998, 17:320-326.
- Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009, 21:433-8.
- Pantanowitz L, Bohac G, Cooley TP, Abouafia D, Dezube BJ. Human immunodeficiency virus-associated prostate cancer: clinicopathological findings and outcome in a multi-institutional study. *BJU Int* 2008, 101:1519-23.
- Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003, 138:453-9.
- Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012, 30:4360-6.
- Powles T, Bower M, Daugaard G, et al. Multicenter study of HIV-related germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003, 21:1922-7.
- Powles T, Bower M, Shamash J, et al. Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: a case-control study. *Br J Cancer* 2004, 90:1526-30.
- Reekie J, Kosa C, Engsig F, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer* 2010, 116:5306-15.
- Reinhold JP, Moon M, Tenner CT, Poles MA, Bini EJ. Colorectal cancer screening in HIV-infected patients 50 years of age and older: missed opportunities for prevention. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1805-12.
- Rengan R, Mitra N, Liao K, Armstrong K, Vachani A. Effect of HIV on survival in patients with non-small-cell lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012, 13:1203-9.
- Richel O, De Vries H, van Noesel C, et al. Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ MSM: A Triple-arm Randomized Clinical Trial of Imiquimod, Topical 5-Fluoruracil, and Electrocautery. Abstract 135LB, 19 th CROI 2012, Seattle.
- Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 2011, 12:905-12.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010, 153:452-60.
- Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Apr 11. [Epub ahead of print]
- Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 2012 Feb 29. [Epub ahead of print]
- Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007; 21:1957-63.
- Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014, 384:241-8.
- Stebbing J, Krown SE, Bower M, et al. Primary esophageal carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2010, 170:203-7.
- Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study. *J AIDS* 2008;47:56-61.
- Toft L, Storgaard M, Müller M, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *J Infect Dis* 2014, 209:1165-73.
- Tong WW, Jin F, McHugh LC, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS* 2013, 27:2233-43.
- Tyerman Z, Abouafia DM. Review of screening guidelines for non-AIDS-defining malignancies: evolving issues in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012, 14:3-16.
- Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010, 202:1246-53.
- Worm SW, Bower M, Reiss P, et al. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study—time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2013, 13:471.

# **ЧАСТЬ 4**

**Практические аспекты ВИЧ-медицины**

## **13. Опросник для пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией**

BERNHARD SCHAAF, MARTIN HOWER

### **Первая беседа**

Должна быть разделена на несколько визитов, выполняемых в течение ближайшего времени.

#### **Что пациент должен знать после беседы:**

- Как действует вирус (в общих чертах)
- Каковы различия между ВИЧ-инфекцией и СПИДом
- Значение таких показателей, как уровень клеток CD4 и вирусная нагрузка
- Какими путями он может заразить других лиц, а какими – нет
- Что необходимо избегать дополнительного заражения ЗППП, поскольку они могут оказать неблагоприятное влияние на течение ВИЧ-инфекции
- Что можно повторно инфицироваться другим, более патогенным или резистентным штаммом ВИЧ
- Где проводится терапия ВИЧ-инфекции, и насколько эффективной она может быть
- Что целесообразно следовать принципам здорового питания и заниматься физическими упражнениями
- Что курение повышает риск многих осложнений
- Где можно получить дополнительную информацию, какие существуют группы взаимопомощи (→ СПИД-помощь) и инициативы по поддержке ВИЧ-инфицированных лиц
- Какие обследования планируются и какова их цель

#### **Что врач должен знать после беседы:**

##### **Тип инфицирования и риск**

- Когда, где и почему выполнялся анализ на ВИЧ-инфекцию? Был ли когда-либо ранее получен отрицательный результат анализа? Какие виды рискованного поведения применял пациент с тех пор?
- Где пациент бывал в последнее время? Это важно, поскольку некоторые опасные в плане развития иммунодефицита штаммы встречаются в определенных регионах.
- Какие психоактивные вещества употребляет пациент? Потребление алкоголя в больших количествах характеризуется гепатотоксичным эффектом, что усиливается на фоне АРТ и снижает приверженность лечению. При курении чаще наблюдаются сердечно-сосудистые осложнения. Кокаин может вызывать заболевания сердца и легких или способствовать их прогрессированию. При пользовании нестерильными иглами возрастает риск абсцессов и эндокардита. Употребление наркотиков повышает общий уровень риска и снижает эффективность мероприятий, обеспечивающих безопасность сексуальных контактов.
- Каков наследственный анамнез? (к примеру, сахарный диабет, ИБС, онкологические заболевания, туберкулез и другие инфекции)
- Был ли контакт с больным туберкулезом?

##### **Сопутствующие заболевания**

- Какие заболевания пациент перенес в прошлом? Какими заболеваниями страдает в настоящее время?

## 514 Практические аспекты ВИЧ-медицины

- Болел ли пациент другими ЗППП, пневмонией, туберкулезом, опоясывающим герпесом, молочницей?
- Какие препараты пациент принимает регулярно/периодически?
- Есть ли данные о медикаментозной аллергии или непереносимости?
- Нуждается ли пациент в профилактических обследованиях и вакцинации? Посмотрите документацию по вакцинации.

### Социальный анамнез

- Каково социальное положение пациента?
- Есть ли у пациента постоянный половой партнер? Известен ли ВИЧ/ЗППП-статус партнера? Проходил ли партнер анализ одновременно с пациентом? Имеются ли у пациента дети? Планирует ли он иметь детей?
- Какую работу выполняет пациент? Работает ли он посменно (тогда будут трудности с назначением, к примеру, эфавиренза)? Каковы его должностные обязанности? Каковы его профессиональные предпочтения? Может ли он заплатить дополнительную сумму за рецепт на препарат? В каких пределах?
- Если пациент является мигрантом: Каков его текущий статус пребывания в стране? Имеет ли он страховку?
- Каковы религиозные убеждения пациента? Иногда это может создавать проблемы, касающиеся распространения информации об инфекции или приема таблеток.
- Кто знает о том, что пациент инфицирован? Кто поможет ему в случае болезни? С кем он говорит о своих проблемах? Есть ли у него ВИЧ-инфицированные друзья? Есть ли у него интерес к социальной работе или группам взаимопомощи?
- Необходима ли пациенту помощь психиатра/психотерапевта?
- Есть ли у пациента законный представитель/опекун?

### Лабораторные анализы

- Подтверждение ВИЧ-инфекции на двух пробах крови (их могли перепутать): контроль содержания антител методом вестерн-блот
- Плазменный уровень РНК ВИЧ
- Анализ на резистентность (генотип) с определением подтипа ВИЧ (тип гена ОТ и ИП; оценить возможность страхового возмещения стоимости ингибиторов интегразы при наличии показаний)
- HLA B\*5701 (положительный результат: с осторожностью назначать абакавир из-за РГЧ)
- Анализ на тропизм только при наличии особых показаний (маравирок?)
- Развернутый общий анализ крови: У 30-40 % ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших лечения, выявляются анемия, нейтропения или тромбоцитопения. Абсолютное и относительное (%) содержание клеток CD4, соотношение CD4/CD8 (слабовыраженные колебания)
- Электролиты, АлАТ, АсАТ,  $\gamma$ -ГТП, ЩФ, ЛДГ, липаза, общий белок, электрофорез белков
- Тощаковая гликемия (предосторожности из-за метаболических побочных эффектов АРТ)
- Липидный профиль натошак для рассмотрения в качестве исходной картины (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ)
- Креатинин, рассчитанный клиренс креатинина, общий анализ мочи (к примеру, при ВИЧ-ассоциированной нефропатии может обнаруживаться протеинурия, при сахарном диабете – глюкозурия/микроальбуминурия)
- Серологическое обследование на гепатиты: А, В (при необходимости D) и С (коинфекция? кандидат на вакцинацию?)

- Серологическое обследование на сифилис: РПГА с трепонемным антигеном, при необходимости – анализ на кардиолипиновые антитела (VDRL), РИФ-Абс с IgM (Коинфекция?)
- Скрининг на гонорею и хламидиоз, при необходимости – мазок из анального отверстия/уретры и со стенки глотки (анализ проводится методом ПЦР, см., к примеру, результаты исследования PARIS, проведенного в РКИ в 2011 году)
- Серологическое обследование на токсоплазмоз: отсутствие IgG – профилактика (не есть мясо после недостаточной термической обработки, особая гигиена после контакта с кошачьими фекалиями), наличие IgG – медикаментозная профилактика при уровне CD4 < 200 клеток/мкл
- Серологическое обследование на ЦМВ: отсутствие IgG – профилактика (безопасный секс), наличие IgG – фундоскопия при уровне CD4 < 100 клеток/мкл, ПЦР на ЦМВ или анализ на антиген pp65 (маркер активности)
- Анализ на криптококковый антиген при наличии неврологической симптоматики
- Серологическое обследование на IgG к вирусу ветряной оспы, кори, краснухи (см. главу, посвященную вакцинации)
- Посев крови на гемокультуру при острых инфекциях

## Клиническое обследование

- Физикальное обследование (также рост/вес, ИМТ), ориентировочное неврологическое обследование (в том числе тест на вибрационную чувствительность и мини-тест на интеллектуально-мнестические способности)
- При наличии очаговой неврологической симптоматики (парезы, нарушение ориентации, судорожные припадки) – экстренное выполнение КТ/МРТ для исключения, к примеру, токсоплазмоза
- Внутривенное введение туберкулина (проба Менделя-Манту). Ранее применяемая доза 10 МЕ соответствует дозе современного препарата 2 МЕ (2 МЕ = 0,04 мкг туберкулина PPD RT23). При размере инфильтрата более 5 мм – реакция положительная, возможна медикаментозная профилактика. В качестве альтернативы можно рассматривать методы TIGRA (T.SPOT.TB® или Quanti-FERON-TB Gold IT®); см. раздел «Туберкулез».
- Рентгенография ОГК: спорный метод обследования, целесообразен только при положительном результате внутривенной пробы с туберкулином или наличии признаков заболеваний органов грудной клетки
- УЗИ ОБП: безвредный метод исследования, полученные данные используются для описания исходного состояния (Спленомегалия? Лимфома? Состояние печени/почек?)
- ЭКГ, ФВД: простые тесты для исключения сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, определение N-МНП при заболеваниях сердца, расчет сердечно-сосудистого риска
- Для всех ВИЧ-инфицированных пациентов – скрининг на ВПЧ-ассоциированные остроконечные кондиломы, генито-анальные дис-/неоплазии (см. рекомендации DAIG и главу, посвященную аспектам гинекологии: мазок по Папаниколау с учетом риска, при необходимости – аноскопия, кольпоскопия, биопсия)
- Фундоскопия, особенно при уровне CD4 < 100 клеток/мкл (консультация офтальмолога), с целью исключения активного ЦМВ-ретинита или рубцовых изменений. Целесообразно даже при хорошем иммунном статусе (полученная фотодокументация используется для описания исходного состояния)
- Возможна консультация по поводу питания, лечение нарушений пищеварения
- При наличии факторов риска развития остеопороза – анализ на (25 ОН-)витамин D, при необходимости – измерение плотности костной ткани
- Оценка необходимости вакцинации (см. главу, посвященную вакцинации)
- Оценка необходимости профилактики ОИ

## 516 Практические аспекты ВИЧ-медицины

- Оценка показаний к антиретровирусной терапии

### **Результат**

- Оценка состояния пациента на предмет срочности терапии острых оппортунистических инфекций или сопутствующих заболеваний
- Разработка стратегии АРТ с учетом краткосрочных и долгосрочных аспектов

## 14. Синдромный подход в ВИЧ-медицине

STEFAN MAUSS

Эта глава содержит подробные указания по дифференциальной диагностике симптомов и синдромов, часто встречающихся у ВИЧ-инфицированных пациентов. Часто в дифференциальной диагностике может помочь оценка иммунного статуса. Отдельно представлены причины, связанные преимущественно со снижением клеточного иммунитета (уровень клеток CD4 чаще всего  $< 200$ /мкл, часто высокий уровень РНК ВИЧ). То есть чем меньше количество клеток CD4 и выше вирусная нагрузка, тем шире и экзотичнее спектр причин и тем интенсивнее должен быть диагностический процесс.

	Диагностика	Возможная причина
<b>Жалобы со стороны заднего прохода</b>	<b>Основные методы диагностики:</b> Анамнез: Боли, выделения (гнойные, кровянистые, бесцветные), Ощущение инородного тела, зуд Пальцевое исследование (внимание: на нетромбированные геморроидальные узлы не надавливать) Проктоскопия (при необходимости – мазок на гонококки [быстрая транспортировка!] + хламидии [ПЦР, для культурального исследования нужна особая питательная среда, при необходимости - типирование] не забыть!), при необходимости - биопсия	Гонорея (гнойные выделения) Венерическая гранулема (Chlamydia trachomatis, при хроническом течении наблюдается местнодеструктурирующее действие!) Анальная трещина Геморрой (внимание: диагноз исключения!) Энтеробиоз (преимущественно зуд в передней части) Псориаз перианальной области (поражение ягодичной складки) Первичный сифилитический очаг – твердый шанкр (безболезненный) Анальный герпес
	<b>Методы расширенной диагностики:</b> Серологическое обследование на сифилис, на Chlamydia trachomatis Трансректальное УЗИ (при необходимости – эндосонография) КТ ОМТ (лимфоузлы, утолщение стенок прямой кишки, абсцессы) Введение гастрографина в свищевые ходы Мазок из заднего прохода на цитологию (внимание: специфичность и чувствительность метода ограничена)	Остроконечные кондиломы Анальная карцинома (в начальной стадии часто выглядит как свищ или уплотненные кожные складки) Неспецифическая экзема перианальной области Дерматомикоз перианальной области Анальный свищ Парапроктит (локальное давление и спонтанная боль) Язвенный колит (проктоколит) Болезнь Крона (при необходимости – исследование свищевых ходов) Механическая травма (атипичные разрывы при отсутствии свежего воспаления окружающих тканей, к примеру, травмы вследствие введения фаллоимитатора, занятий фистингом)
		<b>Низкий уровень CD4:</b> Язвенное ЦМВ-поражение, некротический анальный герпес

	<b>Диагностика</b>	<b>Возможная причина</b>
<b>Анемия</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b>  Физикальное обследование/анамнез:  Состояние лимфоузлов, размеры селезенки, злоупотребление алкоголем?,  Акушерско-гинекологический анамнез,  Операции на ЖКТ? (резекция терминального отдела подвздошной кишки, гастрэктомия)  Происхождение (талассемия распространена в средиземноморском регионе, серповидноклеточная анемия – в Африке)  Менструации (интенсивность, частота)  Прием лекарственных препаратов, питание  ОАК (MCV, MCH! – внимание! НИОТ-ассоциированный макроцитоз!)  АлАТ, АсАТ, ЛДГ, билирубин, ЩФ, креатинин, мочевины, СРБ, СОЭ.  А также: сывороточное железо, ферритин, ретикулоциты, гаптоглобин, витамин В 12, фолиевая кислота, анализ кала на скрытую кровь</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b>  УЗИ, ФГДС (кровотечения, атрофический гастрит), колоноскопия  Проба Кумбса, электрофорез гемоглобина  Аспирация костного мозга</p>	<p><b>Прием лекарственных препаратов:</b>  (к примеру, AZT, пириметамин, изониазид, ганцикловир, рибавирин, боцепревир, телапревир)  Желудочно-кишечные и гинекологические кровотечения (Fe ↑, ферритин ↓)  Анемия на фоне инфекционных и опухолевых заболеваний (Fe ↓, ферритин ↑)  Болезнь Кастлемана  Недостаточное, нерациональное питание</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b>  Анемия хронических инфекционных заболеваний (Fe ↓, ферритин ↑)  Синдром мальабсорбции  Инфильтрация костного мозга (к примеру, НХЛ, МАС, лейшманиоз)</p>
<b>Депрессия</b>	<p>Беседа с выяснением предыстории проблем  Медикаментозный анамнез  Употребление наркотиков в анамнезе  Лабораторные анализы: ТТГ, сТЗ, сТ4</p>	<p>Реактивная или эндогенная депрессия  Гипотиреоз  Прием лекарственных препаратов (кортизона, эфавиренза, интерферона)</p>
<b>Диарея</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b>  Анамнез (продолжительность, лихорадка, частота, зависимость от питания, время суток, пребывание в поездке, прием лекарственных препаратов)  Анализ кала на сальмонеллы, шигеллы, кампилобактер, E. coli (энтеротоксичные штаммы), токсин Cl. difficile (нестабилен!), исследование должно выполняться в тот же день), лямблии, амёбы, криптоспоридии, микроспоридии, кандиды, яйца глист, при необходимости – анализы на аденовирусы, норовирусы и ротавирусы (анализ кала можно повторить через несколько дней, после очередного цикла развития паразитов)  СРБ, ОАК с формулой (лейкоцитоз, эозинофилия)</p>	<p>Инфекционный гастроэнтерит (выявление возбудителя – см. колонку «диагностика»)  Прием лекарственных препаратов (все ИП, а также НИОТ, тенофовир, антибиотики [псевдомембранозный колит!], прием ганцикловира внутрь)  ВИЧ-ассоциированная диарея (без АРТ или неэффективная АРТ)  Непереносимость лактозы (&gt;90% у африканцев негроидной расы, 10-15% в Центральной Европе)  Колонизация кишечника патогенными бактериями (чаще постоперационная)  Хроническое воспалительное заболевание кишечника  Хологенная диарея (преимущественно постпрандиальная)  Функциональная диарея (отсутствует по ночам)</p>



Диагностика		Возможная причина
	<p><b>Методы расширенной диагностики:</b> Колоноскопия, ФГДС с биопсией (целиакия, МАС-инфекция) и анализом сока двенадцатиперстной кишки (лямблии) H2-дыхательный тест (лактоза, фруктоза, сорбит, при необходимости – глюкоза, с целью исключения бактериальной колонизации тонкого кишечника)</p>	<p><b>Низкий уровень CD4:</b> Крипто-/микроспоридиоз, МАС, ЦМВ, диссеминированная саркома Капоши с поражением кишечника</p>
<b>Дисфагия</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b> Осмотр полости рта (молочница?) Анамнез (рефлюксоподобные жалобы, прием лекарственных препаратов, алкоголь?) Возможна краткосрочная пробная терапия (системный антимикотический препарат или ингибитор протонной помпы) <b>Методы расширенной диагностики:</b> ФГДС (с биопсией), возможно также выполнение рентгеноскопии пищевода с барием или гастрографином (при подозрении на свищи или дивертикулы) Эзофагоманометрия (ослабление или усиление перистальтики пищевода)</p>	<p>Рефлюкс-эзофагит Эозинофильный эзофагит Рак пищевода Гипермобильность пищевода Ахалазия Дивертикул пищевода Железодефицит (синдром Пламмера-Винсона) Компрессия пищевода извне (зоб, лимфоузлы) Медикаментозно-токсический эзофагит (к примеру, при приеме тетрациклина, препаратов железа, бифосфонатов) <b>Низкий уровень CD4:</b> Кандидоз пищевода ЦМВ/ВПГ-эзофагит</p>
<b>Одышка</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b> Физикальное обследование (цианоз, бледность, аускультация легких, пульс), ОАК, рентгенография ОГК, ЭКГ (признаки инфаркта, мерцательная аритмия, нарушения ритма высокой степени, синдром S<sub>1</sub>Q<sub>III</sub> при перегрузке правых отделов при легочной эмболии), измерение АД (гипертензия)</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b> Анализ газового состава крови (pO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, кислотно-основное состояние), Функция легких (ОФВ<sub>1</sub>, при необходимости - бодиплетизмография [обструкция, эмфизема]) КТ ОГК, уровень лактата (при необходимости непрямым методом – анализ газового состава крови), сцинтиграфия легких, УЗИ глубоких вен нижних конечностей с доплерографией, при необходимости - флебография</p>	<p>Анемия (см. выше) Бактериальная пневмония Застойная сердечная недостаточность Ацидоз с компенсаторной гипервентиляцией (лактацидоз, потеря бикарбонатов с диареей) Легочная эмболия при тромбозе глубоких вен нижних конечностей Бронхиальная астма Эмфизема легких</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b> Пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, ЦМВ-пневмония, СК с поражением легких</p>
<b>Сыпь</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b> Анамнез: прием лекарственных препаратов и определенных пищевых продуктов, повседневная экспозиция аллергенов (в профессиональных или домашних</p>	<p>Аллергическая или токсическая реакция (на ННИОТ, АВС, АРV, антибиотики [ко-тримоксазол!], теллапревир), употребление определенных продуктов питания или</p>

	<b>Диагностика</b>	<b>Возможная причина</b>
	<p>условиях) Локализация (фотоаллергическая реакция, контакт с никелем, механическая нагрузка) ВИЧ-статус (уровень CD4, РНК ВИЧ), уровень IgE, серологическое обследование на сифилис</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b> Диагностика чесотки Аллергопробы Биопсия кожи</p>	<p>контакт с другими аллергенами Псориаз Сыпь на фоне экзико́за Чесотка Сифилис II (нет зуда!) Эозинофильный фолликулит «Острая ВИЧ-инфекция» (также при перерывах в АРТ!) <b>Низкий уровень CD4:</b> ВИЧ-ассоциированный дерматоз</p>
<b>Лихорадка</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b> Анамнез (симптоматика со стороны других органов), ОАК, СРБ, БАК, целенаправленная диагностика в зависимости от преобладающей симптоматики со стороны отдельных органов (рентгенография ОГК, анализ мокроты/кала на возбудитель, серологическое обследование на антитела и т. д.) Исключить малярию путем сбора соответствующего анамнеза</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b> При лихорадке неясного генеза: культуральное исследование крови на бактериальный возбудитель, грибки и микобактерии, серологическое обследование на сифилис и ВЭБ-инфекцию, при необходимости – пункция костного мозга с гистологическим анализом и выявление возбудителя, диагностический поиск лимфомы При соответствующем происхождении и отсутствии другой причины – генотипирование на семейную средиземноморскую лихорадку (ген MEFV)</p>	<p>Острые бактериальные или вирусные инфекции Реакция гиперчувствительности (абакавир!), лекарственная лихорадка (к примеру, на котримоксазол) Реакция Герксгеймера на начало терапии сифилиса Туберкулез В-симптоматика при злокачественных новообразованиях (подозрение на НХЛ, болезнь Ходжкина, болезнь Кастлемана) Средиземноморская лихорадка</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b> Оппортунистические инфекции Микобактериозы Феномен восстановления иммунитета после начала АРТ Криптококкоз, лейшманиоз</p>
<b>Изменение вкусовых ощущений</b>	<p>Осмотр полости рта, сывороточный уровень железа, ферритин, содержание витамина В12 в сыворотке крови Злоупотребление алкоголем? Прием лекарственных препаратов?</p>	<p>Кандидозный стоматит Железодефицит (синдром Пламмера-Винсона) Дефицит витамина В12 (глоссит Хантера) Прием лекарственных препаратов (ритонавир, кларитромицин, боцепревир)</p>
<b>Потеря массы тела</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b> Анамнез (диарея, дисфагия, рвота, лихорадка, питание - диета? Нерациональное питание? прием лекарственных препаратов) Осмотр (липоатрофия конечностей и</p>	<p>Гипертиреоз Побочные эффекты интерферонотерапии Липоатрофия В-симптоматика злокачественных новообразований (подозрение на</p>

	<b>Диагностика</b>	<b>Возможная причина</b>
	<p>ягодичных мышц, общее истощение)            ВИЧ-статус (уровень CD4, РНК ВИЧ)            Уровень ТТГ</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b>            Боди-импедансный анализ (БИА)            Рентгенография ОГК, УЗИ ОБП            Исключение синдрома мальабсорбции (тест с ксилозой, ФГДС, колоноскопия)            Онкопоиск (рентгенография ОГК, УЗИ ОБП, анализ кала на скрытую кровь, при необходимости – КТ ОГК и ОБП, ФГДС, колоноскопия, пункция костного мозга)            Внимание: дифференциальная диагностика от атрофической липодистрофии</p>	<p>НХЛ, болезнь Ходжкина)  <b>Низкий уровень CD4:</b>            Неконтролируемая ВИЧ-инфекция (синдром кахексии)            Заболевания, связанные с усиленным потреблением питательных веществ (хронические инфекции, такие как ТВС, МАС или злокачественные опухоли)            Синдром кишечной мальабсорбции (кишечная МАС-инфекция, амилоидоз)</p>
<b>Кашель</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b>            Анамнез (острый/хронический?, продуктивный/непродуктивный? связан ли с физической нагрузкой? одышка? лихорадка? сезонный или ситуационный? никотиновая зависимость? профессиональная вредность? прием лекарственных препаратов?)            Аускультация легких и сердца            Рентгенография ОГК            ОАК, СРБ, ЛДГ, дополнительно – уровень IgE            Анализ мокроты на возбудитель (бактерии, микобактерии, грибки)</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b>            КТ ОГК, диагностическая бронхоскопия, оценка функции легких (ОФВ<sub>1</sub>)</p>	<p>Острый или хронический бронхит (бактериальный, вирусный, токсический, аллергический)            Аллергическая реакция (пыльца, профессиональная экспозиция или контакт с аллергеном в других условиях)            Прием лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ)            Застойная сердечная недостаточность, плевральный выпот            Рак легкого            ГЭРБ</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b>            Интерстициальная (бактериальная, пневмоцистная, реже – вирусная или грибковая) или альвеолярная пневмония (почти всегда бактериальная)</p>
<b>Желтуха</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b>            Анамнез (лекарственные препараты, АРТ, контакт с больным вирусным заболеванием, сопутствующие симптомы [колики, боли, артралгии, лихорадка])            УЗИ ОБП            Билирубин (прямой, не прямой), АлАТ, АсАТ, γ-ГТП, ЩФ, ЛДГ, ОАК            Серологическое обследование на гепатиты А, В, С            Серологическое обследование на сифилис</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b>            Гаптоглобин, ретикулоциты            КТ/МРТ ОБП, РХПГ,</p>	<p><i>Внутрипеченочный холестаз:</i>            Острый вирусный гепатит: повышение уровня прямого и непрямого билирубина;            Токсический гепатит: повышение уровня прямого и непрямого билирубина (невирапин, абакавир, типранавир, туберкулостатики – немедленная отмена);            Медикаментозно-индуцированное нарушение экскреции билирубина: повышение уровня непрямого билирубина (атазанавир, индинавир);            Болезнь Мейленграхта/Жильбера:</p>

	<b>Диагностика</b>	<b>Возможная причина</b>
	МР-холангиография	<p>повышение уровня непрямого билирубина, уровень общего билирубина &lt;3 мг/дл (возможно генотипирование)</p> <p>Вторичный сифилис</p> <p>Прогрессирующий цирроз печени: повышение уровня прямого и непрямого билирубина</p> <p><i>Внепеченочный холестаз:</i></p> <p>Холангиолитиаз (колики! повышение уровня прямого билирубина), злокачественные опухоли (часто без болевого синдрома! повышение уровня прямого билирубина), лимфаденопатия (подозрение на МАС, НХЛ, БХ) (повышение уровня прямого билирубина), первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, гемолиз (повышение уровня непрямого билирубина, низкий уровень гаптоглобина) (прием лекарственных препаратов, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, инфекции, гемоглобинопатии, дефицит Г-6-ф-ДГ)</p>
<b>Головная боль</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b></p> <p>Анамнез: локализация и частота, характеристики боли, сопутствующие симптомы (аура при мигрени, односторонний конъюнктивит при синдроме Бинга-Хортон), прием лекарственных препаратов (нитраты, AZT, Виагра®), наркозависимость, никотиновая зависимость, злоупотребление алкоголем</p> <p>Неврологическое обследование (менингизм, моторные или сенсорные нарушения, реакция зрачков)</p> <p>Измерение АД (гипертензия)</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b></p> <p>Рентгенография придаточных пазух носа, КТ/МРТ черепа, люмбальная пункция</p>	<p>Головная боль напряжения</p> <p>Мигрень (односторонняя локализация боли)</p> <p>Предвестники мигрени</p> <p>Головная боль при синдроме Бинга-Хортон</p> <p>Артериальная гипертензия</p> <p>Острый и хронический синусит</p> <p>Синдром отмены</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b></p> <p>Токсоплазмоз головного мозга, менингит (бактериальный, криптококковый, НХЛ, ТВС)</p>
<b>Судорожные припадки</b>	<p>Анамнез (дифференциальный диагноз с обмороком)</p> <p>Злоупотребление алкоголем и прием наркотиков в анамнезе (синдром отмены?)</p>	<p>Синдром отмены алкоголя, бензодиазепинов, героина</p> <p>Отсутствие сна</p> <p>Кровоизлияние в головной мозг или ишемия головного мозга</p>

	<b>Диагностика</b>	<b>Возможная причина</b>
	<p>Физикальное обследование (менингизм, ширина зрачков, АД, речь и способность к пониманию речи, неврологическая симптоматика) Беременность? КТ/МРТ черепа с контрастным усилением, ЭЭГ (с провокационной пробой)</p>	<p>Гипертонический криз Гестоз/эклампсия Опухоль головного мозга</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b> Токсоплазмоз, НХЛ головного мозга, ПМЛ, менингит (бактериальный, криптококковый, ТВС)</p>
<b>Лимфаденопатия</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b> Клиническое обследование (консистенция, смещаемость, болезненность при пальпации, локализация) Анамнез (скорость увеличения лимфоузлов, распространение, В-симптоматика, перерыв в АРТ) ВИЧ-статус (CD4, РНК ВИЧ) Серологическое обследование на ЦМВ, ВЭБ, токсоплазмоз, сифилис Туберкулиновый тест Количественная оценка содержания иммуноглобулинов Электрофорез белков УЗИ (лимфатических узлов, ОБП) <b>Методы расширенной диагностики:</b> КТ/МРТ ОГК и ОБП Биопсия лимфоузлов, в том числе эксцизионная</p>	<p>ВИЧ-лимфаденопатия, Туберкулез лимфатических узлов Инфекционный мононуклеоз Острая ЦМВ-инфекция Вторичный сифилис (увеличение паховых лимфоузлов: другие ЗППП) Болезнь Кастлемана Метастазы злокачественных опухолей Неходжкинская лимфома Болезнь Ходжкина Саркома Капоши Дифференциальный диагноз: ВИЧ-ассоциированная сиаладенопатия поднижнечелюстных или верхнечелюстных желез</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b> Атипичный микобактериоз НХЛ/БХ</p>
<b>Ночная потливость</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b> Анамнез (продолжительность, лихорадка, потеря массы тела, АРТ) Злоупотребление алкоголем и прием наркотиков в анамнезе (синдром отмены?) Признаки инфекции? Исследование лимфатических узлов ОАК, СРБ, БАК, рентгенография ОГК, УЗИ ОБП <b>Методы расширенной диагностики:</b> КТ/МРТ ОГК и ОБП Биопсия лимфоузлов, в том числе эксцизионная</p>	<p>В-симптоматика (подозрение на НХЛ, БХ, болезнь Кастлемана) Вторичный сифилис Ретровирусный синдром при перерыве в АРТ Туберкулез Малярия Синдром отмены</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b> Неконтролируемая ВИЧ-инфекция, различные ОИ</p>
<b>Отеки</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b> Анамнез (распределение отеков, время их возникновения) Клиническое обследование (варикоз, распределение отеков, асцит?), АД, ОАК,</p>	<p>Печеночная/почечная недостаточность Аллергия Сердечная недостаточность Гипотиреоз</p>

	<b>Диагностика</b>	<b>Возможная причина</b>
	<p>АлАТ, АсАТ, <math>\gamma</math>-ГТП, альбумин, креатинин, мочеви́на, ТТГ</p> <p>Анализ мочи по экспресс-полоске (протеинурия?)</p> <p>Медикаментозный анамнез</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b></p> <p>УЗИ ОБП, эхокардиография, рентгенография ОГК, анализ мочи на белок (количественная оценка) или измерение соотношения белок/креатинин в моче, DISC-электрофорез белков мочи при протеинурии</p> <p>При необходимости – пункция печени и почек, колоноскопия</p> <p>При одностороннем отеке – дуплексная сонография, при необходимости – флебография (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз подмышечной или подключичной вены)</p>	<p>Прием лекарственных препаратов (стероиды, глитазоны, гормон роста)</p> <p>Лимфедема</p> <p>Отек Квинке</p> <p>Нефротический синдром</p> <p>Тромбоз глубоких вен нижних/верхних конечностей</p> <p>Болезнь Кастанеллана</p> <p>Прием амлодипина, кортикостероидов</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b></p> <p>Потеря белка через кишечник (к примеру, при СК, хроническом колите, МАС-инфекции)</p> <p>Катаболизм при кахексии</p>
<b>Парестезии</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b></p> <p>Анамнез (распределение отеков, их характеристики, время возникновения, прием лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем)</p> <p>Неврологическое обследование (вибрационная, тактильная и температурная чувствительность, мышечная сила)</p> <p>Плазменная концентрация витамина В12 (атрофический гастрит, резекция подвздошной кишки, гастрэктомия)</p> <p>Тощаковая гликемия, уровень HbA1c</p> <p>Серологическое обследование на сифилис</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b></p> <p>КТ/МРТ соответствующего отдела позвоночника (компрессия нервного корешка или спинного мозга злокачественной опухолью, грыжа межпозвоночного диска, остеохондроз, абсцесс)</p> <p>Оценка скорости проведения нервного импульса</p> <p>Биопсия нерва, при необходимости – люмбальная пункция</p>	<p>Медикаментозно-индуцированная полинейропатия (подозрение – прием DDC, DDI, D4T, изониазида без витамина В6)</p> <p>Алкогольная полинейропатия</p> <p>Диабетическая полинейропатия</p> <p>Сифилитическая миелопатия («спинная сухотка»)</p> <p>Дефицит витамина В12</p> <p>Компрессия спинного мозга или нервного корешка (грыжа межпозвоночного диска, абсцедирование, невринома, шваннома)</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b></p> <p>ВИЧ-ассоциированная полинейропатия</p> <p>ЦМВ-миелит</p>
<b>Нарушение зрения</b>	<p>Анамнез (качество и длительность симптомов? проходящие или стойкие? прием лекарственных препаратов?)</p> <p>Ориентировочное обследование (поражение глаз?), поля зрения (гомимное или гетеримное)</p>	<p>Глаукома, рассеянный склероз</p> <p>Прием этамбутола</p> <p>Сифилис (гуммы? ретинит?)</p> <p>Инфаркт головного мозга на фоне употребления кокаина</p> <p>Кровоизлияние в головной мозг или</p>

	<b>Диагностика</b>	<b>Возможная причина</b>
	<p>выпадение полей зрения)            Во всех случаях немедленное выполнение фундоскопии!            Периметрия, измерение внутриглазного давления, при необходимости – КТ/МРТ черепа (состояние глазного нерва, коры затылочной части головного мозга)</p>	<p>ишемия головного мозга            Предвестники мигрени            Аденома гипофиза            Диабетическая ретинопатия            Отслойка сетчатки            Катаракта (старческая, стероид-индуцированная)</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b>            ЦМВ-ретинит            Токсоплазмозный ретинит или токсоплазмоз головного мозга, ПМЛ, криптококковый менингит, ВИЧ-энцефалопатия, другие вирусные инфекции (ВПГ, ВЗВ)            Лимфома головного мозга</p>
<b>Боль в груди</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b>            Анамнез (чувство нехватки воздуха, чувство страха, дисфагия, рефлюксоподобные жалобы, возникает при напряжении или в покое)            Измерение АД, ЭКГ в покое            При подозрении на сердечную патологию – дополнительно анализ на уровень КК, ЛДГ, тропонин-Т            При подозрении на легочную эмболию: D-димеры, сцинтиграфия легких</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b>            Рентгенография ОГК, ЭКГ при нагрузке, катетеризация камер сердца, ФГДС, КТ ОГК</p>	<p>Стенокардия            Инфаркт миокарда            Гипертензия            Рефлюкс-эзофагит            ТЭЛА</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b>            Кандидозный эзофагит            Герпетический эзофагит            ЦМВ-эзофагит</p>
<b>Тромбоцитопения</b>	<p><b>Основные методы диагностики:</b>            Анамнез (АРТ? показатели ВИЧ-статуса, симптоматика острой инфекции, состояние клапанов сердца, протезы сосудов)            УЗИ ОБП (селезенка, печень)            Медикаментозный анамнез            Контрольный анализ в цитратной плазме для исключения лабораторных артефактов</p> <p><b>Методы расширенной диагностики:</b>            Пункция костного мозга</p>	<p>Иммунная тромбоцитопения            Цирроз печени            Преходящая тромбоцитопения в рамках острой инфекции            Прием лекарственных препаратов, к примеру, химиотерапия, интерферонотерапия, гепаринотерапия (гепарин-индуцированная тромбоцитопения!)            Эндопротезы (клапанов сердца? сосудов?)</p> <p><b>Низкий уровень CD4:</b>            ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения            Инфильтрация костного мозга (к примеру, НХЛ, МАС, лейшманиоз)</p>

## 15. Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов

THOMAS WEITZEL

Для пациентов с ВИЧ-инфекцией характерно повышение заболеваемости и смертности от многих инфекционных заболеваний, которые можно предотвратить путем вакцинации. Тем не менее, для них также характерно повышение риска развития побочных эффектов вакцинации и неэффективной вакцинации. В связи с этим показания к вакцинации и время ее выполнения устанавливаются индивидуально. Чем лучше иммунный статус, тем лучше ответ на вакцинацию, поэтому показания к вакцинации должны оцениваться непосредственно после установления диагноза ВИЧ-инфекции (см. главу *Опросник для пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией*). При прогрессирующем иммунодефиците вакцинация часто бывает неэффективной или даже противопоказана. В связи с этим должна быть обеспечена защита контактных лиц, с пациентом следует провести беседу о риске заражения и по возможности рассмотреть возможность пассивной иммунизации. После подъема уровня клеток CD4 на фоне АРТ при необходимости проводится повторная вакцинация. Существующие данные свидетельствуют о том, что многие ВИЧ-инфицированные пациенты имеют недостаточный уровень поствакцинального иммунитета (Molton 2010, Mohseni-Sadar 2010).

### Оценка защитного действия

Чем хуже иммунный статус, тем меньше следует ожидать эффективной защиты от инфекции. Согласно ранее установленному эмпирическому правилу, при снижении уровня CD4 менее 300 клеток/мкл иммунный ответ снижается, а при снижении менее 100 клеток/мкл можно не ожидать успешной вакцинации (Rousseau 1999). Новые данные ставят этот факт под вопрос, поскольку при введении некоторых вакцин (к примеру, гриппозной) успех наблюдается во всех случаях эффективного подавления репликации вируса, независимо от уровня CD4 (Natakeyama 2011). Тем не менее, при подъеме уровня CD4 >200 клеток/мкл рекомендуется повторная вакцинация. При оценке потенциальной пользы вакцинации необходимо учитывать следующие факторы:

Предшествующий иммунитет	Риск инфицирования
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Перенесенные инфекции</li> <li>• Предшествующая вакцинация (внимание: поствакцинальный иммунитет снижается при ухудшении иммунного статуса, при необходимости – контроль титра антител)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Риск заражения при половых контактах</li> <li>• Профессиональный риск</li> <li>• Контакт с больными</li> <li>• Контакт с детьми</li> <li>• Путешествия</li> </ul>

### Оценка риска вакцинации

После вакцинации часто наблюдается временное повышение вирусной нагрузки, что является результатом стимуляции клеточного иммунитета. Пиковые значения достигаются через 1-3 недели, поэтому в течение первых 4 недель после вакцинации стандартный анализ на вирусную нагрузку выполняться не должен. В данном случае виремия, по-видимому, не имеет клинического и иммунологического значения. Тем не менее, в одном из исследований у 2 из 34 пациентов после введения гриппозной вакцины были выявлены новые мутации генов ОТ или протеазы (Kolber 2002). Повышение вирусной нагрузки во время беременности может (теоретически) повышать риск передачи инфекции.

В отличие от убитых вакцин, введение живых вакцин характеризуется высоким риском манифестации вакцинального заболевания. Тяжелые осложнения наблюдаются, в том числе, после вакцинации от таких заболеваний, как ветряная оспа, туберкулез, желтая лихорадка,



корь. Тем не менее, введение живых вакцин ВИЧ-инфицированным пациентам принципиально не запрещено.

## Условия вакцинации

У пациентов с плохим иммунным статусом следует обратить внимание на необходимость проведения вакцинации в более тесных рамках (включая ежегодную вакцинацию против гриппа). Тем не менее, применение некоторых живых вакцин повышает риск заражения. Таким образом, существуют следующие правила вакцинации:

- У ВИЧ-инфицированных пациентов не должен применяться ни один из видов оральной полиомиелитной вакцины или вакцины против ветряной оспы
- В течение 4 недель после введения ротавирусной вакцины нельзя даже менять памперс ребенку (Rubin 2013)
- После введения варицеллезной вакцины (защищает в том числе от опоясывающего герпеса) контакт с поврежденным участком кожи является недопустимым; после введения варицеллезной вакцины также может проводиться профилактическое лечение ацикловиром (STIKO 2005).

Возможность введения других живых вакцин не вызывает сомнений.

## Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей

Европейская рабочая группа недавно опубликовала рекомендации по этой теме (Menson 2012). В отношении вакцинации ВИЧ-инфицированных детей в Германии должны применяться общие рекомендации для детей определенного возраста, за незначительными исключениями (STIKO 2013). Тем не менее, при выраженном иммунодефиците вакцинация против кори-паротита-краснухи (КПК) не проводится. Критерии выраженного иммунодефицита являются следующими: уровень CD4 <750 клеток/мкл в возрасте 0-12 месяцев, <500 клеток/мкл в возрасте 1-5 лет, <200 клеток/мкл в возрасте старше 5 лет; либо относительная доля клеток CD4 <15 %. В Германии введение варицеллезной вакцины допустимо для детей, имеющих относительную долю клеток CD4 >25 % (STIKO 2005). Однако по другим европейским и американским рекомендациям возможность вакцинации можно рассматривать уже при значении данного показателя >15 % (Mofenson 2009, Menson 2012). В связи с отсутствием достаточного опыта 4-кратная вакцинация КПК и варицеллезной вакциной не применяется. При необходимости отказа от вышеупомянутых живых вакцин, ими должны быть вакцинированы все члены семьи, особенно братья и сестры, не перенесшие данные инфекции ранее. После вакцинации против кори и краснухи необходим серологический контроль иммунитета (Menson 2012). Вакцинация против пневмококковой инфекции у детей младше 2 лет проводится конъюгированной вакциной. Вопрос о необходимости и времени последующего введения дополнительной дозы полисахаридной вакцины является спорным (Menson 2012). Введение живой вакцины против ротавирусной инфекции, общерекомендованной в Германии с 2013 года, в США разрешено в том числе у ВИЧ-инфицированных детей, не имеющих выраженного иммунодефицита (Rubin 2013). Осложнений до настоящего времени не наблюдалось, тем не менее, эффективность данной вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей не до конца изучена (необходимо индивидуальное взвешивание факторов пользы и риска).

## Постэкспозиционная профилактика

При контакте пациента, имеющего недостаточный уровень иммунитета, с источником инфекции риск развития некоторых инфекционных заболеваний может быть снижен или, как минимум, может быть обеспечено более легкое течение инфекции. Все постэкспозиционные мероприятия, такие как активная иммунизация и химиопрофилактика (см. Таблицу 2), должны быть проведены в максимально короткие сроки.

## Тактика

**Разъяснительная беседа:** Пациент должен быть информирован об опасности заражения соответствующим заболеванием, об уровне защиты, обеспечиваемом вакцинацией, а также о рисках развития побочных эффектов вакцинации на фоне ВИЧ-инфекции (СТКО 2004).

**Время:** При наличии тяжелого острого инфекционного заболевания вакцинацию проводить нельзя; наличие легкого инфекционного заболевания без повышения температуры тела не является противопоказанием. Живые вакцины, такие как КПК, вакцина против ветряной оспы или желтой лихорадки, должны вводиться либо в один и тот же день, либо с интервалом не менее 4 недель. В течение 3 месяцев после введения иммуноглобулинов иммунизация живыми вакцинами противопоказана (кроме вакцинации против желтой лихорадки). Следует избегать вакцинации перед плановым выполнением анализа на уровень вирусной нагрузки.

**Усиливающая и повторная иммунизация:** Последнее необходимо только в том случае, если отсутствуют документально подтвержденные данные о вакцинации, и отсутствует возможность получения данной информации при сборе анамнеза. Первичная иммунизация в последующем должна быть усилена («для каждого типа вакцинации время свое»). Тем не менее, при выполнении вакцинации у ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженной иммуносупрессией необходима повторная вакцинация.

**Место введения вакцины:** На основании хорошей иммуногенности и низкой частоты осложнений практически всегда вакцины могут вводиться внутримышечно, в дельтовидную мышцу (*M. deltoideus*), у грудных детей и детей младшего возраста также возможно введение в латеральную широкую мышцу бедра (*M. vastus lateralis*). Тактика введения вакцины в ягодичную мышцу, напротив, больше не применяется. Часто допустимо также подкожное введение (см. информацию о препарате). При этом у пациентов с гемофилией чаще всего можно отказаться от применения препаратов, содержащих факторы свертывания крови, поскольку для гемостаза достаточно наложения давящей повязки (>2 минут). Некоторые вакцины требуют обязательного подкожного введения, сюда относятся, в том числе, менингококковая полисахаридная вакцина и некоторые варицеллезные вакцины. Для вакцины против желтой лихорадки также отдается предпочтение подкожному введению. Не зарегистрированной в Германии схемы внутрикожного введения вакцины против бешенства необходимо избегать ввиду потенциально сниженной иммуногенности у ВИЧ-инфицированных пациентов (Tantawichien 2001).

## Отдельные вакцины

**Столбняк/дифтерия/коклюш:** После первичной иммунизации в детском возрасте целесообразно ревакцинировать ВИЧ-инфицированных пациентов каждые 10 лет путем введения вакцины, содержащей дифтерийный и столбнячный компоненты. Согласно результатам проведенного в Дании исследования (Kurtzhals 1992) и нашим собственным наблюдениям, у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов в поствакцинальном иммунитете часто имеются «пробелы», особенно в отношении защиты от дифтерии. В зависимости от количества клеток CD4, можно наблюдать как снижение скорости подъема титра антител, так и его ускоренное снижение (Moss 2003). В настоящее время доступна комбинированная вакцина, содержащая полиомиелитный и/или коклюшный компоненты, которая пригодна для применения у ВИЧ-инфицированных пациентов. С 2009 года в отношении всех взрослых жителей Германии рекомендовано применять тактику усиления противокклюшного иммунитета путем однократного введения вышеназванной комбинированной вакцины.

**Пневмококки:** Кроме того, у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, существует повышенный риск инвазивной пневмококковой инфекции (Jordano 2004), который можно снизить путем введения 23-валентной полисахаридной вакцины (PPSV23) (Grau 2005, Rodriguez-Barradas 2008). Иммунный ответ, наблюдаемый у пациентов, имеющих уровень CD4 более 200 клеток/мкл на фоне АРТ, аналогичен наблюдаемому у здоровых пациентов (Falco 2006); тем не менее, введение вакцины в рамках когортного исследования пациентам с вирусной нагрузкой >100 000/мл характеризовалось отсутствием каких-либо преимуществ, независимо от иммунного статуса (Teshale 2008). Новые данные позволяют полагать, что введение конъюгированной вакцины обеспечивает более высокий и стойкий иммунитет у ВИЧ-инфицированных пациентов (Nunes 2012). Так в рандомизированном исследовании, проведенном в Малави, эффект данной вакцины был на 74 % выше, чем эффект плацебо (French 2010). В связи с этим в США с 2012 года рекомендовано применение вакцин двух типов: ВИЧ-инфицированные пациенты, ранее не привитые от пневмококковой инфекции, сначала получают 13-валентную конъюгированную вакцину (PCV13), затем, через 8 недель, получают вакцину PPSV23. Пациенты, ранее вакцинированные PPSV23, должны дополнительно получить дозу вакцины PCV13 по прошествии как минимум 12 месяцев. Ревакцинация PPSV23 проводится однократно через 5 лет, повторно – в возрасте 65 лет (CDC 2012). Эта новая стратегия обеспечивает дополнительную защиту и является экономически выгодной (Cho 2013). В Германии и Англии применяются следующие рекомендации: при уровне CD4 >200 клеток/мкл необходимо как минимум рассмотреть возможность вакцинации PPSV23, ревакцинация проводится каждые 5-10 лет (или при повышении уровня CD4 >200 клеток/мкл).

Результаты рандомизированного исследования, проведенного в Уганде, вводят в замешательство: частота пневмококковой инфекции в группе, получавшей вакцину PPSV23, была повышенной (French 2000). Несмотря на снижение смертности в вакцинированной группе, эффективность полисахаридной вакцины у ВИЧ-инфицированных жителей Африки была признана сомнительной (Watera 2004). В связи с этим применение вакцины PPSV23 у ВИЧ-инфицированных пациентов в развивающихся странах не включено в официальные рекомендации (ВОЗ 2012).

**Грипп:** Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерен повышенный риск тяжелого течения гриппозной инфекции и ассоциированного с этим летального исхода (Lin 2001). Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц считается эффективной (Anema 2008). Тем не менее, поскольку грипп остается актуальной причиной лихорадочных заболеваний дыхательных путей даже у вакцинированных ВИЧ-инфицированных пациентов (Klein 2007), также необходима ежегодная вакцинация лиц, контактирующих с ВИЧ-инфицированными пациентами в частных и медицинских условиях. Вакцинация осуществляется ежегодно, до начала сезона гриппа, у лиц, достигших 6-месячного возраста, независимо от уровня CD4. Дети младше 10 лет в качестве первичной вакцинации получают две дозы с интервалом 4 недели. Несмотря на то, что интраназальное введение живой вакцины у детей и подростков признано более эффективным, чем введение инактивированной вакцины, и может применяться при бессимптомной ВИЧ-инфекции, некоторые эксперты до настоящего времени не одобряют этого (Rubin 2013).

**Гепатит В:** Каждый ВИЧ-инфицированный пациент с отрицательным результатом серологического обследования на HBV должен быть вакцинирован, о чем врачи нередко забывают (Bailey 2008). Также следует предварительно оценить наличие показаний к вакцинации против гепатита А, поскольку комбинированная вакцина более эффективна, а также потенциально обладает более высокой иммуногенностью (van der Wielen 2006). Основная проблема заключается в снижении активности вакцины против гепатита В (van den Berg 2009). В зависимости от уровня клеток CD4 (в том числе минимального) и других факторов, таких как вирусная нагрузка, пол и возраст (Fisman 2002, Overton 2005), создание достаточного титра антител к HBsAg достигается лишь у 20-70 % пациентов (Laurence 2005).

В ряде исследований были получены успешные результаты многократного введения вакцины и/или увеличения ее дозы, а также добавления адъювантов (Whitaker 2012). Интересен тот факт, что АРТ сама по себе оказывает положительное влияние на результат вакцинации, даже при высоком уровне CD4 (Landrum 2009). Несмотря на то, что в настоящее время оптимальная стратегия вакцинации определена недостаточно четко, ученые пришли к консенсусу в отношении следующих пунктов:

- Вакцинация проводится по возможности в максимально ранние сроки после установления диагноза ВИЧ-инфекции
- Через 4-8 недель после введения последней дозы необходим контроль эффективности вакцинации
- Ревакцинация проводится при субоптимальном ответе на вакцинацию или его полном отсутствии (в Германии анти-НВс <100, в США <10 МЕ/л), а также при адекватном восстановлении иммунитета (в том числе после текущей схемы АРТ)

Большинство экспертов рекомендуют изначально придерживаться стандартной схемы вакцинации (3 дозы по 10-20 мкг). При неудаче первичной схемы вакцинации подростки и взрослые должны получить вакцину трехкратно в более высокой дозе (40 мкг, к примеру HBVAXPRO® 40) (Rubin 2014). Также успешно применяется комбинированная вакцина (Твинрикс®), содержащая удвоенную дозу (Cardell 2008). В Великобритании ВИЧ-инфицированным пациентам рекомендуется ежегодный контроль на наличие антител к НВsAg (Geretti 2008). При «изолированном» обнаружении анти-НВс, что нередко наблюдается при ВИЧ-инфекции (причины: ложноположительный результат анализа, потеря анти-НВс после перенесенной инфекции, скрытая HBV-инфекция), тактика остается неясной. Некоторые эксперты рекомендуют начинать с первичной иммунизации: если после введения первой дозы будут выявлены анти-НВс, это говорит о перенесенном гепатите В, при этом полный курс вакцинации не требуется (Ghandi 2005); другие эксперты рекомендуют проводить полный курс вакцинации в любом случае (Kaplan 2009).

**Гепатит А** – это инфекция, часто встречающаяся у ВИЧ-инфицированных пациентов (Fonquernie 2001). В Германии показанием к проведению вакцинации является наличие хронических заболеваний печени или повышенного риска заражения (к примеру, МСМ, больные гемофилией или лица, совершающие поездки в эндемичные регионы). В США вакцинация в детском возрасте входит в общие рекомендации. Экономически выгодным считается предварительное серологическое обследование (HAV-IgG) лиц, рожденных до 1950 года или длительно проживавших в эндемичных регионах. Существует комбинированная вакцина, содержащая также активный компонент против гепатита В, однако, по-видимому, при низком уровне CD4 и вирусной репликации она менее эффективна, чем моновакцина против гепатита В (Jimenez 2013). Ослабленный ответ на вакцинацию, наблюдаемый у ВИЧ-инфицированных пациентов, можно улучшить путем включения в схему трех доз вакцины (Launay 2008).

**Корь:** Поскольку данное заболевание у ВИЧ-инфицированных пациентов часто тяжело протекает (Kaplan 1992), все пациенты, не имеющие в анамнезе перенесенной кори или вакцинации против нее, должны по возможности получить две дозы вакцины с интервалом не менее одного месяца. О вакцинации также следует подумать у лиц, совершающих поездки в другие страны (см. главу *ВИЧ-инфекция и путешествия*). Вакцинация может проводиться при уровне CD4 >200 клеток/мкл (учесть соответствующие взвешенные значения для детей) или их доле >15 % от общего количества, при условии слабой выраженности клинической симптоматики ВИЧ-инфекции или ее полного отсутствия. Для иммунизации применяется комбинированная вакцина КПК. Также показано применение постэкспозиционной и (в зависимости от риска) предэкспозиционной профилактики иммуноглобулинами.

**Желтая лихорадка:** Имеющиеся ограниченные данные (<600 пациентов) говорят о хорошей переносимости и снижении иммуногенности, в зависимости от уровня клеток CD4 и вирусной репликации (Thomas 2012, Sidibe 2013, Barte 2014). У одного из пациентов,

перенесшего вакцинацию на фоне прогрессирующей ВИЧ-инфекции, было описано осложнение с летальным исходом (Kengsakul 2002). Считается, что пациенты с бессимптомной ВИЧ-инфекцией и уровнем CD4 >200 клеток/мкл могут быть вакцинированы в том случае, если нельзя избежать контакта с источником инфекции (Staples 2010). У лиц старше 60 лет тяжелые побочные эффекты после вакцинации против желтой лихорадки возникают чаще (Khrumava 2005), что также следует учитывать; в связи с этим в британских руководствах предписан отказ от вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов старше 60 лет (Geretti 2008). Из-за снижения ответа на вакцинацию рекомендуется контроль титра антител. Еще большей информативностью характеризуются документальные данные по сероконверсии, полученные при выполнении серологического обследования до вакцинации и через 2-3 недели после вакцинации. Если вакцинация невозможна вследствие низкого уровня CD4, следует отказаться от поездки в регионы, эндемичные по желтой лихорадке. Если в данный момент риск заражения возбудителем желтой лихорадки отсутствует, но вакцинация входит в требования к въезжающим в страну, ВИЧ-инфицированный пациент не должен вакцинироваться, вместо чего ему выдается справка от врача (медотвод).

**Вирус папилломы человека (ВПЧ):** В Германии вакцинация против данного вируса входит в стандартный календарь вакцинации для девушек-подростков (СТИКО 2013); в США она рекомендуется для лиц обоего пола в возрасте 11-12 лет. Несмотря на конкретные преимущества для ВИЧ-инфицированных пациентов, которые относятся к группе повышенного риска ВПЧ-ассоциированных новообразований (см. главу *Не-СПИД-индикаторные злокачественные новообразования*), в настоящее время в США рекомендуется «контактная» вакцинация МСМ и ВИЧ-инфицированных мужчин в возрасте до 26 лет. В настоящее время для применения у мужчин зарегистрирована только тетравалентная вакцина; что касается бивалентной вакцины, на основании содержания в ней адъювантов можно говорить о ее более высокой иммуногенности у ВИЧ-инфицированных пациентов (Menson 2012, Toft 2013). Предполагается, что ни одна из указанных убитых вакцин не характеризуется высокой частотой осложнений, поэтому обе вакцины могут применяться при ВИЧ-инфекции в индивидуальном порядке (Kaplan 2009).

**Ветряная оспа:** Ветряная оспа, как и корь, потенциально опасна для жизни ВИЧ-инфицированных пациентов (Peronne 1990). Пациенты, не имеющие в анамнезе перенесенной ветряной оспы или опоясывающего герпеса, должны пройти серологическое обследование и при уровне CD4 более 200 клеток/мкл должны быть подвергнуты вакцинации (Geretti 2008, Kaplan 2009, Rubin 2014), при этом немецкие рекомендации являются более строгими (относительное содержание CD4 >25%, СТИКО 2005). При поствакцинальных осложнениях может быть эффективен ацикловир. Следует помнить, что вакцинальный штамм вируса может реактивироваться и проявляться как опоясывающий герпес, однако это наблюдается реже, чем у вируса дикого типа. Применяемая с недавних пор в Германии вакцина содержит более высокую дозу аттенуированного штамма Ока, в связи с чем она изначально была противопоказана пациентам с ВИЧ-инфекцией (Kimberlin 2007). Тем не менее, по современным рекомендациям, она не противопоказана для применения у пациентов с уровнем CD4 >200 клеток/мкл (CDC 2011), а недавно представленные данные исследования 2 фазы свидетельствуют о хорошей переносимости данной вакцины (CROI 2012, Paper #96).

**Менингококковая инфекция:** По-видимому, ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к группе повышенного риска инвазивной менингококковой инфекции (Miller 2013). Тем не менее, поскольку этот риск в целом является крайне низким, вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов в США до сих пор не утверждена официально (Cohn 2013). В Германии для пациентов с иммунодефицитом рекомендуется применение 4-валентной конъюгированной вакцины (причем ВИЧ-инфекция не упоминается в показаниях отдельно). Поскольку в последнее время в крупных городах стало регистрироваться большое количество групповых случаев менингококковой инфекции среди МСМ, следует

рассматривать возможность вакцинации ВИЧ-положительных пациентов от этой инфекции, особенно если они относятся к данной группе риска. В США всех ВИЧ-инфицированных подростков вакцинируют двукратно с интервалом 2-3 месяца (Cohn 2013).

Таблица 1: Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов

Вакцинация <sup>1</sup>	Тип вакцины	Показания <sup>2</sup>	ВИЧ-специфические рекомендации <sup>3</sup> Примечания
<b>Холера</b>	Инактивированная + токсоид	Пребывание в эндемичных регионах, сопровождающееся риском	В Также обеспечивает защиту против некоторых форм «диареи путешественника»
<b>Дифтерия</b>	Токсоид	Общие рекомендации	В С 6-ого года жизни доза снижается
<b>ВЛМЭ (весенне-летний менингоэнцефалит)</b>	Инактивированная	Укус клеща в регионе, эндемичном по ВЛМЭ (апрель - ноябрь)	В Регионы, эндемичные по ВЛМЭ в Европе (в том числе в Германии) см. на сайте: <a href="http://www.rki.de">www.rki.de</a>
<b>Желтая лихорадка</b>	Живая	Поездки в эндемичные регионы, требование к въезжающим в страну, в том числе при транзитах	С Вакцинация только в официально зарегистрированных центрах
<b><i>Haemophilus influenzae</i> типа b (ХИБ)</b>	Полисахаридная	Дети: общие рекомендации Отсутствие селезенки	В Возможна для ВИЧ-инфицированных пациентов (Geretti 2008)
<b>Гепатит А</b>	Инактивированная	Хронические заболевания печени, гемофилия, группа повышенного риска (опасное сексуальное поведение, поездки в эндемичные регионы и т. д.)	В Рекомендации в Великобритании: Усиление через каждые 5 лет (Geretti 2008)
<b>Гепатит В</b>	Рекомбинантная, на основе антигенов	Дети: общие рекомендации Хронические заболевания повышают риск; выполняется на фоне общего здоровья у лиц с опасным сексуальным поведением, наркозависимостью, а также совершающих поездки в эндемичные регионы и т. д.	А Вакцинация возможна при повышении дозы: см. текст
<b>Вирус папилломы человека (ВПЧ)</b>	Рекомбинантная 2- и 4-валентная	Девушки в возрасте 12-17 лет: общие рекомендации (в США: подростки обоего пола)	В Вакцинация целесообразна также для женщин >17 лет, в зависимости от риска
<b>Грипп</b>	I. инактивированная/содержащая фракционированный антиген II. живая (интраназальная) <sup>4</sup>	Хронические заболевания, возраст > 60 лет, беременные женщины и др. (США: все лица старше 6-месячного возраста)	I. А II. С/D <sup>4</sup> Ежегодно появляются новые антигенные комбинации

Таблица 1: Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

Вакцинация <sup>1</sup>	Тип вакцины	Показания <sup>2</sup>	ВИЧ-специфические рекомендации <sup>3</sup> Примечания
<b>Японский энцефалит</b>	Инактиви-рованная	Поездки в эндемичные регионы, сопровождающиеся риском	В С 2009 года внедрена новая вакцина Иксиаро®
<b>Корь</b>	Живая	Дети: общие рекомендации Рожденные после 1970 года с неизвестным вакцинальным статусом или получившие только одну дозу вакцины, особенно при работе в сфере здравоохранения, контакт с детьми или иммуносупрессированными людьми, поездки в эндемичные регионы	С ВИЧ-инфицированные пациенты, не имеющие иммунитета, вакцинируются по возможности (см. текст) путем введения комбинированной вакцины КПК
<b>Менинго-кокковая инфекция (серогруппы А, С, W135, Y)</b>	I. 2-/4-валентная полисахаридная вакцина II. 1-/4-валентная <sup>4</sup> Конъюгированная вакцина	Дети: общие рекомендации (серогруппа С) Иммунодефицит (особенно дефицит комплемента, гипогаммаглобулинемия, отсутствие селезенки) Поездки в эндемичные регионы	В Рекомендации в Великобритании: ВИЧ-инфицированные пациенты в возрасте < 25 лет (Geretti 2008) Рекомендации АСІР: ВИЧ-инфицированные подростки (4-валентная конъюгированная вакцина, 2 дозы) (Cohen 2013) Рекомендации ВОЗ: прогрессирующая ВИЧ-инфекция (ВОЗ 2011)
<b>Эпидеми-ческий паротит</b>	Живая	Дети: общие рекомендации Восприимчивые лица <sup>5</sup> , часто контактирующие с детьми	С Комбинированная вакцина КПК
<b>Коклюш</b>	Бесклеточная, антигенная	Дети: общие рекомендации Взрослые: однократная ревакцинация, общие рекомендации	В Доступна только в комбинации со столбнячным/дифтерийным компонентом + полиомиелитная вакцина
<b>Пневмокок-ковая инфекция</b>	I. 23-валентная полисахаридная II. 13-валентная конъюгированная	Хронические заболевания, иммунодефицит, возраст > 60 лет	I. А II. А (новые рекомендации США см. текст)
<b>Полиомие-лит</b>	I. Инактивированная (ИПВ) II. Живая (ОПВ) <sup>6</sup>	Дети: общие рекомендации Ревакцинация: поездки в эндемичные регионы	I. В II. D
<b>Ротавирус</b>	Живая	Дети: общие рекомендации	См. текст
<b>Краснуха</b>	Живая	Дети: общие рекомендации Восприимчивые женщины, <sup>5</sup> планирующие беременность, восприимчивые лица <sup>5</sup> , часто контактирующие с детьми	С Комбинированная вакцина КПК

Таблица 1: Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

Вакцинация <sup>1</sup>	Тип вакцины	Показания <sup>2</sup>	ВИЧ-специфические рекомендации <sup>3</sup> Примечания
<b>Столбняк</b>	Токсоид	Общие рекомендации	В
<b>Бешенство</b>	Инактивирован-ная	Контакт с животными в эндемичных регионах, поездки в эндемичные регионы, сопровождающиеся риском	В Снижение ответа Контроль титра антител, Схема внутрикожного введения в рамках постэкспозиционной профилактики не применяется, 4-дозовая схема не применяется
<b>Туберкулез</b>	Живая <sup>6</sup>	В Германии не рекомендуется	D
<b>Тиф</b>	I. Полисахарид-ная II. Живая	Поездки в эндемичные регионы, сопровождающиеся риском	I. В II. D
<b>Ветряная оспа</b>	Живая	Дети: общие рекомендации Восприимчивые женщины <sup>5</sup> , планирующие беременность, восприимчивые лица <sup>5</sup> , часто контактирующие с детьми и иммуносупрессированными людьми, перед началом иммуносупрессивной терапии	С ВИЧ-инфицированные пациенты, не имеющие иммунитета, вакцинируются по возможности (см. текст)

<sup>1</sup> Следует применять комбинированную вакцину, при ее наличии

<sup>2</sup> Полный список всех показаний: STIKO 2013

<sup>3</sup> А = рекомендовано при ВИЧ-инфекции, В = применяется при ВИЧ-инфекции, независимо от иммунного статуса, С = применяется при ВИЧ-инфекции, в зависимости от иммунного статуса (см. текст), D = противопоказано при ВИЧ-инфекции

<sup>4</sup> Информация о препарате: возможно применение у пациентов с бессимптомной ВИЧ-инфекцией. Рекомендации США: не применять при ВИЧ-инфекции

<sup>5</sup> Восприимчивые лица: отсутствие в анамнезе перенесенного заболевания и вакцинации, а также отсутствие специфических антител

<sup>6</sup> В Германии не доступна

Таблица 2: Постэкспозиционная вакцинация и профилактика у ВИЧ-инфицированных пациентов

Заболевание	Тип профи-лактики	Показания	Примечания
<b>Дифтерия</b>	ВАК Х	Тесный контакт с заболевшим (лицо к лицу) ВАК: в случае, если с момента последней вакцинации прошло более 5 лет Х: независимо от вакцинального статуса	Х: пероральный прием макролидов в течение 7-10 дней
<b>Haemophilus influenzae типа b</b>	Х	Пациенты с иммунодефицитом, лица из близкого окружения заразного больного или тесно контактировавшие с ним	Рифампицин 1 x 600 мг/сутки в течение 4 дней (альтернатива [лучше на фоне АРТ] – ципрофлоксацин)



Таблица 2: Постэкспозиционная вакцинация и профилактика у ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

Заболевание	Тип профилактики	Показания	Примечания
<b>Гепатит А</b>	ВАК IG	Контакт восприимчивого лица с больным <sup>1</sup> Целесообразно проводить профилактику до 14 (и даже, возможно, 28) дней после контакта	При иммунодефиците: введение IG, возможно, безопаснее, чем ВАК (Victor 2007); ВИЧ-инфицированные пациенты: в США применяется IG (CDC 2007), в Великобритании применяется ВАК/IG одновременно (Geretti 2008)
<b>Гепатит В</b>	ВАК IG <sup>2</sup>	В зависимости от уровня поствакцинального иммунитета	См. STIKO 2012
<b>Грипп</b>	ВАК Х	ВАК: контакт с больным или вспышка в окружении пациента Х: контакт с больным ВИЧ-инфицированного пациента, не вакцинированного или имеющего недостаточный иммунитет	Х: грипп А или В: Осельтамивир (Тамифлю®) 1 x 75 мг/сутки в течение 10 дней Альтернатива: Занамивир (Реленза®) 1 x 10 мг/сутки в течение 10 дней
<b>Корь</b>	ВАК IG	IG: контакт с больным ВИЧ-инфицированного пациента (в зависимости от вакцинального статуса и наличия антител!) ВАК: контакт с больным восприимчивого лица, имеющего здоровую иммунную систему <sup>1</sup>	IG: до 6 дней после контакта (при необходимости через 6 месяцев после ВАК); ВАК: до 72 часов после контакта (если прошло больше времени – IG) Одновременное введение не допустимо!
<b>Менингококковая инфекция</b>	ВАК Х	После индексного случая: ВАК: согласно мероприятиям, утвержденным органами здравоохранения Х: члены семьи больного; после контакта с орофарингеальным отделяемым; тесный контакт в коммунально-бытовых условиях	Х: по возможности в течение 24 часов, целесообразно – до 14 дней после контакта (индексный пациент заразен уже за 7 дней до проявлений заболевания!) Рифампицин 2 x 600 мг/сутки в течение 2 дней или однократный прием ципрофлоксацина в дозе 500мг или цефтриаксон в дозе 250 мг в/м
<b>Эпидемический паротит</b>	ВАК	Контакт восприимчивого лица с больным <sup>1, 4</sup>	До 3 дней (возможно 5) после контакта. Внимание: есть противопоказания
<b>Коклюш</b>	ВАК Х	ВАК: контакт с больным при неполной первичной иммунизации Х: тесный контакт, к примеру, в домашних условиях	Х: до 7 дней после контакта – пероральный прием макролидов, к примеру, кларитромицин в дозе 2 x 500 мг/сутки в течение 7 дней
<b>Полиомиелит</b>	ВАК	При каждом контакте с больным, независимо от вакцинального статуса	Незамедлительно!
<b>Краснуха</b>	ВАК	Контакт с больным восприимчивого лица <sup>1, 4</sup>	До 5 дней после контакта. Внимание: есть противопоказания
<b>Столбняк</b>	ВАК IG <sup>2</sup> (одновременно)	В зависимости от поствакцинального иммунитета и типа раны	См. STIKO 2013

Таблица 2: Постэкспозиционная вакцинация и профилактика у ВИЧ-инфицированных пациентов (продолжение)

Заболевание	Тип профилактики	Показания	Примечания
<b>Бешенство</b>	ВАК IG <sup>2</sup> (одновременно) нно)	В зависимости от поствакцинального иммунитета и типа контакта (см. STIKO 2013)	ВИЧ-инфицированные пациенты: ВАК: возможно введение двойной дозы вакцины на 0 день IG: при уровне CD4 <400/мкл, а также при наличии в анамнезе предэкспозиционной вакцинации или контакте II степени риска
<b>Туберкулез</b>	X	ВИЧ-инфицированные пациенты, тесно контактировавшие с больным открытой формой туберкулеза	Аналогично лечению скрытой формы туберкулезной инфекции (см. раздел, посвященный туберкулезной инфекции)
<b>Ветряная оспа</b>	ВАК IG <sup>2</sup> X	IG/X: контакт с больным ВЗВ-инфекцией <sup>3</sup> У иммунодефицитных пациентов при неуточненном или отсутствующем варицеллезном иммунитете ВАК: Контакт <sup>3</sup> с больным восприимчивого лица <sup>1</sup> , имеющего здоровую иммунную систему	Недостаточно данных для ВИЧ-инфицированных пациентов IG: специфический варицеллезный IG ограничено доступен, альтернатива – гипериммуноглобулин X: возможна как альтернатива IG; при высоком риске – в дополнение к введению IG (к примеру, ацикловир 4 x 800 мг/сутки в течение 5 дней) – спорные данные ВАК: до 3 (возможно до 5) дней после контакта; вакцинация одновременно с введением IG или X не применяется

ВАК: вакцина (активная иммунизация),

IG: иммуноглобулин (пассивная иммунизация),

X: химиопрофилактика

1. Восприимчивые лица: отсутствие в анамнезе перенесенного заболевания и вакцинации, а также отсутствие специфических антител
2. Имеется специфический гипериммуноглобулин
3. Ветряная оспа: пребывание > 1 часа в одном помещении, контакт лицом к лицу, контакт в домашних условиях; Опоясывающий герпес: прямой контакт с кожными поражениями или содержимым пузырьков. Тем не менее, это спорные показания к постэкспозиционной профилактике (нет данных)
4. Необходимость постэкспозиционной профилактики путем введения КПК после контакта с больным эпидемическим паротитом или краснухой упоминается в STIKO, однако в рекомендации США и Великобритании этот пункт не включен

#### Литература

- Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2008;9:57-61.
- 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.
- Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 23 [Epub ahead of print].
- 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. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1080-4.

- CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-64.
- CDC. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-9.
- Cho BH, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine* 2013;31:6011-21.
- Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-28.
- 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.
- 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.
- French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *NEJM* 2010, 362:812-22.
- French N, Nakiyingi 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.
- 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. Hatakeyama S, Iwatsuki-Horimoto K, Okamoto K, et al. Unadjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine in HIV- 1-infected adults. *Vaccine* 2011;29:9224-8.
- Jimenez HR, Hallit RR, Debari VA, Slim J. Hepatitis A vaccine response in HIV-infected patients: are TWINRIX and HAVRIX interchangeable? *Vaccine* 2013;31:1328-33.
- Jordano Q, Falco V, Almirante B, et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1623-8.
- 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.
- Landrum ML, Hullsiek KH, Ganesan A, et al. Hepatitis B vaccination and risk of hepatitis B infection in HIV- infected individuals. *AIDS* 2010;24:545-55.
- Launay O, Grabar S, Gordien E, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J AIDS* 2008, 49:272-5.
- Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005;118:S75-83.
- 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.
- Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group; PENTA Steering Committee; Children's HIV Association (CHIVA). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med* 2012;13:333-6;e1-14.
- Miller L, Arakaki L, Ramautar A, et al. Elevated Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Persons With HIV. *Ann Intern Med*. 2013 Oct 29 [Epub ahead of print].
- 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 etc. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-166.
- Mohseni-Zadeh M, Rey D, Batard ML, et al. Inadequate vaccination coverage in a French cohort of HIV positive patients. *Med Mal Infect* 2010;40:683-90.
- Molton J, Smith C, Chaytor S, et al. Seroprevalence of common vaccine-preventable viral infections in HIV-positive adults. *J Infect* 2010;61:73-80.

- Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ* 2003;81:61-70.
- Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:161-73.
- Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2005;41:1045-8. Perronne C, Lazanas M, Lepout C, et al. Varicella in patients infected with the HIV. *Arch Dermatol* 1990;126:1033-6. 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.
- Rousseau MC, Moreau J, Delmont J. Vaccination and HIV: a review of the literature. *Vaccine* 1999;18:825-31. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44-e100.
- Sidibe M, Yactayo S, Kalle A, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine among 115 HIV-infected patients after a preventive immunisation campaign in Mali. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106:437-44.
- Staples JE, Gershman M, Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-27.
- 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 August 2013. *Epidemiologisches Bulletin* 2013/34:313-344.
- Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Sitprija V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. *Clin Infect Dis* 2001;33:E122-4.
- 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.
- Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The Safety of Yellow Fever Vaccine 17D or 17DD in Children, Pregnant Women, HIV+ Individuals, and Older Persons: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg* 2012;86:359-72.
- Toft L, Storgaard M, Müller M, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of Cervarix and Gardasil Human Papillomavirus Vaccines in HIV-Infected Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Infect Dis*. 2013 Dec 26 [Epub ahead of print].
- 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. 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.
- Whitaker JA, Roupael NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis* 2012;12:966-76.
- WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. *Vaccine* 2012; 30:4717-8.
- WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:521-39.

### Ссылки

- Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut: <http://www.stiko.de>
- Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe): <http://www.pei.de>
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Liste der verfügbaren Empfehlungen unter <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>
- Dept of Health (UK). Immunisation Against Infectious Disease - "The Green Book": <https://www.gov.uk/government/publications/green-book-the-complete-current-edition>
- British HIV Association (u.a. Impfempfehlungen für HIV-Patienten): <http://www.bhiva.org>
- World Health Organisation zum Thema Impfungen: <http://www.who.int/immunization/en/>

## 16. ВИЧ-инфекция и путешествия

THOMAS WEITZEL

ВИЧ-инфицированные пациенты любят путешествовать. В Европе и США около 10-15 % из них не менее одного раза в год бывают за границей, часто они посещают тропические регионы и так называемые развивающиеся страны (Salit 2005). У многих из них появляются причины для миграции (Sherrard 2009), многие из них относятся к группе «VFR» (Visiting Friends & Relatives [посещение друзей и родственников]), поэтому имеют особенно высокий риск развития инфекционных заболеваний, связанных с путешествиями. Современный обзор данных и рекомендаций представлен в следующей литературе: Igreja 2008, Franco-Paredes 2009, Nelson 2011, Smith 2012.

### Подготовка к поездке

Планирование путешествия в идеале должно проводиться совместно с врачом, осуществляющим лечение ВИЧ-инфекции, и должно быть начато как минимум за 6-8 недель до отъезда. Следует помнить, что при уровне CD4 менее 200 клеток/мкл риск инфекционных заболеваний, связанных с путешествиями, повышается, и в то же время снижается ответ на вакцинацию. Подготовку к путешествиям группы особого риска, таким как поездки в тропические страны, должен осуществлять только опытный врач. Современные рекомендации по данному поводу представлены на различных сайтах (см. ссылки). При отъезде на длительный срок пациент должен ознакомиться с организацией медицинского обслуживания в стране пребывания. В туристической аптечке должны находиться антигистаминные препараты, дезинфектанты, солнцезащитный крем, обезболивающие и жаропонижающие препараты, противорвотные препараты и препараты, уменьшающие перистальтику ЖКТ, а также антибиотики для эмпирической терапии острых состояний, протекающих с диареей (см. ниже).

### Антиретровирусная терапия

АРТ-наивные пациенты с уровнем CD4 <200 клеток/мкл по возможности должны отправляться в путешествия только после улучшения иммунного статуса. В каждом случае необходимо предварительное подтверждение эффективности и нормальной переносимости АРТ. В зависимости от цели, рода деятельности пациента и проблем комплаентности, часто возникающих во время поездок (Salit 2005), в исключительных случаях можно рассматривать возможность перерыва в лечении. В иных случаях необходимо учитывать следующие аспекты:

- В ручной клади должен быть дополнительный запас медикаментов на тот случай, если багаж будет утерян
- Необходимо убедиться в доступности АРТ в стране пребывания (при необходимости – письмо от врача на английском языке)
- В зависимости от условий въезда в страну (см. ниже) целесообразна нейтральная упаковка препаратов
- Следует обдумать методы хранения и транспортировки препаратов (к примеру, охлаждение)
- Запланированные и незапланированные перерывы в лечении должны предварительно обсуждаться с врачом

## Общие меры предосторожности

Во время путешествия ВИЧ-инфицированные пациенты должны знать и соблюдать важнейшие правила туристической медицины (который удачно обобщил д-р David Smith из Торонто):

- Избегать повреждений тела (несчастные случаи, криминальные ситуации)
- Избегать укусов (животных, комаров)
- Избегать «загулов» (алкоголь, наркотики)
- Избегать «этого» (случайные половые связи)
- Не есть сомнительную пищу (гигиена еды и питья)

ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к группе повышенного риска инфекционных заболеваний ЖКТ (Hayes 2003), поэтому они должны избегать:

- Неочищенных сырых овощей и фруктов
- Блюдов из сырых или подвергнутых недостаточной термической обработке мяса или рыбы
- Водопроводной воды, льда из водопроводной воды, непастеризованного молока/молочных продуктов
- Пищевых продуктов, которые производятся или продаются в гигиенически небезопасных условиях (к примеру, продаются на улице)

Заглатывание небольшого количества воды, к примеру, при чистке зубов или купании в потенциально загрязненных водоемах, также сопряжено с риском. В ситуациях повышенного риска даже при чистке зубов необходимо использовать минеральную воду. В случае отсутствия в пределах досягаемости безопасной воды можно использовать водопроводную воду, прокипяченную не менее одной минуты, что в пределах высоты 2000 м над уровнем моря убивает все потенциально патогенные агенты; при местоположении выше 2000 м над уровнем моря длительность кипячения должна быть увеличена до 3 минут. Химические и фильтрационные методы подготовки воды к использованию менее надежны.

Меры защиты от трансмиссивных инфекций включают в себя:

- Ношение длинной светлой одежды при нахождении на открытой территории
- Нанесение репеллентов (к примеру, на основе ДЭТА, рекомендуемая концентрация – 30-50 %) на незащищенные участки кожи (солнцезащитный крем необходимо нанести до этого)
- Необходимо по возможности как можно меньше находиться на открытой территории в сумеречное и ночное время
- Защищенное от насекомых спальное место (москитная сетка или кондиционер)
- Пропитка одежды и москитной сетки перметрином

Пациент должен запастись достаточным количеством презервативов и смазки (поскольку они не везде одинаково доступны), чтобы безопасный секс был возможен и в отпуске. С целью профилактики заражения *Strongyloides stercoralis* (см. ниже) следует избегать контакта кожи с землей или песком, загрязненными фекалиями, это означает, что если человек сидит или лежит на земле, он должен использовать плотную обувь и полотенце. Для профилактики зоонозов, таких как сальмонеллез или криптоспоридиоз, необходимо мыть руки после контакта с животными.

## Вакцинация

Консультация по поводу путешествия – это повод оценить вакцинальный статус пациента и при необходимости дополнить его (см. главу *Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов*). Следует отметить, что в южном полушарии сезон гриппа продолжается преимущественно с апреля по сентябрь, а в тропиках случаи заболевания встречаются круглый год.

Необходимость дополнительной вакцинации должна оцениваться индивидуально: с учетом цели поездки, ее продолжительности и степени рискованного поведения. В данном случае показания к вакцинации часто будут более широкими, чем у здоровых людей, это касается, к

примеру, парентеральной вакцинации против тифа (поскольку инфекция, вызываемая *S. Typhi*, у ВИЧ-инфицированных пациентов протекает тяжелее и чаще рецидивирует), а также предэкспозиционной вакцинации против бешенства (Chadwick 2007). В ближайшее время перед поездкой (до 14 дней) проводится иммунизация пациента против гепатита А, причем для пациентов с иммуносупрессией в США рекомендована пассивная иммунизация (ACIP 2007). Часто целесообразно проконсультироваться с учреждениями, специализирующимися на тропической или туристической медицине (см. ссылки).

## Профилактика малярии

Взаимодействие таких препаратов, как хлорохин, мефлохин (Лариам®), доксициклин и атовахон/прогуанил (Маларон®), с препаратами для АРТ изучено в недостаточной мере (Khoo 2005). Обзорная информация представлена в работе Skinner-Adams (2008). До применения лекарственных препаратов в рамках профилактики малярии у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, рекомендуется уточнить современные данные в интернете (к примеру, на сайте [www.hiv-drug-interactions.org](http://www.hiv-drug-interactions.org)). Здесь представлено краткое резюме:

- Хлорохин: Редко применяется для профилактики. Потенциально вступает во взаимодействие с ритонавиром, тем не менее, коррекция дозы не требуется.
- Мефлохин: Потенциально вступает во взаимодействие с ИП, что может привести к повышению плазменной концентрации мефлохина. Тем не менее, в исследовании по ритонавиру этого не наблюдалось. Значимых взаимодействий с другими классами антиретровирусных препаратов ожидать не следует (однако данный вопрос не подвергался систематическому изучению).
- Атовахон/прогуанил: Потенциально вступает во взаимодействие с ИП и ННИОТ (эфакиренз, невирапин, этравирир), что может привести к снижению плазменной концентрации атовахона. При взаимодействии с ритонавиром, лопинавиром и эфакирензом возможно снижение плазменной концентрации прогуанила. Клиническое значение данного феномена не изучено. Важен правильный прием препарата Маларон® (вместе с пищей, богатой жирами); в любом случае необходимо обратить внимание пациента на возможную неэффективность противомаларийной профилактики.
- Доксициклин: Поскольку доксициклин не метаболизируется при участии системы цитохрома P450, значимых лекарственных взаимодействий ожидать не следует, что подтверждено результатами одного из современных исследований (Abgrall 2013).

Все вышеназванные препараты, используемые для профилактики малярии, могут применяться совместно с антиретровирусными препаратами. Мефлохин не подходит для ВИЧ-инфицированных пациентов с неврологическими или психическими нарушениями ввиду потенциального наличия побочных эффектов. Несмотря на то, что ко-тримоксазол также характеризуется протективным противомаларийным эффектом, он не применяется в рамках противомаларийной профилактики, поскольку недостаточно надежен.

Так называемая «резервная терапия», применяемая в Германии, включает в себя, наряду с хлорохином, мефлохином и малароном, также артемизинин/люмефантрин (Риамет®) и дигидроартемизинин/пиперахин (Эуратезим®). Последние препараты относятся к группе АКТ (комбинированные препараты на основе артемизинина), которая рекомендована к применению в рамках лечения неосложненной малярии на международном уровне. Клиническое значение взаимодействия с антиретровирусными препаратами в настоящее время недостаточно изучено, однако подобного эффекта следует ожидать (Byakika-Kibwika 2011). Тем не менее, ранее полученные данные свидетельствуют о том, что ИП повышают экспозицию люмефантрина и снижают экспозицию артемизинина и дигидроартемизинина. ННИОТ, напротив, снижают экспозицию люмефантрина, артемизинина и дигидроартемизинина (Kiang 2014). Результаты одного из исследований, проведенного на пяти здоровых добровольцах, свидетельствуют о гепатотоксическом эффекте на фоне применения

комбинации другого препарата группы артемизинина (амодиахин/артезуат) с эфавирензом (German 2007); прием данного препарата у жителей Африки детского возраста на фоне АРТ сопровождался высоким риском развития нейтропении (Gasasira 2008). В обобщенном виде эти данные свидетельствуют о том, что при повышении плазменной концентрации препарата наблюдается повышение риска побочных эффектов, а при ее снижении повышается вероятность неудачи в лечении. Применение АКТ в рамках резервной терапии в Германии не рекомендуется, поскольку в нашем распоряжении есть препараты с более низким потенциалом взаимодействия (к примеру, Маларон®).

## Условия въезда в страну и страхование на случай болезни

Несмотря на бессмысленность с точки зрения работы службы здравоохранения и протесты ВОЗ и UNAIDS, во многих странах все еще существуют ограничения въезда в страну ВИЧ-инфицированных лиц, прежде всего, это касается длительного пребывания в другой стране по поводам, связанным с трудовой деятельностью или учебой. Лишь в начале 2010 года были, наконец, отменены подвергавшиеся большой критике ограничения для ВИЧ-инфицированных лиц, въезжающих в США. Чтобы избежать проблем, пациент должен изучить условия въезда в страну назначения. Обзорная информация представлена в брошюре «Schnellfinder 2012/2013» («Быстрый поиск 2012/2013»), изданной немецкой организацией СПИД-помощь ([www.aidshilfe.de/de/shop/schnellfinder-2012-2013](http://www.aidshilfe.de/de/shop/schnellfinder-2012-2013)). Эти данные, собранные при участии Европейской группы лечения СПИДа, также представлены в интернете ([www.hivtravel.org](http://www.hivtravel.org)). Туристические страховые компании практически всегда отказывают ВИЧ-инфицированным лицам в получении медицинской страховки. Тем не менее, за границей есть туристические компании, которые включают ВИЧ-инфекцию в свои страховые программы (к примеру, [www.world-first.co.uk](http://www.world-first.co.uk)).

## Риск отдельных заболеваний

### Кишечные инфекции

Ввиду нарушенного иммунного статуса, а также снижения выраженности местного иммунитета и барьерной функции желудочного сока ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к группе повышенного риска желудочно-кишечных инфекций. Кроме того, особое повышение риска заражения возбудителями кишечных инфекций, включая паразитов, характерно для МСМ (Abdolrasouli 2009). Энтериты бактериальной этиологии (*Salmonella sp.*, *Shigella sp.* и *Campylobacter sp.*) у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще осложняются бактериемией и имеют рецидивирующее течение (Angulo 1995). Инфекции, вызываемые кокцидиями (*Cryptosporidium sp.*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*) и микроспорами, опасны своей хронизацией.

Несмотря на то, что медикаментозная профилактика может снижать частоту возникающих во время путешествий заболеваний, протекающих с диареей, применение данных профилактических мероприятий не относится к рутинным рекомендациям. Тем не менее, в определенных условиях, к примеру, при плохом иммунном статусе и условиях повышенного риска во время путешествия, может быть целесообразен профилактический прием определенных препаратов (к примеру, ципрофлоксацин в дозе 500 мг/сутки). В Юго-Восточной Азии следует отдавать предпочтение азитромицину или рифампицину из-за более высокой частоты резистентности к хинолонам. Ввиду существующей ситуации с резистентностью микроорганизмов ко-тримоксазол или доксициклин не обеспечивают достаточную защиту от инфекций.

В большинстве случаев вместо профилактики рекомендуется самостоятельное эмпирическое лечение острых эпизодов диареи путем приема ципрофлоксацина (2 x 500 мг/сутки), левофлоксацина (500 мг/сутки) или азитромицина (400 мг/сутки) в течение 3-5 дней. Значимые взаимодействия с АРП при этом отсутствуют.



## Малярия

Сочетание ВИЧ-инфекции и малярии, особенно в эндемичных регионах Африки, является фатальным (Flateau 2011). Наличие ВИЧ-коинфекции повышает частоту и тяжесть заболевания малярией (Laufer 2006, Cohen 2005), а ВИЧ-инфекция со снижением уровня CD4 менее 200 клеток/мкл повышает риск неудачи в лечении малярии (Shah 2006). И наоборот: эпизоды малярии посредством активации провоспалительных цитокинов приводят к стойкой стимуляции процесса репликации ВИЧ, что ассоциировано с потенциальным снижением уровня клеток CD4 (Alemu 2013). По теме сочетания ВИЧ-инфекции и малярии проведено несколько обзорных исследований (Idemyor 2007, Herrero 2007, Skinner-Adams 2008). Следует учитывать, что в африканских странах важным фактором риска является потеря нестерильного иммунитета к малярии на фоне ВИЧ-инфекции, но наблюдения, относящиеся к данным странам, не следует переносить на завозные случаи малярии (к примеру, на туристов, не имеющих нестерильного иммунитета).

На рекомендованную в Германии терапию малярии наличие ВИЧ-инфекции не оказывает никакого влияния. Тем не менее, как уже было описано выше, существующие взаимодействия изучены в недостаточной мере. Проблемы возникают при одновременном приеме ИП и ННИОТ в комбинации с препаратами Риамет® и Эуратезим® по поводу неосложненной малярии, а также в комбинации с хинином, хинидином или производными артемизинина при осложненной малярии (см. выше). Поскольку эти препараты метаболизируются при участии системы CYP3A4, рекомендуется тщательный клинический и, по возможности, фармакологический мониторинг, также можно рассмотреть возможность временного прекращения АРТ.

## Корь

Согласно данным ВОЗ, в 2002 году во всем мире корью заболело более 20 млн человек, около 600 000 случаев закончились летальным исходом. У ВИЧ-инфицированных пациентов корь встречается чаще и протекает тяжелее, кроме того, увеличивается период выделения вируса, что является особой проблемой в африканском регионе (Moss 2006). Результаты американских исследований позволяют полагать, что причиной высокой смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов является гигантоклеточная пневмония (Kaplan 1996). В связи с этим ВИЧ-инфицированным пациентам, не имеющим иммунитета, перед поездкой в страны с высокой заболеваемостью корью рекомендуется активная или пассивная иммунизация (см. главу *Вакцинация ВИЧ-инфицированных пациентов*).

## Лейшманиоз

Висцеральный лейшманиоз (кала-азар) представляет собой опасную оппортунистическую инфекцию, которая характеризуется жизнеугрожающим течением и ограниченными возможностями лечения (см. главу, посвященную ОИ). В Германии наибольшее значение имеют завозные случаи из стран Средиземноморья. Особенно опасны в этом отношении длительные путешествия: ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к группе повышенного риска инфицирования во время поездок (Weitzel 2005), чаще всего заражение происходит при снижении уровня CD4 менее 200 клеток/мкл (Kaplan 1996). Следует отметить, что инфекция может протекать бессимптомно и манифестировать только через несколько лет после заражения. В связи с этим ВИЧ-инфицированным пациентам, особенно с плохим иммунным статусом, следует обязательно сообщать о риске посещения стран Средиземноморья. Профилактика заражения включает в себя мероприятия по защите от укусов насекомых (см. выше), причем из-за небольших размеров насекомых-переносчиков целесообразно использовать мелкоячеистую импрегнированную сетку. Видимого

повышения частоты кожного лейшманиоза среди ВИЧ-инфицированных пациентов не наблюдается.

## Туберкулез

Туберкулез – это наиболее часто встречающаяся ВИЧ-ассоциированная оппортунистическая инфекция в мире. Риск заболевания туберкулезом практически во всех странах тропического и субтропического регионов значительно выше, чем в Германии. В связи с этим до и после длительных поездок в подобные регионы целесообразно проводить интерфероновый тест (IGRA) или туберкулинодиагностику (Rieder 2001). Пациенты с реактивным результатом пробы (или относящиеся к группе высокого риска) при необходимости должны получать профилактическое лечение латентного туберкулеза (см. раздел *Туберкулез*). Во время пребывания за границей рекомендуется избегать посещения таких учреждений, как больницы, тюрьмы или приюты для бездомных, или надевать защитные маски.

## Эндемические микозы

Эндемические микозы встречаются редко, однако они могут носить жизнеугрожающий характер и манифестировать даже через несколько лет после пребывания в эндемическом регионе. Часто заболевания протекают в форме легочной инфекции, которая развивается вследствие вдыхания аэрозоля, содержащего споры. В связи с этим в период пребывания в регионах, в которых распространены *Penicillium marneffeii* (Юго-Восточная Азия, Южный Китай) и *Coccidioides immitis* (Юго-Запад США, частично – Центральная и Южная Америка), необходимо избегать посещения территорий с повышенным запылением и содержанием в воздухе частиц почвы (стройплощадки, сельскохозяйственные земли, сады или места раскопок). *Histoplasma capsulatum* распространена повсеместно, ей можно заразиться при контакте с пылью, контаминированной частицами помета птиц или летучих мышей. В связи с этим иммунодефицитные пациенты должны избегать, прежде всего, особо рискованных видов деятельности (экстремальный туризм или экотуризм). В отдельных случаях можно рассмотреть возможность первичной профилактики, которая, в зависимости от типа возбудителя, проводится путем приема флуконазола или итраконазола.

Повсеместно распространенный возбудитель тяжелых микозов у ВИЧ-инфицированных пациентов *Sporothrix schenckii* проникает в организм через повреждения кожных покровов. Риск можно снизить путем надевания перчаток при работе с растениями, сеном или торфом.

## Заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП)

Путешествия часто сопровождаются учащением половых контактов и более редким использованием презервативов (Matteelli 2001). Это в значительной мере повышает риск ЗППП (Richens 2006); ВИЧ-инфицированным пациентам обязательно следует сообщить о риске заражения ЗППП и опасности суперинфекции ВИЧ.

## Другие паразиты

Для ВИЧ-инфицированных пациентов, выезжающих в другие страны, также имеют значение следующие паразиты:

- *Strongyloides stercoralis* – нематода, распространенная в тропиках/субтропиках, человек заражается при контакте с зараженной почвой, содержащей личинки, которые проникают в организм через кожу. Для ВИЧ-инфицированных пациентов существует опасность развития гиперинфекционного синдрома с высокой летальностью (Gompels 1991). Наряду с ВИЧ-инфекцией, важным фактором риска является прием кортикостероидов, поскольку они запускают процесс созревания личинок в кишечнике и цикл аутоинфицирования.

- *Trypanosoma cruzi* – возбудитель болезни Шагаса, данное заболевание является эндемичным для стран Латинской Америки и передается клопами. Кроме того, заражение может происходить алиментарным путем: при употреблении в пищу зараженного сока из фруктов или сахарного тростника. При тяжелом иммунодефиците может произойти реактивация инфекции, персистирующей в организме в течение нескольких лет. Часто наблюдаются поражения ЦНС, по морфологической картине сходные с токсоплазмозом головного мозга (Rocha 1994).
- *Babesia sp.* – это повсеместно распространенный простейший микроорганизм, переносчиком которого являются клещи. При иммунодефиците часто вызывает жизнеугрожающее заболевание, клинически напоминающее малярию (Falagas 1996).
- Свободно живущие амебы являются повсеместно распространенными обитателями влажных биотопов. *Acanthamoeba sp.* и *Balamuthia mandrillaris* могут вызывать у ВИЧ-инфицированных пациентов оппортунистическую инфекцию в форме гранулематозного энцефалита, а также тяжелые местные инфекции кожи и роговицы (Barratt 2010).
- *Schistosoma sp.* – возбудитель бильгарциоза, заболевания, которое у ВИЧ-инфицированных пациентов лечится недостаточно эффективно (Kallestrup 2006). Как и другие глистные инвазии, данное заболевание характеризуется хронической иммуностимуляцией, что оказывает отрицательное влияние на течение ВИЧ-инфекции (Secor 2006). В связи с этим ВИЧ-инфицированные пациенты, выезжающие в регионы, эндемичные по бильгарциозу, должны избегать контакта кожи с водой пресных водоемов.

## Медицинские проблемы, касающиеся путешествий

Каждое заболевание, имеющее временную связь с поездкой в другой регион, должно немедленно быть изучено с целью уточнения его этиологии. Редкость многих тропических заболеваний часто приводит к запоздалому установлению диагноза. Так, согласно нашему собственному анализу, при висцеральном лейшманиозе медиана времени от начала заболевания до момента установления диагноза составляет 85 дней (Weitzel 2005). Кроме того, тропические заболевания часто проявляют себя нетипично у ВИЧ-инфицированных пациентов (Karp 1999). И без того обширный спектр дифференциальной диагностики после выезда за границу должен быть максимально расширен, уточнение диагноза должно проводиться путем тесного сотрудничества специалиста по лечению ВИЧ-инфекции и специалиста по тропическим заболеваниям.

### Литература

- Abdolasouli A, McMillan A, Ackers JP. Sexual transmission of intestinal parasites in men who have sex with men. *Sex Health* 2009;6:185-94.
- Abgrall S, Le Bel J, Lele N, et al. Lack of effect of doxycycline on trough concentrations of protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2013;14:313-8.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007, 56:1080-4.
- Alemu A, Shiferaw Y, Addis Z, Mathewos B, Birhan W. Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression. *Parasit Vectors* 2013;6:18.
- Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21 (Suppl 1):S84-93.
- Barratt JL, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. Importance of nonenteric protozoan infections in immunocompromised people. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:795-836.
- Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayanja-Kizza H, Khoo S, Merry C, Van Geertruyden JP. Artemether-Lumefantrine Combination Therapy for Treatment of Uncomplicated Malaria: The Potential for Complex Interactions with Antiretroviral Drugs in HIV-Infected Individuals. *Malar Res Treat* 2011;2011:703730.
- 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.

## 546 Практические аспекты ВИЧ-медицины

- Flateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011;11:541-56.
- Franco-Paredes C, Hidron A, Tellez I, Lesesne J, Del Rio C. HIV infection and travel: pretravel recommendations and health-related risks. *Top HIV Med* 2009;17:2-11.
- Gasasira AF, Kanya MR, Achan J, et al. High risk of neutropenia in HIV-infected children following treatment with artesunate plus amodiaquine for uncomplicated malaria in Uganda. *Clin Infect Dis* 2008;46:985-91. German P, Greenhouse B, Coates C, et al. Hepatotoxicity due to a drug interaction between amodiaquine plus artesunate and efavirenz. *Clin Infect Dis* 2007;44:889-91.
- Gompels MM, Todd J, Peters BS, Main J, Pinching AJ. Disseminated strongyloidiasis in AIDS: uncommon but important. *AIDS* 1991;5:329-32.
- 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.
- Herrero MD, Rivas P, Rallon NI, Ramirez-Olivencia G, Puente S. HIV and malaria. *AIDS Rev* 2007;9:88-98. Idemyor V. Human immunodeficiency virus (HIV) and malaria interaction in sub-Saharan Africa: the collision of two Titans. *HIV Clin Trials* 2007;8:246-53.
- 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.
- 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.
- Khoo S, Back D, Winstanley P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS* 2005;19:995-1005.
- Kiang TK, Wilby KJ, Ensom MH. Clinical Pharmacokinetic Drug Interactions Associated with Artemisinin Derivatives and HIV-Antivirals. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:141-53.
- 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.
- Matteelli A, Carosi G. Sexually transmitted diseases in travelers. *Clin Infect Dis* 2001;32:1063-7.
- Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:900-908.
- Nelson M, Dockrell D, Edwards S, et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Med* 2011;12:Suppl 2:1-140 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.
- 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.
- Sherrard AW, McCarthy AE. Travel patterns and health risks for patients infected with HIV. *Travel Med Infect Dis* 2009;7:291-5.
- Skinner-Adams TS, McCarthy JS, Gardiner DL, Andrews KT. HIV and malaria co-infection: interactions and consequences of chemotherapy. *Trends Parasitol* 2008;24:264-71.
- Smith DS. Travel medicine and vaccines for HIV-infected travelers. *Top Antivir Med* 2012;20:111-5.
- 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.

### Ссылки

- <http://www.dtg.org>  
<http://www.cdc.gov/travel>  
<http://www.tropenmedicus.de>  
<http://www.crm.de>  
<http://www.fitfortravel.de>

# **ЧАСТЬ 5**

**Женщины и дети**

## 17. ВИЧ-инфекция и женщины

ANNETTE HABERL

Из 35,3 млн людей, живущих с ВИЧ/СПИДом в мире сегодня, половину составляют лица женского пола. Большинство инфицированных женщин и девочек проживают в странах южнее Сахары (UNAIDS 2012). Если смотреть в целом, то в данном регионе в течение последних десяти лет наблюдается уменьшение распространенности ВИЧ-инфекции среди лиц 15-24 лет, однако среди молодых женщин она все еще остается выше, чем среди мужчин той же возрастной группы. В Западной Европе доля женщин в ВИЧ-инфицированной популяции составляет в среднем 30 %, причем около одной трети впервые установленных диагнозов также относится к женщинам. Среди так называемых поздно выявленных случаев их доля составляет от 24 до 35 %. ([www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)). Для всей Европы характерна более высокая доля ВИЧ-положительных женщин среди мигрантов. Большинство этих женщин имеют южноафриканское происхождение. В Германии в настоящее время проживают около 15 000 ВИЧ-положительных женщин, что соответствует доле 19 %. Среди впервые установленных диагнозов ВИЧ-инфекции в 2012 году доля пациентов женского пола составила 12 %. Основным путем заражения женщин являются незащищенные гетеросексуальные половые контакты.

Риск инфицирования ВИЧ при незащищенном половом контакте у женщин до 8 раз выше, чем у мужчин, поскольку слизистая оболочка женских половых органов (вагина и шейки матки) имеет большую поверхность и более чувствительна, чем у мужчин. Этим обусловлена ее уязвимость для поражения грибками, а пораженная слизистая оболочка представляет собой прямую контактную поверхность для богатого вирусами эякулята. По данным некоторых исследований, женщины, использующие в качестве метода контрацепции так называемые «трехмесячные инъекции», представляющие собой депонированную форму медроксипрогестерона ацетата (ДМПА), имеют повышенный риск ВИЧ-инфекции (Polis 2013). Прием оральных контрацептивов, напротив, не ассоциирован с повышением риска инфицирования. Без соответствующего лечения течение ВИЧ-инфекции у женщин и мужчин является различным. Причина заключается в развитии инфекции в острой фазе: ВИЧ поражает дендритные клетки (плазмодитоидные дендритные клетки, ПДК). Они относятся к антигенпрезентирующим клеткам, которые могут распознавать ВИЧ с помощью толл-подобных рецепторов (TLR7). Дендритные клетки реагируют на вирус путем высвобождения интерферона-альфа, сигнального вещества, обеспечивающего активацию CD8-положительных Т-клеток. В настоящее время известно, что женский половой гормон прогестерон может усиливать продукцию интерферона-альфа дендритными клетками. Это объясняет причины более выраженной иммунной активации у женщин в ранней фазе ВИЧ-инфекции, что приводит к менее выраженной репликации вируса. В связи с этим вирусная нагрузка в ранней фазе ВИЧ-инфекции у женщин ниже, чем у мужчин. Тем не менее, более выраженная иммунная активация при хронической инфекции сопровождается более высокой скоростью прогрессирования заболевания у женщин. В постменопаузе эти полоспецифические отличия от мужчин отсутствуют (Meier 2009).

В одном из проспективных клинических исследований ученые смогли установить, что на фоне АРТ у женщин происходит менее выраженное снижение уровня маркеров воспаления, чем у мужчин (Mathad 2014).

До настоящего времени остается неясным, в какой степени генетические факторы определяют различное течение ВИЧ-инфекции у женщин и мужчин. Следует отметить, что мутации толл-подобных рецепторов 7 типа, которые отягощают течение ВИЧ-инфекции, локализованы в X-хромосоме. У ВИЧ-положительных женщин эта мутация встречается значительно чаще, чем у ВИЧ-отрицательных женщин (Oh 2009). Это могло бы означать, что генетические изменения делают женщин особенно восприимчивыми к ВИЧ-инфекции.

Генетические факторы, объясняющие полоспецифические особенности течения ВИЧ-инфекции, в настоящее время являются предметом исследований.

## Антиретровирусная терапия у женщин

В настоящее время существуют определенные специфические рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у женщин. В современных немецко-австрийских рекомендациях упоминаются такие факторы, как беременность и ее планирование, а также полоспецифические особенности отдельных лекарственных средств. Те же рекомендации рассматриваются на момент начала терапии, несмотря на подтверждение того факта, что у ВИЧ-инфицированных женщин в ранней фазе инфекции наблюдаются более высокие показатели уровня CD4 и более низкие значения вирусной нагрузки, по сравнению с мужчинами (Gandhi 2002). На основании изучения объединенной когорты АРТ, состоящей из 19 когорт пациентов из Европы и Северной Америки, в 2011 году было установлено, что лечение пациентов женского пола осуществляется вопреки рекомендациям по началу лечения при более высоком уровне CD4 и более низкой вирусной нагрузке, по сравнению с пациентами мужского пола. Средний возраст начала АРТ женщинами составляет 34 года, что на 4 года меньше, чем у мужчин. Это сопровождается значительным снижением смертности европейских женщин на фоне АРТ, по сравнению с мужчинами. В США и Канаде подобной картины не наблюдается (Jarrin 2011).

В ходе метаанализа результатов 43 рандомизированных контролируемых клинических исследований 2000-2008 гг., проведенного FDA, полоспецифических различий в отношении ответа на АРТ выявлено не было. Тем не менее, доля женщин среди более чем 20 000 участников исследований составляла лишь 20 % (Soon 2010) – это обстоятельство было обнаружено почти во всех клинических исследованиях и когортах ВИЧ-инфицированных пациентов. Таким образом, ни одно из исследований не характеризовалось статистической мощностью, достаточной для выявления полоспецифических различий. Кроме того, беременность и ее планирование часто были критериями исключения, препятствующими участию в клиническом исследовании. В связи с этим полоспецифические различия часто выявляются только в клинической практике, иногда лишь через несколько лет после регистрации препарата. Так с момента регистрации невирапина прошло 9 лет, пока FDA не обратила внимание на полоспецифические побочные эффекты. Для женщин, имеющих уровень CD4 более 250 клеток/мкл, первичная терапия невирапином сопровождается 12-кратным повышением риска проявлений гепатотоксичности, по сравнению с женщинами, имеющими низкий уровень CD4. У мужчин также были выявлены CD4-зависимые побочные эффекты, тем не менее, пороговое значение уровня их проявления было значительно выше и составило 400 клеток CD4/мкл (FDA 2005).

Побочные эффекты АРТ у женщин проявляются в целом сильнее или нетипичным образом, что приводит к более частым случаям прекращения или переключения терапии у женщин, чем у мужчин (Barber 2011). Среди побочных эффектов со стороны ЖКТ на момент начала АРТ у женщин относительно часто регистрируются тошнота и рвота, в то время как мужчины чаще предъявляют жалобы на диарею умеренной переносимости (Squires 2011). Лекарственная сыпь чаще встречается у женщин, чем у мужчин (Florida 2008). Также изучались случаи AZT-ассоциированной анемии, периферической нейропатии и гиперлактатемии; все эти проявления митохондриальной токсичности у женщин характеризуются большей степенью выраженности, чем у мужчин (Moore 1996, Curtier 2002). Возможной причиной этого можно назвать высокую внутриклеточную концентрацию трифосфорной кислоты у женщин на фоне терапии нуклеозидными аналогами (Fletcher 2002). К сожалению, эти анализы не входят в стандарт клинического обследования. На фоне приема ИП у женщин регистрируются более выраженные побочные эффекты со стороны ЖКТ (Bonfanti 2000). В связи с этим рекомендуется мониторинг плазменной концентрации препаратов, прежде всего это касается Смах. В ходе анализа полоспецифических

особенностей фармакокинетики не было выявлено различий в отношении эфавиренза (Pfister 2003), лопинавира (Umeh 2006) и атазанавира (von Hentig 2008), а также невирапина, ритонавира и дарунавира. Для этих препаратов был характерен подъем AUC на 17-20 % (Jackson 2000, von Hentig 2006+2008). Тем не менее, индивидуальная коррекция дозы на основании показателей плазменной концентрации еще недостаточно изучена, поэтому в отдельных случаях она могла бы привести к вирусологической неудаче.

Полоспецифические различия фармакокинетики могут быть обусловлены различными факторами. На распределение препарата в организме оказывают влияние такие факторы, как масса тела, доля жировой ткани и гормонально обусловленные различия связывания с белками плазмы. На биодоступность влияют различия в питании и продолжительности пребывания пищи в ЖКТ. Метаболизм препаратов может усиливаться, к примеру, под влиянием женского гормона прогестерона, повышающего активность ферментов печеночной системы CYP3A4. Наконец, для скорости элиминации препаратов могут иметь значение размеры органов. Все вышеназванные пункты могут послужить причиной формирования значимых различий между женщинами и мужчинами.

Также получены новые данные об изменениях плазменной концентрации лекарственных препаратов после изменения гормонального фона, связанного с менопаузой. Что касается тенофовира, значительные различия концентраций между пред- и постменопаузальными женщинами отсутствовали (Gervasoni 2013). Тем не менее, по-видимому, увеличение возраста женщин оказывает в целом положительное влияние на вирусологический успех АРТ, о чем свидетельствуют результаты метаанализа FDA, в который были включены 32 рандомизированных исследования (Yan 2013).

Между ВИЧ-положительными женщинами и мужчинами были описаны различия в отношении правильности проводимого лечения. Результаты литературного поиска, проведенного по базе данных MEDLINE за 2002-2007 гг., свидетельствуют о том, что женщины чаще, чем мужчины, прерывают АРТ, в том числе самостоятельно (Nicastrì 2007). В исследовании CASCADE, проведенном на пациентах, инфицированных при гетеросексуальных половых контактах, доля женщин, прекративших терапию, составила 22,1 %, в то время как для мужчин данный показатель составил 13,3 % (Touloumi 2006). При этом играют роль побочные эффекты, а также социоэкономические и психосоциальные факторы. Отрицательное влияние на успех лечения оказывают, прежде всего, депрессия (которая в целом чаще встречается у женщин) и недостаточная поддержка социального окружения. В исследовании GRACE основными причинами снижения приверженности лечению у женщин были признаны ответственность женщины за уход за детьми, отсутствие работы и транспортные проблемы, не позволяющие посещать медицинский центр (Squires 2013). Таким образом, при лечении ВИЧ-положительных женщин следует обращать особое внимание на факторы, влияющие на приверженность лечению.

В ряде исследований по антиретровирусной предэкспозиционной профилактике (ПрЭП) неудовлетворительная приверженность лечению была признана решающим фактором низкой эффективности исследуемой терапии. В рамках исследования VOICE, в котором осуществлялась оценка ПрЭП тенофовиром (в форме вагинального кольца или приема внутрь) в сравнении с препаратом Трувада, проводилось фармакокинетическое подисследование, согласно результатам которого определяемая плазменная концентрация препарата наблюдалась менее чем у 40 % участниц. По этой причине частота заражения ВИЧ в исследуемой популяции составила 5,7%. Максимальная приверженность лечению и, соответственно, минимальный риск заражения ВИЧ, был характерен для замужних женщин, состоящих в браке с возрастным партнером (Marrazzo 2013).

Причины нарушения приверженности лечению могут быть различными. Основной причиной является страх перед стигматизацией. По этой причине даже сегодня многие ВИЧ-положительные женщины ведут двойную жизнь, опасаясь, что кто-то может узнать об их заболевании. В связи с этим к решающим факторам, обеспечивающим нормальную жизнь



пациентов с ВИЧ, наряду с успешной терапией, относится борьба со стигматизацией и дискриминацией ВИЧ-инфицированных лиц в нашем обществе.

#### Литература

- Barber TJ, Geretti AM, Anderson J, et al. Outcomes in the first year after initiation of first-line HAART among heterosexual men and women in the UK CHIC Study. *Antivir Ther* 2011, 16:805-14.
- Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. *J AIDS* 2000, 23:236-45.
- Currier JS, Spino C, Grimes J, et al. Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The Aids Clinical Trials Group 175 Team. *J AIDS* 2000, 24:316-24. FDA advisory on nevirapine. *AIDS Treat News* 2005, 409:7
- Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002, 16:551-560.
- Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, et al. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacological Research* 2008; 58:173-182.
- Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, et al. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis* 2002, 35:313-22.
- Gervasoni C Meraviglia P, Landonio S, et al. Tenofovir plasma concentrations in post-menopausal versus premenopausal HIV-infected women. *J Antimicrob Chemother* 2013, 68:1206-7
- Jackson KA, Rosenbaum SE, Kerr BM, et al. A population pharmacokinetic analysis of nelfinavir meylate in human immunodeficiency virus-infected patients enrolled in a phase III clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44:1832-7.
- Jarrin I, Del Amo J, the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Sex differences in mortality rates among HIV-positive patients: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Abstract TUPE145, 6th IAS 2011, Rome.
- Marrazzo J, Ramjee G, Nair G, et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV in women: Daily oral tenofovir, oral tenofovir/emtricitabine, or vaginal tenofovir gel in the VOICE Study (MTN 003). Abstract 26LB, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Mathad J, Gupte N, Balagopal A, et al. Sex-related inflammatory marker changes pre- and post-ART initiation. Abstract 853, 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2014, Boston.
- Meier A, Chang JJ, Chan ES, et al. Sex differences in the toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med* 2009, 15:955-959.
- Moore RD, Fortgang I, Keruly J, Chaisson RE. Adverse events from drug therapy for human immunodeficiency virus disease. *Am J Med* 1996, 101:34-40.
- Nicastro E, Leone S, Angleletti C et al. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review *J Antimicrob Chemother* 2007, 60:724-32.
- Oh DY, Baumann K, Hamouda O, et al. A frequent functional toll-like receptor 7 polymorphism is associated with accelerated HIV-1 disease progression. *AIDS* 2009, 23:297-307.
- Pfister M, Labbé L, Hammer SM et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir, and indinavir: ACTG Study 398. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47:130-7.
- Polis C, Heffron R, et al. Abstract 113, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Ribaud H et al. 11th CROI, San Francisco, CA, February 2004, Abstract 132.
- RKI, *Epidemiologisches Bulletin*; Nov 2013, www.rki.de
- Soon G, Min M, Struble K, et al. Meta-analysis of efficacy outcomes for treatment-naïve and experienced HIV-1 infected women in randomized controlled clinical trials (2000-2008). Abstract H-1812, 50th ICAAC 2010, Boston. Squires KE, Johnson M, Yang R, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:363-70.
- Squires K, Feinberg J, Bridge DA, et al. Insights on GRACE (Gender, Race, And Clinical Experience) from the patient's Perspective: GRACE Participant Survey. *AIDS Patient Care and STDs* 2013, 27:352-62.
- Touloumi G, Pantazis N, Antoniou A, et al. CASCADE Collaboration. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *J AIDS* 2006;42:554-61.
- UNAIDS, *Global Report* 2013. www.unaids.org
- von Hentig N, Carlebach A, Gute P, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, women and women in late pregnancy et al. *Br J Clin Pharmacol* 2006, 62:552-9.
- von Hentig N Babacan E, Lennemann T, et al. The steady-state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-1-infected adult outpatients is not affected by gender-related factors. *J Antimicrob Chemother* 2008, 62:579-82. Yan J, Soon G, Zhou S, et al. Differences by age for women in the response to initial HAARTs: Meta-analysis from clinical studies submitted to the FDA (2000-2010). Abstract O\_11, Third International Workshop on HIV and Women 2013, Toronto.

## 18. ВИЧ-инфекция и гинекология

RAMONA PAULI

Для ВИЧ-инфицированных пациенток характерно повышение риска развития дисплазии и рака шейки матки, язвенных поражений половых органов, вагинальных инфекций и генитальных кондилом. В связи с этим при первичном установлении диагноза ВИЧ-инфекции должно проводиться гинекологическое обследование, обязательно включающее в себя мазок по Папаниколау, также необходим рутинный контроль динамики состояния пациентки.

### Профилактические мероприятия

Страховому возмещению по закону подлежат следующие этапы профилактического гинекологического обследования: с 20 лет – ежегодный скрининг на рак шейки матки, с 35 лет – ежегодное УЗИ молочных желез, с 45 лет – повторение указанных обследований 2 раза в год. Для ВИЧ-инфицированных пациенток профилактическое гинекологическое обследование (особенно мазок по Папаниколау) имеет большое значение ввиду повышенного риска развития дисплазии шейки матки и анальной дисплазии. Интервалы между обследованиями варьируют в зависимости от клинической картины и группы риска. Следует отметить, что риск развития рака молочной железы при ВИЧ-инфекции не повышается, а скорее снижается (Goedert 2006).

Таблица 1: Гинекологические/цитологические обследования, проводящиеся с целью профилактики онкологических заболеваний

Временной интервал	Группа риска
Ежегодно	Рутинный контроль
Раз в полгода	В течение первого года после установления диагноза, затем – ежегодно
< 6 месяцев	При патологической картине мазка по Папаниколау При ВПЧ-инфекции После лечения дисплазии шейки матки При симптомной ВИЧ-инфекции, уровне CD4 <200 клеток/мкл

Врач, осуществляющий лечение ВИЧ-инфекции, должен подчеркивать значимость профилактического гинекологического обследования, поскольку это не является само собой разумеющимся для каждой женщины. В Германии регулярное профилактическое обследование проходит менее половины всех женщин. Кроме того, многие ВИЧ-инфицированные женщины являются иммигрантами из стран Африки и Азии, и их профилактическое обследование затруднено из-за языковых и культурных барьеров. В связи с этим важно указывать пациентке на необходимость гинекологического обследования, приводя понятные и убедительные доводы. Частота обследования зависит от группы риска (см. Таблицу 1).

### Основное гинекологическое обследование

Данное понятие включает в себя осмотр наружных половых органов и перианальной области, бимануальное пальпаторное обследование внутренних половых органов, ректальное обследование, кольпоскопию, оценку микрофлоры влагалища на основании нативного препарата влагалищного мазка, а также цитологическое исследование мазка из цервикального канала. Кроме того, для ВИЧ-инфицированных пациенток обязательна пальпация паховых и подмышечных лимфатических узлов – часто можно обнаружить увеличение регионарных лимфоузлов, что при определенных обстоятельствах требует уточнения диагноза путем экстренной маммографии или УЗИ. После 35 лет

маммография/УЗИ должны входить в базовое обследование. Кроме того, в Германии всем ВИЧ-инфицированным пациентам, независимо от пола, рекомендуется ежегодно выполнять соскоб из анального канала с последующим цитологическим исследованием (Немецко-австрийское руководство по анальной дисплазии 2013).

## Менструальный цикл/менопауза

Вопрос о влиянии ВИЧ-инфекции на менструальный цикл остается спорным. Если в прежних исследованиях наблюдалось удлинение цикла (Shah 1994), то в крупном исследовании WINS было зарегистрировано некоторое возрастание количества крайне коротких циклов (Harlow 2000). При хорошем иммунном статусе нарушение регулярности менструального цикла наблюдалось реже (Massad 2006). Остается также неясным, влияет ли ВИЧ-инфекция на ускорение наступления менопаузы, о чем свидетельствуют результаты некоторых исследований (Kojic 2007, Schoenbaum 2005). Установлено, что постменопаузальные изменения костного и липидного метаболизма могут усиливаться на фоне ВИЧ-инфекции или ее лечения, таким образом, повышается риск развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний.

## Контрацепция

При выборе метода контрацепции необходимо учитывать личное желание пациентки. Следует понимать, что презерватив защищает партнера от ВИЧ-инфекции, однако его контрацептивное действие является сравнительно слабым: индекс Перля (количество беременностей, наступивших за 100 пациенто-лет) составляет 2-12, в то время как для ингибиторов овуляции – 0,1-0,9. Кроме того, регулярно использует презервативы лишь одна треть половых партнеров ВИЧ-инфицированных женщин (Massad 2007).

В качестве дополнительных мер контрацепции можно использовать оральные контрацептивы, ингибирующие овуляцию, в различных комбинациях и дозировках, депо-препараты и гормонсодержащие пластыри, а также ВМС (внутриматочные спирали). Гормональные препараты не оказывают негативного влияния на течение ВИЧ-инфекции, однако они могут повышать риск передачи ВИЧ-инфекции (Stringer 2009, Heffron 2012). Оральные контрацептивы, ингибирующие овуляцию (этинилэстрадиол + гестагены), взаимодействуют с ИП и ННИОТ через систему цитохрома P450. Особую проблему создают индукторы ферментов системы CYP3A4 (такие как рифампицин, рифабутин, некоторые противозепилептические препараты). Эти взаимодействия тяжело прогнозировать в связи с недостаточным количеством данных, кроме того, подобные взаимодействия специфически обусловлены приемом определенных лекарственных препаратов (El-Ibiary 2008). Исключениями являются неусиленный атазанавир, усиленный атазанавир при приеме таблеток содержащих не менее 30 мкг этинилэстрадиола, а также индинавир, этравирин, маравирик и ралтегравир в комбинации с ритонавиром или без него. Практически отсутствуют данные по применению парентеральных ингибиторов овуляции, таких как гормонсодержащее вагинальное кольцо (НоваРинг®) и гестагенсодержащие импланты (Норплант®, Импланон®). При применении эстроген/гестагенсодержащего пластыря в одном из небольших исследований достаточная концентрация гормона в крови была достигнута, несмотря на прием лопинавира/г (Vogler 2010).

Таким образом, применение ингибиторов овуляции нельзя назвать надежным методом контрацепции для ВИЧ-инфицированных пациенток, принимающих ИП и ННИОТ (Heikinheimo 2008). При начале АРТ необходимо обратить внимание пациентки на существующий риск и по возможности выбрать препарат с высоким содержанием эстрогенов/гестагенов. В дальнейшем необходимо учитывать метаболические эффекты гормональной контрацепции. Чистые гестагеновые препараты оказывают особенно

неблагоприятное влияние на метаболизм липидов и углеводов у ВИЧ-положительных женщин (Womack 2009).

Применение медь-содержащей, а также левоноргестрел-содержащей внутриматочной спирали (Мирена®), действие которой характеризуется повышением вязкости цервикальной слизи, является безопасным и эффективным методом контрацепции для ВИЧ-инфицированных пациенток, при этом риск передачи ВИЧ-инфекции не повышается (Stringer 2007, Heikinheimo 2006). Согласно данным исследования АСТГ, при применении схемы АРТ, содержащей эфавиренз, невирапин и нелфинавир, безопасным и надежным методом контрацепции являются также «трехмесячные инъекции» (Депо-Клонивир®, Нористерат®), содержащие по 150 мг медроксипрогестерона ацетата (Watts 2008).

## Инфекции

До внедрения в практику АРТ у ВИЧ-инфицированных пациенток крайне часто встречались инфекции половых путей, особенно генитальный герпес, вульвовагинальный кандидоз и бактериальный вагиноз. Частота и тяжесть данных заболеваний коррелирует с иммунным статусом и уровнем вирусной нагрузки. Сегодня повышение заболеваемости характерно только для вагинальных микозов, что предположительно обусловлено частым применением антибиотиков ВИЧ-инфицированными пациентками (Watts 2006). У данной категории пациенток также чаще регистрируются инфекции, передаваемые половым путем, однако это в значительной мере зависит от уровня сексуальной активности.

## Бактериальный вагиноз

Бактериальный вагиноз – это заболевание, обусловленное патологической колонизацией влагалища смешанной бактериальной флорой, включающей, в том числе, анаэробы, с вытеснением нормальных лактобацилл. При этом повышается экспрессия ВИЧ в половых путях, что может способствовать передаче ВИЧ-инфекции (Cu-Uvin 2001). Персистенция и степень тяжести данного состояния повышаются при ухудшении иммунного статуса; проведение АРТ снижает риск (Warren 2001). Ведущим симптомом являются жидкие выделения с неприятным запахом. Диагноз считается достоверным при наличии как минимум трех из четырех следующих критериев:

- Жидкие, гомогенные выделения
- Значение рН среды влагалища более 4,5
- Аминовый запах выделений (особенно после подщелачивания 10%-ным раствором гидроксида калия)
- Наличие в нативном препарате «ключевых клеток»

Препаратом выбора считаются метронидазол и клиндамицин, при этом следует отдавать предпочтение местному введению ввиду более высокой комплаентности (DGGG 2010). Клиндамицин не следует назначать беременным женщинам. Клиндамициновый вагинальный крем имеет масляную основу, что может приводить к разрушению латексных презервативов.

Таблица 2: Лечение бактериального вагиноза

	Препарат	Дозировка
Средство выбора	Метронидазол внутрь	500 мг 2 р/сутки в течение 7 дней
	Метронидазол-гель 0,75 %	5 г интравагинально 1 р/сутки в течение 5 дней
	Клиндамицин-крем* 2 %	5 г интравагинально 1 р/сутки в течение 7 дней
Альтернатива	Клиндамицин внутрь	300 мг 2 р/сутки в течение 7 дней
	Клиндамицин, вагинальные таблетки	100 мг 1 р/сутки в течение 3 дней

\* Может приводить к разрушению латексных презервативов, CDC 2010

## Генитальный герпес

Генитальный герпес чаще всего вызывается вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ-2), который после первичного инфицирования сохраняется в организме в латентном состоянии. Наличие данной инфекции повышает риск заражения ВИЧ и ее передачи. АРТ приводит к снижению частоты и степени тяжести симптомных эпизодов заболевания, тем не менее, латентное выделение вируса при этом продолжается (CDC 2010).

Реактивация ВПГ-2 ассоциирована с усиленной репликацией ВИЧ (Rebbaprada 2007), в то время как подавление репликации ВПГ-2 снижает вирусную нагрузку ВИЧ в секрете половых путей (Nagot 2008). Вопрос о том, снижается ли при этом риск передачи ВИЧ-инфекции, в настоящее время остается неизученным. Восприимчивость носителей ВПГ-2 к ВИЧ-инфекции после супрессивной терапии ВПГ-2-инфекции не снижается (Celum 2008, Watson-Jones 2008).

ВИЧ-инфицированные пациентки чаще страдают от проявлений ВПГ-2-инфекции, кроме того, она часто характеризуется тяжелым и нередко атипичным течением. Ведущим симптомом являются болезненные сгруппированные пузырьки или небольшие язвочки на гиперемизированном основании, которые впоследствии заживают без рубцов. При первичном инфицировании могут наблюдаться также обычные признаки вирусной инфекции, такие как лихорадка, головные боли и т. д.

Диагностика путем визуального осмотра характеризуется низкой специфичностью и чувствительностью (Sen 2007). Согласно рекомендациям, диагноз должен быть подтвержден вирусологически и серологически, это предпочтительно еще и потому, что может быть точно установлен тип ВПГ. Дифференциальная диагностика должна проводиться с такими заболеваниями, как сифилис и «шанкرويد» (*Haemophilus ducreyi*).

Таблица 3: Лечение генитального герпеса у ВИЧ-инфицированных пациенток

	Препарат	Доза
Первые проявления	Ацикловир	400-800 мг 2-3 р/сутки в течение 5 дней
	Фамцикловир	500 мг 2 р/сутки в течение 5 дней
	Валацикловир	500 мг 2 р/сутки в течение 5 дней
Рецидивирующее заболевание	Ацикловир	400 мг 3 р/сутки в течение 5-10 дней
	Фамцикловир	500 мг 2 р/сутки в течение 5-10 дней
	Валацикловир	1,0 г 2 р/сутки в течение 5-10 дней
Тяжелое заболевание	Ацикловир	5-10 мг/кг в/в через каждые 8 часов
Резистентность к ацикловиру	Фоскарнет	40 мг/кг в/в через каждые 8 часов
	Цидофовир	1%-ный цидофовир-гель для местного применения* в течение 5 дней

\*готовый препарат отсутствует, необходимо готовить в аптеке (CDC 2010)

## Вульвовагинальный кандидоз

Вульвовагинальный кандидоз у пациенток с ВИЧ-инфекцией встречается значительно чаще и чаще рецидивирует, но это не сопровождается повышением тяжести заболевания (Watts 2006). Плохой иммунный статус способствует возникновению проявлений заболевания, при этом также играет роль более частое применение антибиотиков. Возбудителем вульвовагинального микоза чаще всего являются кандиды, в типичных случаях – *Candida albicans*, тем не менее, наблюдается повышение частоты инфекций, вызываемых другими видами. У ВИЧ-инфицированных пациенток их доля составляет 26-27 %, второе место по частоте обнаружения занимает *Candida glabrata* (Schuman 1998). Типичные жалобы включают в себя зуд, жжение и отек половых органов, выделения беловато-желтого цвета. В дальнейшем могут возникнуть боли при половом акте, а также жжение при мочеиспускании.

В большинстве случаев диагноз можно поставить уже во время осмотра наружных половых органов или при кольпоскопическом обследовании. На вульве и стенках влагалища обнаруживаются типичные беловатые наложения. Бимануальное обследование безболезненно. В нативном препарате, окрашенном с добавлением гидроксида калия, визуализируются псевдогифы и споры кандид. При рецидивирующем заболевании обязательно культуральное исследование. При наличии дизурии рекомендуется выполнить анализ мочи.

Терапия выбора при неосложненном остром вагинальном микозе включает в себя местное применение азолов в течение 1-3 дней. В качестве альтернативы можно рассматривать пероральный прием триазолов, к примеру, однократный прием флуконазола в дозе 150 мг или итраконазола в дозе 2 x 200 мг. У иммунодефицитных пациентов местную терапию можно при необходимости продлить до 7 дней. Лечение полового партнера обязательно только в случае подозрения на передачу возбудителя половым путем.

При рецидивирующих вагинальных микозах можно в отдельных случаях проводить профилактику путем приема флуконазола в дозе 1 x 200 мг в неделю (Schuman 1997). Риск развития резистентности при этом является низким (Sobel 2001, Vazquez 2001), однако если возбудителем заболевания является нетипичный вид кандиды (не *C. albicans*), напротив, нередко наблюдается развитие резистентности. В этом случае в качестве альтернативы могут назначаться итраконазол и кетоконазол.

Таблица 4: Лечение острого неосложненного вагинального микоза

Препарат	Дозировка
Бутоконазол, 2 % крем*	5 г интравагинально 1 x сутки в течение 3 дней
Бутоконазол, 2 % крем *	5 г (длительное высвобождение) 1 x сутки
Клотримазол, 1 % крем	5 г интравагинально 1 x сутки в течение 7-14 дней
Клотримазол, 1 % крем	5 г интравагинально 1 x сутки в течение 3 дней
Миконазол, 2 % крем	5 г интравагинально 1 x сутки в течение 7 дней
Миконазол, 4 % крем	5 г интравагинально 1 x сутки в течение 3 дней
Миконазол, вагинальные свечи	100 мг 1 x сутки в течение 7 дней
Миконазол, вагинальные свечи	200 мг 1 x сутки в течение 3 дней
Миконазол, вагинальные свечи	1200 мг однократно
Нистатин, вагинальные таблетки	100 000 МЕ 1 x сутки в течение 14 дней
Тиоконазол, 6,5 % мазь*	5 г интравагинально однократно
Терконазол, 0,4 % крем*	5 г интравагинально 1 x сутки в течение 7 дней
Терконазол, 0,8 % крем*	5 г интравагинально 1 x сутки в течение 3 дней
Терконазол, вагинальные таблетки*	80 мг 1 x сутки в течение 3 дней
Альтернатива	
Флуконазол внутрь	150 мг однократно

Внимание: интравагинальные препараты на масляной основе могут разрушать латексные презервативы

\* препарат не зарегистрирован в Германии (CDC 2010)

## ВПЧ-ассоциированные заболевания

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ) встречается крайне часто. Более 50 % сексуально активных людей контактируют с одним или несколькими из более чем 100 подтипов вируса. У иммунокомпетентных лиц инфекция, как правило, разрешается в течение нескольких месяцев (Evander 1995, Но 1998). Хроническая ВПЧ-инфекция может привести к формированию остроконечных кондилом (чаще всего вызваны подтипами с низким онкогенным риском 6 и 11), а при контакте вируса с половыми органами женщины – интраэпителиальных или инвазивных неоплазий (подтипы с высоким онкогенным риском 16 и 18).

Для ВИЧ-инфицированных женщин характерна высокая частота и распространенность ВПЧ-инфекции (Ahdieh 2001, Branca 2003), высокая вирусная нагрузка ВПЧ (Jamieson 2002), длительная персистенция ВПЧ (Sun 1997, Ahdieh 2000), более частое развитие инфекций, вызванных различными подтипами ВПЧ (Levi 2004), в том числе онкогенными (Minkoff 1998, Uberti-Foppa 1998, McKenzie 2009). Распространенность и длительность персистенции ВПЧ зависит от иммунного статуса и вирусной нагрузки (Palefsky 1999). При прогрессирующей ВИЧ-инфекции чаще обнаруживаются онкогенные подтипы (Luque 1999), и чаще происходит реактивация ВПЧ-инфекции (Strickler 2005). Помимо того, что уровень вирусной нагрузки ВПЧ коррелирует с длительностью ее персистенции, он повышается при снижении уровня CD4 (Ahdieh 2001).

Безопасность вакцинации против ВПЧ ВИЧ-инфицированных детей подтверждена, однако положительный эффект данного мероприятия является неуточненным (Levin 2010). Тем не менее, в США (CDC) рекомендуется вакцинация всех ВИЧ-положительных детей и подростков до первого полового контакта (Markowitz 2007).

## Диагностика ВПЧ-инфекции

Анализ на ВПЧ при отсутствии патологических изменений в мазке на цитологию (дополнение к первичному скринингу) целесообразно проводить начиная с 30-летнего возраста. Обнаружение ВПЧ методом гибридного захвата-2/гибридизации (HC 2) или ПЦР позволяет идентифицировать персистенцию ВПЧ-инфекции, которая характеризуется особенно высоким риском развития дисплазии высокой степени злокачественности (Ronco 2010). При этом специфичность анализа HC2, как правило, выше, чем ПЦР ВПЧ, при как минимум идентичной чувствительности. Однако данный анализ на ВПЧ, рекомендованный, в том числе, Немецким обществом акушерства и гинекологии, покрывается медицинской страховкой только при дисплазии или неясной цитологической картине, что требует особой оценки онкологического риска (Руководство DGGG 2010).

## Остроконечные кондиломы

ВПЧ-ассоциированные кондиломы у ВИЧ-положительных женщин встречаются чаще, и их возникновение коррелирует с иммунным статусом (Conley 2002, Silverberg 2002). Диагноз, как правило, ставится при визуальном осмотре. Биопсия обязательна в следующих случаях:

- Диагноз неясен
- Кондиломы не отвечают на терапию
- На фоне терапии наблюдается прогрессирование
- Кондиломы стали пигментированными, плотными, несмещаемыми или изъязвляются.

Информацию о терапии см. в главе, посвященной ЗППП.

## Дисплазия и рак шейки матки

Для ВИЧ-инфицированных женщин характерно значительное повышение риска канцерогенных ВПЧ-ассоциированных изменений. Это относится, прежде всего, к дисплазии шейки матки, а также к поражениям вульвы или перианальной области (Maiman 1998, Massad 1999). До внедрения АРТ в практику у 20 % женщин развитие дисплазии шейки матки наблюдалось в течение 3 лет (Ellerbrock 2000). Частота и тяжесть данной патологии коррелирует с плохим иммунным статусом и высокой вирусной нагрузкой (Davis 2001, Massad 2001, Schuman 2003). Причиной является, в том числе, высокая распространенность онкогенных подтипов ВПЧ, а также высокая вирусная нагрузка ВПЧ (особенно ВПЧ-16) у женщин с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией (Weissenborn 2003, Fontaine 2005, Harris 2005). Риск развития инвазивного рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин повышается приблизительно в 9 раз (Mbulaiteye 2003). Данное заболевание считается СПИД-

индикаторным. Его частота в исследованиях WINS и HERS составила около 1,2 случаев на 1000 пациенто-лет (Phelps 2001, Massad 2004). Интересен тот факт, что риск развития рака шейки матки, по-видимому, не зависит от уровня клеток CD4. Результаты новых исследований свидетельствуют об отсутствии снижения заболеваемости на фоне АРТ (Doriguzzi 2001, Moore 2002, Clifford 2005).

## **Анальная дисплазия**

У ВИЧ-инфицированных часто встречается множественная локализация проявлений ВПЧ-инфекции (Abercrombie 1995). Таким образом, помимо риска дисплазии шейки матки, повышается риск анальной дисплазии (Holly 2001). Распространенность патологической картины в цитологических мазках из анального канала на фоне ВААРТ составляет около 16 %, причем это может наблюдаться даже у женщин, не практикующих анальный секс (Hessol 2009, Weis 2011). Риск развития анальной карциномы при этом повышается в 7-28 раз, по сравнению с ВИЧ-отрицательными женщинами (Dal Maso 2003, Frisch 2000). Основным методом исследования является осмотр области ануса, при необходимости рекомендуется мазок на ВПЧ (Немецко-австрийское руководство по анальной дисплазии 2013).

## **Диагностика**

Профилактическое гинекологическое обследование со взятием мазка на цитологию в течение первого года после установления диагноза должно проводиться раз в полгода, а в последующем – с ежегодными интервалами при патологической цитологической картине. Более частое обследование показано при предшествующем получении патологического мазка по Папаниколау у следующих категорий пациенток:

- Носители ВПЧ высокого онкогенного риска
- Перенесшие лечение цервикальной дисплазии
- Имеющие симптомное течение ВИЧ-инфекции или уровень CD4 <200 клеток/мкл

В случае наличия дисплазии существует высокий риск быстрого прогрессирования патологических изменений. После лечения прединвазивной дисплазии мазки должны выполняться каждые 3-4 месяца в течение первого года, а в последующем – каждые 6 месяцев (ACOG 2010). Выполнение мазка из анального канала с целью выявления ВПЧ в настоящее время не относится к стандартным методам обследования. Тем не менее, немецкие и американские специализированные организации рекомендуют выполнять данное обследование при наличии патологической картины мазка из цервикального канала.

## **Лечение**

Лечение дисплазии (цервикальная интраэпителиальная неоплазия/ЦИН) и рака шейки матки у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин является аналогичным. Тем не менее, ВИЧ-инфицированные пациентки относятся к группе высокого риска рецидивов, в связи с чем нуждаются в особенно тщательном наблюдении (Fruchter 1996, Heard 2005). Целью оперативного лечения цервикальной дисплазии является полное удаление трансформированной зоны со всеми неопластическими поражениями.

ЦИН I: Пораженная часть (видимая при кольпоскопии) ограничена эктоцервиксом, контроль требуется через 6 месяцев. При персистенции и эктоцервикальном поражении – СО2-лазерная вапоризация. Эндоцервикальное поражение – достаточное показание к конизации.

ЦИН II: Цитологический и кольпоскопический контроль с 6-месячным интервалом. При персистенции более 12 месяцев – лечить как ЦИН III.

ЦИН III: Оперативное удаление методом петлевой эксцизии или конизации, при эктоцервикальном поражении может потребоваться лазерная вапоризация,



эндоцервикальный кюретаж. При R1-резекции индивидуально (желание иметь детей?) обсуждается необходимость дополнительной резекции.

При гистологически достоверной форме ЦИН I требуется только регулярный контроль течения заболевания. Это относится также к впервые выявленным поражениям типа ЦИН II и III у беременных женщин. При персистенции поражений типа ЦИН II и III более 12 месяцев показано оперативное вмешательство (кроме беременных женщин).

Таблица 5: Лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Стадия	Тактика	Метод операции	Консервативное лечение/контроль
ЦИН I	Кольпоскопический и цитологический контроль каждые 6 месяцев (только у лиц, являющихся носителями подтипа ВПЧ высокого онкогенного риска)	Петлевая конизация, лазерная конизация/вапоризация (при наличии стойких поражений, носительстве подтипа ВПЧ высокого онкогенного риска и желании пациентки)	До 24 месяцев (только у лиц, являющихся носителями подтипа ВПЧ высокого онкогенного риска)
ЦИН II	Кольпоскопический и цитологический контроль каждые 6 месяцев (только у лиц, являющихся носителями подтипа ВПЧ высокого онкогенного риска)	Петлевая конизация, лазерная конизация/вапоризация (при наличии стойких поражений, носительстве подтипа ВПЧ высокого онкогенного риска и желании пациентки)	До 12 месяцев (только у лиц, являющихся носителями подтипа ВПЧ высокого онкогенного риска)
ЦИН III	Лечение	Конизация (петлевая, лазерная, игольная, ножевая)	У беременных
Распространение на глубокие слои эндоцервикса	Кольпоскопический и цитологический контроль	Конизация (петлевая, лазерная, игольная, ножевая)	Возможно при ЦИН I (только у лиц, являющихся носителями подтипа ВПЧ высокого онкогенного риска)

Источник: Междисциплинарные рекомендации Немецкого онкологического общества (DKG) и Немецкого общества акушерства и гинекологии (DGGG) по состоянию на 2010 год

#### 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/](http://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.
- Cejtin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am* 2008, 22:709-39.
- 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.
- 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, 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.
- 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.
- Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, et al. Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer* 2003; 89:94-100
- 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. Deutsch-Österreichische Leitlinie für

- Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie, 2013, AWMF-Register-Nr.: 055 / 007.
- Dorrucchi 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-Ibiary 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. United States medical eligibility criteria for contraceptive use. Available at: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/UnintendedPregnancy/USMEC.htm>. Retrieved May 26, 2011.
- Farr S., Folger S.G., Paulen, M et al, U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use. *MMWR Recomm Pep* 2010; 59: 1-86. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5904.pdf>
- 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.
- Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1500-10 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.
- 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, 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.
- 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.
- Heffron R, Donnell D, Rees H et al for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:1926.
- Heikinheimo O, Lähtenmäki 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
- Hessol NA, Holly EA, Efird JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and highrisk HIV uninfected women. *AIDS*. 2009; 23:59-70
- 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, 186:21-7.
- Kojic EM, Wang CC, Cu-Uvin S. HIV and menopause: a review. *J Women's Health* 2007, 16, 1402-1411. 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](http://www.dggg.de).
- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimunologie (AGII), Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF), etc. Stand 6/20088/2010. Link: [www.dggg.de](http://www.dggg.de)
- Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol* 2004, 92:225-31.
- Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010, 55:197-204. 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.
- 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.
- Maiman M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;23:43-9.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007, 56(RR-2):1-24.
- 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, 27:432-42.
- Massad LS, Evans CT, Minkoff H, et al. Effects of HIV infection and its treatment on self-reported menstrual abnormalities in women. *J Womens Health* 2006, 15:591-8.
- Massad LS, Evans CT, Wilson TE et al. Contraceptive use among U.S. women with HIV *J Womens Health* 2007;16:657-66.
- 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.
- 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.
- Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J AIDS* 2003, 32:527-33.
- McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, Twiggs LB, Lucci JA 3rd. Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. *Gynecol Oncol*. 2009 Nov 9. [Epub ahead of print]
- 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, Wachihi 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.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010, 11:249-57.
- Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis* 2005, 41, 1517-1524. 2005
- 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, 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.
- 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
- 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, 29:427-35.
- 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, Giganti M, Carter RJ et al. Hormonal contraception and HIV disease progression: a multicountry cohort analysis of the MTCT-Plus Initiative. *AIDS*. 2009; 23 Suppl 1:S69-77.
- 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.ei-i44.e8.
- Stringer EM, Levy J, Sinkala M et al. HIV disease progression by hormonal contraceptive method: secondary analysis of a randomized trial. *AIDS* 2009;23:1377-82
- 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.
- Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L et al. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when coadministered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010, 55:473-82.
- 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.
- Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, et al. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia defined by anal cytology screening and high-resolution anoscopy in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 433-41
- 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.
- Womack JA, Scherzer R, Cole SR et al. Hormonal contraception and metabolic outcomes in women with or at risk for HIV infection. *J AIDS* 2009 :581-7.

## 19. ВИЧ-инфекция и планирование беременности

ULRIKE SONNENBERG-SCHWAN, MICHAEL WEIGEL

### Введение

Желание иметь собственных детей – это неотъемлемая часть жизненного планирования многих ВИЧ-положительных лиц на современном этапе. Более чем через 20 лет после первого применения достижений репродуктивной медицины у ВИЧ-инфицированных пар репродуктивное здоровье перинатально инфицированных взрослых пациентов привлекает еще больше внимания (Baryamutuma 2011, Fair 2012, Finger 2012).

Риск передачи ВИЧ-инфекции половому партнеру или партнерше, а также ребенку сегодня может быть в значительной мере снижен, а в некоторых случаях даже исключен. Методы планирования беременности для таких пар варьируют от возможности совершения полового акта без презерватива до применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Большое влияние на консультирование ВИЧ-дискордантных пар, желающих иметь детей, оказали опубликованные в январе 2008 года рекомендации федеральной комиссии по вопросам СПИДа (Vernazza 2008). В заявлении ЕКАФ утверждалось, что ВИЧ-инфицированные лица не передают ВИЧ при половых контактах при следующих условиях:

- ВИЧ-инфицированный пациент получает АРТ под контролем врача
- Вирусная нагрузка сохраняется на неопределяемом уровне на протяжении как минимум 6 месяцев (подавление виремии)
- Отсутствуют другие инфекции, передаваемые половым путем

Заявление ЕКАФ не исключает остаточного риска передачи инфекции, однако он является настолько небольшим, что им можно пренебречь. Основой для данного вывода послужили, кроме всего прочего, результаты долгосрочных исследований по гетеросексуальным серодискордантным парам, желающим иметь детей (Barreiro 2006+2007). В ходе этих исследований не было получено сообщений о передаче ВИЧ-инфекции от партнера, получающего АРТ или имеющего вирусную нагрузку на фоне отсутствия лечения менее 1000 копий/мл (см. главу, посвященную АРТ, раздел *Профилактика*).

Заявление ЕКАФ также изменило взгляды на тактику планирования беременности у пар, желающих иметь детей. Было установлено, что инсеминация специально обработанной спермы ВИЧ-инфицированного мужчины, имеющего полное подавление вирусной нагрузки, более не показана при отсутствии других причин для этого (кроме профилактики передачи ВИЧ-инфекции).

После публикации результатов исследования HPTN 052, проведенного на 1763 серодискордантных, преимущественно гетеросексуальных парах (Cohen 2011), был сделан следующий вывод: раннее начало АРТ у ВИЧ-положительного партнера снижает риск передачи инфекции на 96 %.

В настоящее время в Германии господствует мнение о значительном снижении риска передачи инфекции во время незащищенного полового акта при соблюдении условий, указанных в заявлении ЕКАФ (DAIG 2010). После опубликования заявления ЕКАФ многие ВИЧ-инфицированные пары в Германии реализовали свое желание завести ребенка путем обычной половой жизни без презерватива при условии оптимального подавления вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированного партнера и отсутствии нарушений фертильности.

На консультации по поводу планирования семьи должны обсуждаться все возможные варианты решения данного вопроса для данной конкретной пары. Индивидуальный уровень риска и требования к безопасности могут характеризоваться значительными различиями (van Leeuwen 2008). Как правило, к подобному консультированию прибегают пары, имеющие высокие требования к безопасности и желающие исключить даже минимальный риск инфицирования либо имеющие нарушения фертильности.

Следует учитывать, что не у всех ВИЧ-инфицированных партнеров достигается оптимальное подавление вирусной нагрузки, кроме того, многие из них имеют низкую вирусную нагрузку, что при функционирующей иммунной системе не является показанием к началу терапии. В этих случаях методом выбора по-прежнему является инсеминация обработанной спермой (при сохраненной фертильности). По желанию пациентов также возможно начало АРТ с целью снижения вирусной нагрузки даже при отсутствии показаний, чтобы открыть дорогу к «естественному зачатию».

В современных руководствах по диагностике и лечению у ВИЧ-инфицированных пар, желающих иметь детей (DAIG 2011), описаны следующие методы лечения:

→ Для ВИЧ-дискордантных пар, с оптимальным подавлением вирусной нагрузки у ВИЧ-положительного партнера на фоне АРТ, при отсутствии других инфекций, передаваемых половым путем и нарушений фертильности обоих партнеров:

- Половые отношения без презерватива с выбором оптимального времени зачатия
- Половые отношения без презерватива плюс ПрЭП с выбором оптимального времени зачатия (при крайне высоких требованиях к безопасности у данной пары)
- Самостоятельная инсеминация в случае ВИЧ-инфекции у женщины
- Внутриматочная инсеминация с предварительной специальной обработкой спермы в случае ВИЧ-инфекции у мужчины

→ Для ВИЧ-дискордантных пар, с определяемой вирусной нагрузкой у ВИЧ-инфицированного партнера, при отсутствии АРТ или имеющихся нарушениях фертильности:

- Рассмотреть показания к использованию вспомогательных репродуктивных технологий, после обработки (в случае ВИЧ-инфекции у мужчины) и криоконсервации спермы.

→ Для ВИЧ-конкордантных пар, получающих успешную АРТ, при отсутствии нарушений фертильности:

- Половые отношения без презерватива

→ Для ВИЧ-конкордантных пар, не получающих АРТ, или не имеющих подавления вирусной нагрузки, или при наличии ограничений фертильности

- Рассмотреть показания к использованию вспомогательных репродуктивных технологий

Немецкие центры планирования семьи повышают свою готовность к помощи. По данным Федерального союза в декабре 2011 года в общей сложности 19 центров репродуктивной медицины оказывали помощь ВИЧ-инфицированным парам. В 15 случаях репродуктивная помощь оказывалась парам, где ВИЧ-инфицированными были и мужчина, и женщина, в 5 случаях – только женщина, в 2 случаях – только мужчина.

Согласно современным британским и французским руководствам по планированию беременности, половые отношения без презерватива представляют собой безопасный метод зачатия при полном соблюдении условий, указанных в заявлении ЕКАФ (Mandelbrot 2012, NCCWCH 2013). В случае ВИЧ-инфекции у женщины наиболее безопасным методом, согласно информации, указанной во французских руководствах и современных американских руководствах, является самостоятельная инсеминация (NIH 2012). Следует отметить, что, согласно этим руководствам, всем ВИЧ-инфицированным парам до реализации своего желания иметь детей настоятельно рекомендуется начать АРТ. Естественное зачатие воспринимается скорее как метод для пар, не имеющих доступа к вспомогательным репродуктивным технологиям. В качестве дополнительной возможности рассматривается предэкспозиционная профилактика (ПрЭП). В бедных странах обсуждается возможность естественного зачатия при неопределяемой вирусной нагрузке, даже при доступности ВРТ (Ong'ech 2012).

## Консультирование по поводу планирования семьи

Большинство ВИЧ-инфицированных пар по поводу желания иметь детей обращаются к специфическому типу консультирования, где они получают информацию о возможных методах планирования беременности в данном конкретном случае.

Консультирование должно носить междисциплинарный характер, в нем должны принимать участие как медицинские работники, так и члены других профессиональных консультативных групп, консультирование включает в себя следующие этапы: предоставление информации о различных методах планирования семьи, при необходимости – обсуждение уже имеющейся информации об иммунном статусе и фертильности, разъяснение необходимых методов диагностики. Важной темой для обсуждения является индивидуальное восприятие партнерами степени риска и их требования к безопасности метода. Также может играть роль предшествующий опыт применения тактики безопасного секса и контрацепции. Следует отметить, что ВИЧ-дискордантные гетеросексуальные пары всегда недооценивают риск передачи инфекции половым путем при неопределяемой вирусной нагрузке, что обусловлено отсутствием доступа к современной информации.

Полный обзор рекомендаций и современных данных по половой жизни без презерватива при неопределяемой вирусной нагрузке помогает парам принять решение.

Необходимо принимать во внимание психосоциальные проблемы, ситуацию с материальным положением (что немаловажно, если речь заходит о планируемом использовании вспомогательных репродуктивных технологий), а также другие потенциально актуальные проблемы. В дальнейшем важную роль играют поддержка членов семьи и друзей, планы на будущее и перспективы семьи, а также ожидания, надежды и опасения партнеров.

Для иммигрантов продолжение рода часто имеет центральное значение, при этом далеко не всегда учитывается необходимость реализации данного желания с учетом факторов медицинского характера. Языковой барьер и проблемы понимания с обеих сторон, невозможность учета интеллектуального уровня пациентов и их нежелание принимать «чужой» образ жизни могут препятствовать передаче необходимой информации. У ВИЧ-инфицированных пациентов это также может вызвать чувство дискриминации, изоляции или разочарования.

Часто приносит свои плоды сотрудничество с учреждениями, осуществляющими консультирование по вопросам СПИДа, организациями, осуществляющими работу с мигрантами, или группами взаимопомощи. В нескольких европейских проектах по применению вспомогательных репродуктивных технологий у ВИЧ-инфицированных пациентов участие психолога или социального работника в составе мультидисциплинарной команды было признано обязательным (Ohl 2005, Loutfy 2012). Следует серьезно относиться к стрессу, связанному с диагностикой и лечением, а также к опасениям пары. Сюда может относиться, к примеру, страх инфицирования партнера или партнерши (van Leeuwen 2008).

Если инфицирована женщина, необходима также профилактика вертикальной передачи инфекции, что включает в себя получение АРТ во время беременности, также должна обсуждаться потенциальная необходимость переключения схемы терапии. ВИЧ-положительные женщины часто оценивают риск передачи инфекции ребенку как чрезмерно высокий, что также сказывается на их желании иметь детей. В одном из французских исследований данное желание высказали 26 % женщин, считающих, что риск инфицирования ребенка является «крайне высоким», и 43 % женщин, считающих, что риск является «крайне низким» (Heard 2007). Если пара решается на зачатие путем половой жизни без презерватива, то часто не проводится никаких дополнительных консультаций. Однако уже во время первой беседы можно обсудить дополнительные аспекты данной тактики: если женщина ВИЧ-отрицательна, большое значение для беременности имеет снижение риска передачи инфекции половым путем. Кроме того, с парой необходимо обсудить сроки выполнения дополнительных анализов на ВИЧ-инфекцию, помимо анализа, выполняемого на момент наступления беременности.

Если беременность не наступает в течение 6-12 месяцев при отсутствии исходных данных о нарушении фертильности одного или обоих партнеров, необходимо дифференцированное обследование с целью уточнения статуса фертильности (см. Таблицу 1). По желанию пары обследование можно предложить и на более ранних этапах планирования.

Консультирование во многих случаях является полезным этапом лечения перед планированием беременности.

## **Вспомогательные репродуктивные технологии при ВИЧ-инфекции у мужчины**

Методика специальной обработки спермы ВИЧ-инфицированного мужчины была впервые применена в 1987 году (Semprini 1987, 1992). В 1989 году в Италии и 1991 году в Германии ВИЧ-отрицательным женщинам были выполнены первые инсеминации обработанной спермы их ВИЧ-инфицированных партнеров. С тех пор в ряде стран были основаны центры, оказывающие медицинскую и психосоциальную помощь и поддержку ВИЧ-инфицированным парам. В настоящее время существует большое количество данных международного уровня о безопасном применении специальной обработки спермы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. В Италии с 1989 по 2005 год различные типы данного метода были применены у 732 ВИЧ-отрицательных женщин более чем в 2500 циклах. При ретроспективном обзоре данных 635 пар и результатов наблюдения за 367 участницами программы планирования беременности в Италии случаев передачи ВИЧ-инфекции выявлено не было (Semprini 2013). В отчете о деятельности европейских центров репродуктивной медицины CREAThE не было зарегистрировано ни одного случая инфицирования женщины за 3390 циклов (Vujan 2007). Во многих дополнительных исследованиях была подтверждена безопасность и эффективность этих методов (Sauer 2005, Nicropoulos 2010, Vitorino 2011).

Нативный эякулят состоит преимущественно из трех фракций: сперматозоидов, семенной жидкости и ядросодержащих клеток-спутниц. Прогеном ВИЧ и сам вирус определяются в семенной жидкости и ядросодержащих клетках-спутницах (предшественницы сперматогенеза и белых клеток крови), в отдельных случаях – также в неподвижных сперматозоидах. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что жизнеспособные, подвижные сперматозоиды не следует считать переносчиками вируса (Weigel 1999, Pena 2003, Gilling-Smith 2003). Подвижные сперматозоиды можно выделить с помощью стандартизированной техники очистки, которая подробно описана в вышеназванных рекомендациях. Оптимальная, стандартизированная очистка спермы с ее последующим анализом гарантируют максимальную степень безопасности. Пары, в которых ВИЧ-инфицирован только мужчина, могут получать лечение в нескольких центрах репродуктивной медицины Германии. Внедрению данного метода также способствовали опубликованные в 2001 году и полностью переработанные в 2011 году немецко-австрийские рекомендации по применению вспомогательных репродуктивных технологий у ВИЧ-дискордантных пар (DAIG 2011).

Вспомогательные репродуктивные технологии, включающие в себя специальную обработку спермы, чаще применяются при наличии нарушений фертильности или невозможности обеспечения необходимых условий для естественного зачатия, указанных в заявлении ЕКАФ.

## **Планирование беременности у ВИЧ-инфицированных женщин**

Желание иметь ребенка у ВИЧ-инфицированной женщины является само собой разумеющимся (Fiore 2008, Loutfy 2009). Heard (2007), так во Франции его высказывают 32 % ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста. Крайне масштабный обзор данных содержат современные канадские рекомендации по консультированию и лечению

беременных женщин, созданные в ходе работы с ВИЧ-положительными пациентками (Loutfy 2012).

Сегодня возможность половых отношений без презерватива с выбором оптимального времени зачатия (в зависимости от цикла) может рассматриваться при отсутствии у ВИЧ-положительной женщины нарушений фертильности и соблюдении условий ЕКАФ. В некоторых центрах ВИЧ-отрицательному партнеру ВИЧ-положительной женщины рекомендуют ПрЭП. Для пары с высокими требованиями к безопасности в качестве альтернативы можно предложить самостоятельную инсеминацию. Рекомендации по проведению диагностических обследований представлены в Таблице 1. По усмотрению пары обследование с целью оценки фертильности может проводиться на более ранних этапах планирования. Первым этапом является оценка времени наступления овуляции (к примеру, с помощью контрацептивной компьютерной системы или экспресс-анализа «Циклотест»). При регулярном менструальном цикле рекомендуется вести график базальной температуры (начинать приблизительно за 3 месяца до самостоятельной инсеминации). В отдельных случаях может потребоваться медикаментозная стимуляция овуляции. Самостоятельная инсеминация должна применяться не более двух раз за цикл, поскольку при более частых попытках содержание зрелых подвижных сперматозоидов в эякуляте снижается. Кроме того, необходимость планирования половой жизни и соблюдения четких сроков могут сопровождаться определенным психологическим стрессом.

Сама процедура инсеминации включает в себя введение эякулята во влагалище путем переворачивания презерватива, не содержащего спермицида, после защищенного полового акта или, к примеру, с помощью контрацептивного колпачка, вагинального аппликатора или шприца.

Лечение во время беременности проводится в соответствии с современными немецко-австрийскими рекомендациями (DAIG 2011).

### **Нарушения фертильности**

Нарушения фертильности у ВИЧ-инфицированных пациенток встречаются чаще, чем у неинфицированных. Это обусловлено, к примеру, инфекционными поражениями верхних отделов половой системы (Sobel 2000) или выполнением вмешательств по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Gilles 2005). В этих случаях (в зависимости от типа нарушений) можно рассматривать возможность применения вспомогательных репродуктивных технологий. Результаты нескольких исследований свидетельствуют о повышении частоты нарушений фертильности (Ohl 2005, Gingelmaier 2010) и снижении частоты успешного лечения, по сравнению с ВИЧ-отрицательной контрольной группой (Coll 2006). В качестве одной из причин можно рассматривать удаление митохондриальной ДНК из яйцеклеток (Garrabou 2006, Lopez 2008). Четкие данные о связи между АРТ и нарушениями фертильности у женщин в настоящее время отсутствуют (van Leeuwen 2006). Некоторые исследования свидетельствуют о потенциальном повышении частоты генитальных инфекций, которые в последующем приводят к определенным нарушениям фертильности. Новые данные также подтверждают потенциально положительное влияние эффективной АРТ на восстановление фертильности (Myer 2010, Makumbi 2011).

Целью мероприятий репродуктивной медицины, применяемых при нарушениях фертильности, является предотвращение многоплодной беременности. Немецкое законодательство по защите эмбриона также ограничивает количество и степень зрелости переносимых в полость матки эмбрионов. Это может снижать вероятность успеха ЭКО и ИКСИ. В связи с этим некоторые пары выбирают лечение в медицинских центрах соседних стран, к примеру, в Страсбурге или Брюсселе. В любом случае рекомендуется предварительное установление контакта с медицинским центром, поскольку условия получения лечения в каждом конкретном учреждении в значительной мере различаются.



## Тактика применения вспомогательных репродуктивных технологий

Если пара решается на применение вспомогательных репродуктивных технологий, необходимо масштабное диагностическое обследование при участии специалистов в различных дисциплинах (см. Таблицу 1, согласно DAIG 2011), которое должно проводиться по возможности максимально близко к месту проживания пары.

В максимально короткие сроки после этого пара вступает в контакт с медицинским учреждением, занимающимся вопросами репродуктивной медицины, где проводятся дальнейшие этапы обследования и лечения. Для ВИЧ-дискордантных пар применение специально обработанных и изученных сперматозоидов возможно тремя различными методами: внутриматочная инсеминация (ВМИ), которая предусматривает введение обработанных сперматозоидов (за несколько часов до овуляции) через тонкий катетер в полость матки и маточных труб, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и наиболее дорогой метод – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ). ЭКО и ИКСИ – это методы *in vitro*, поскольку оплодотворение яйцеклетки происходит вне организма женщины.

Чтобы минимизировать стоимость и время процедуры, на месте должны быть проведены все необходимые обследования и лечебные мероприятия (мониторинг менструального цикла, заместительная гормональная терапия) при участии различных специалистов.

Таблица 1: Основные методы диагностического обследования партнеров в ВИЧ-дискордантной паре

Анамнез, медицинский и психосоциальный	
Гинекологическое обследование	Пальпация, УЗИ, оценка проходимости маточных труб (гистеросальпингография, при необходимости - лапароскопия) Эндокринологическое обследование (Э2, ЛГ, П, ДГЭА-С, ФСГ, тестостерон, ГСПГ, ТТГ, АМГ) Мазок из цервикального канала (по Папаниколау, ПЦР на хламидии) Серологическое обследование (краснуха, ветряная оспа, РПГА на сифилис, ЦМВ, НВV, НCV)
ВИЧ-специфическое/общемедицинское обследование	Ультрчувствительная ПЦР на ВИЧ, при необходимости – оценка резистентности; Оценка дифференцировки лимфоцитов, уровень CD4/CD8 ОАК, АлАТ, АсАТ, $\gamma$ -ГТП, глюкоза, креатинин Анализ на антитела к ВИЧ у исходно серонегативного партнера; ПЦР на ВИЧ до и после обработки спермы при применении метода ВМИ/ИКСИ, при необходимости – криоконсервация спермы, не содержащей ВИЧ
Обследование у врача-androлога	2 спермограммы При патологической картине дополнительно: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Культуральное исследование эякулята</li> <li>• УЗИ, при необходимости – эндокринологическое обследование</li> </ul> Серологическое обследование (НВV, НCV, РПГА на сифилис), при необходимости – мазок на ВПЧ, гонорею, ПЦР мочи на хламидии

При выборе метода лечения следует руководствоваться результатами гинекологического и андрологического обследования, а также желанием пары. Во многих исследованиях было зарегистрировано снижение качества спермы у ВИЧ-инфицированных мужчин, в том числе на фоне АРТ (Dulioust 2002, Nicoroullous 2004, Vujan 2007), тем не менее, достоверные данные отсутствуют (Vernazza 2008). В таких случаях методом выбора часто является ИКСИ. С парой следует обсудить следующие важные аспекты лечения:

- Даже дорогостоящие методы лечения не позволяют с абсолютной уверенностью исключить передачу вируса здоровому партнеру. Тем не менее, этот риск является лишь гипотетическим и не поддается количественной оценке.

- В зависимости от метода лечения материальные издержки и уровень стресса будут в значительной мере различаться: стоимость отдельных методов лечения может составлять от 400 до 4000 евро. С конца 2010 года состоящие в браке пары имеют право на частичное возмещение стоимости вспомогательных репродуктивных процедур страховыми компаниями (50 % стоимости при количестве процедур не более трех, Федеральный вестник 2010). Таким образом, можно возместить половину средств, затраченных на 8 инсеминаций при нестимулированном цикле, 3 инсеминации при стимулированном цикле и 3 процедуры ЭКО или ИКСИ.
- Тем не менее, даже применение дорогостоящих методов лечения с выполнением нескольких процедур не может гарантировать успешного результата.

Если тяжелые нарушения фертильности у ВИЧ-положительного партнера исключают возможность применения вспомогательных репродуктивных технологий, в крайне редких случаях пары решаются на использование донорской спермы.

Проживающие в Германии пары, в которых один из партнеров ВИЧ-инфицирован, как и другие люди с тяжелыми хроническими заболеваниями, имеют право на усыновление.

### **Предэкспозиционная профилактика (ПрЭП)**

В последние годы для ВИЧ-дискордантных пар приобрела особое значение такая стратегия профилактики, как ПрЭП. До сих пор она применялась преимущественно в парах, где ВИЧ-отрицательной является женщина, а ВИЧ-положительным – мужчина, однако она может применяться и в обратной ситуации. Первое исследование на эту тему было начато в 2004 году в Швейцарии (Vernazza 2006+2011). В данном исследовании половые контакты без презерватива должны были быть ограничены днем зачатия. При получении положительного результата анализа на ЛГ женщина принимала одну таблетку тенофовира, через 24 часа – еще одну. Через 12 часов после этого должен был произойти половой акт. Для применения данной тактики существовали два условия: длительное подавление вирусной нагрузки и исключение инфекций, передаваемых половым путем. Данный метод характеризовался высокой степенью приемлемости; с 2004 года беременность на фоне ПрЭП наступила у 75 % из 46 женщин, из них 26 % забеременели с первого раза. Передача ВИЧ-инфекции не произошла ни в одном из случаев. Положительный опыт Швейцарии стал поводом для нескольких медицинских центров Германии информировать пары о возможности применения ПрЭП, даже с учетом того, что достоверность этих результатов ограничена ввиду небольшого объема ранее существующих данных по этому вопросу. Как правило, при этом применяется препарат Трувада® (TDF/FTC). Тем не менее, ввиду резкого снижения риска передачи инфекции при успешном подавлении вирусной нагрузки, нельзя сказать, действительно ли ПрЭП обеспечивает дополнительную защиту. По-видимому, эта тактика представляет интерес преимущественно для пар, имеющих индивидуально высокие требования к безопасности.

Ряд исследований, проведенных к настоящему моменту, указывает на эффективность ПрЭП в описанных условиях (обзор: CDC 2012). США стали на данный момент единственной страной мира, в которой в 2012 году FDA одобрило применение препарата Трувада® (TDF/FTC) 1 раз в сутки в рамках ПрЭП у лиц с высоким риском передачи ВИЧ-инфекции половым путем. Это стало поводом к обсуждению возможности применения данной тактики у пар, желающих завести ребенка, прежде всего, в бедных странах. Тем не менее, предшествующие исследования, проведенные в Нигерии (Adeniji 2013) и Великобритании (Whetham 2013), были небольшими по масштабам, поэтому количество имеющихся данных является ограниченным.

## Планирование беременности в паре, где ВИЧ-инфицированы оба партнера

Если ВИЧ-инфицированы оба партнера, то методом реализации желания иметь ребенка может быть половая жизнь без презерватива. Возможность суперинфекции (а также развития лекарственной резистентности) при этом должна обсуждаться в качестве отдельной темы. Согласно результатам нового обзорного исследования, частота суперинфекции во всем мире может достигать 7,7 %, т. е. встречается чаще, чем предполагалось ранее (Reed 2013). Важную роль при этом играет эффективная АРТ у обоих партнеров. Если один из партнеров имеет нарушения фертильности, применение вспомогательных репродуктивных технологий в Германии считается спорной тактикой по этическим и юридическим причинам. По современным немецко-австрийским рекомендациям принципиальное исключение этих пар из кандидатов на применение вспомогательных репродуктивных технологий считается неоправданным, по этому поводу настоятельно рекомендуется проводить индивидуальное консультирование с принятием взвешенного решения (DAIG 2011). Тем не менее, до настоящего времени лишь небольшое количество центров репродуктивной медицины в Германии готовы оказывать медицинскую помощь данного типа ВИЧ-конкордантным парам.

## Резюме и перспективы

Сегодня у ВИЧ-инфицированных пар есть различные пути реализации своего желания иметь детей. На основании заявления ЕКАФ при стойком подавлении вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированного партнера все чаще применяется такой метод, как половая жизнь без презерватива. Тем не менее, наш опыт свидетельствует о том, что многие пары выбирают данный метод самостоятельно, без предварительного обращения в специализированное учреждение с целью консультации. Пары чаще обращаются за консультацией или в центр вспомогательных репродуктивных технологий в случае нескольких безуспешных попыток забеременеть, наличия известных нарушений фертильности или больших опасений в отношении риска инфицирования здорового/ой партнера/партнерши.

Система консультирования и лечения ВИЧ-инфицированных пар, желающих иметь ребенка, в Германии сильно децентрализована. Имело бы смысл создание федерального регистра, в котором отмечались бы данные различных диагностических и лечебных процедур.

Опыт последних лет свидетельствует о безопасности применения специальным образом очищенной спермы ВИЧ-инфицированных мужчин в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. В настоящее время возникает все больше центров репродуктивной медицины. Тем не менее, сероконкордантные пары в Германии все еще не имеют достаточного доступа к обследованию на предмет фертильности, консультированию и лечению.

## Адреса

Лечение репродуктивных проблем ВИЧ-инфицированных пар в Германии осуществляется в нескольких медицинских центрах. Дополнительную информацию можно получить по следующему адресу:

Ulrike Sonnenberg-Schwan, Tel.: 089/43766972, email: [ulrike.sonnenberg-schwan@t-online.de](mailto:ulrike.sonnenberg-schwan@t-online.de)

Dr. med. Andreas Tandler-Schneider, Fertility Center Berlin, Spandauer Damm 130, 14050 Berlin. Tel.: 030/30354937, email: [info@fertilitycenter-berlin.de](mailto:info@fertilitycenter-berlin.de)

## Литература

Adeniji A, Adeyemi A, Owonikoko K. Pre-exposure prophylaxis in sero-discordant male partners of human immune deficiency virus (HIV) positive women desirous of natural conception - a clinical setting experience. *Journal of AIDS and HIV Research*. Vol. 5(7), July 2013; Nigeria

- Al-Khan A, Colon J, Palta V, et al. Assisted reproductive technology for men and women infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 195-200.
- Baryamutuma R, Baingana F. Sexual, reproductive health needs and rights of young people with perinatally Acquired HIV in Uganda. *African Health Sciences* 2011, 11: 211-218.
- 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.
- Barreiro P Castilla JA, Labarga P et al. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples? *Hum Reprod* 2007, 9: 2353-58.
- 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 CREAThE network. *AIDS* 2007, 21:1909-1914. Bundesanzeiger Nr. 182 (S. 4003) v. 1.12.2010: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung: Anspruch auf Leistungen gemäß §27a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bei HIV-betroffenen Paaren.
- CDC. Interim Guidance for Clinicians Considering the Use of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Heterosexually Active Adults. *MMWR* 2012, 61:586-589.
- Cohen MS, Chen YC, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1-Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505,
- 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.
- DAIG - Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Erneute DAIG-Stellungnahme zum EKAF-Statement zur Infektiosität von antiretroviral behandelten HIV-Patient. [www.daignet.de/site-content/news-und-presse/newsmeldungen/aktuelle-newsmeldungen-1/DAIG-Stellungnahme-zu-EKAF-Okt-2010.pdf](http://www.daignet.de/site-content/news-und-presse/newsmeldungen/aktuelle-newsmeldungen-1/DAIG-Stellungnahme-zu-EKAF-Okt-2010.pdf); 2010.
- DAIG - Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch. September 2011. [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20HIV%20Paare%20Kinderwunsch%2010\\_2011.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20HIV%20Paare%20Kinderwunsch%2010_2011.pdf)
- Dulouost 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, 23:2140-4.
- Fair C, Wiener L, Zadeh, et al.. Reproductive Health Decision-Making in Perinatally HIV-Infected Adolescents and Young Adults. *Maternal Child Health Journal*. 2012 Jun 27.
- Finger JL, Clum GA, Trent ME. Desire for pregnancy and risk behavior in young HIV-positive women. *AIDS patient care and STDs* 2012, 26:173-80
- Frodsham LC, Smith JR, Gilling-Smith C. Assessment of welfare of the child in HIV positive couples. *Hum Reprod* 2004, 19: 2420-3.
- Gilling-Smith C. Fertility management of HIV-discordant couples. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2003; 13: 307-13.
- Gingelmaier A, Wiedenmann K, Sovric M, et al. Consultations of HIV-infected women who wish to become pregnant. *Arch Gynec Obstet* 2010 Dec. 17. Pub ahead of print
- Grant RM, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *NEJM* 2010, 363:2587-99
- 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 Stusy). *AIDS* 2007, 21 (suppl 1): 77-82.
- Lopez S, Coll O, Durban M. Mitochondrial DNA depletion in oocytes of HIV-infected antiretroviral-treated infertile women. *Antivir Ther* 2008, 13:833-8.
- Loutfy RM, Hart TA, Mohammed SS, et al. Fertility desires and intentions of HIV-positive women of reproductive age in Ontario, Canada: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 2009, 12/e7925; 1-10.
- Loutfy MR, Margolese S, Money DM, et al. Canadian HIV pregnancy planning guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2012, 34:575-90
- Makumbi FE, Nakigozi G, Reynolds SJ, et al. Associations between HIV antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of pregnancy in Rakai, Uganda. *AIDS Research and Treatment* 2011,-2011:10.
- Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Géant E, et al. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997, 349: 850-1.
- Mandelbrot L. [Reproduction and HIV: has the condom become irrelevant?].(Article in French).*Gynecol Obstet Fertil* 2012, 40:58-61.
- Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with HIV infection. *N Engl J Med* 2000; 342: 1748-50.
- Myer L, Carter RJ, Katyal M et al. Impact of antiretroviral therapy on incidence of pregnancy among HIV-infected women in Sub-Saharan Africa: a cohort study. *PLoS Medicine* 2010;7(2)
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline, February 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14078/62770/62770.pdf>
- National Institute of Health (NIH). Recommendations for the Use of Antiretroviral drugs in Pregnant HIV-1- Infected Women for Maternal health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. *AIDSinfo*, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>, July 2012.
- Nicopoulos JD, Almeida PA, Ramsay JW et al. The effects of HIV on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Human Reproduction* 2004, 19: 2289-97.
- Nicopoulos JD, Almeida P, Vourliotis M, et al. decade of sperm washing: clinical correlates of successful insemination outcome. *Hum Reprod* 2010, 25: 1869-76
- NIH (National Institute of Health). Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines.9/7/212>.
- Ohl J, Partisani M, Wittemer C, et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV- infected women with assisted reproduction. *Hum Reprod* 2005, 20:3136-40.
- Ong'ech JO. Maximizing Reproductive Possibilities and Choices for Women Living with HIV - Pre-conception Care and the Prevention of Unintended Pregnancies. Presentation, XIX International AIDS Conference 2012. [www.aids2012.org](http://www.aids2012.org).
- Okwundu CI, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 1:CD007189.

- Redd AD, Quinn TC, Tobian A AR. Frequency and implications of HIV superinfection. *The Lancet Infectious Diseases* 2013, 31 May
- Ryder RW, Kamenga C, Jingu M et al. Pregnancy and HIV-1 serostatus: additional experience at an HIV-1 counselling centre in the Democratic Republic of Congo. *Tropical Medicine and International Health* 2000, 5:482-87. 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, et al. T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Hum Reprod* 2007, 22 :772-777.
- 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, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992, 340: 1317-9
- Semprini AE. European clinical experience with assisted reproductive technology in HIV-discordant couples. Annual WHIN Meeting & Symposium 2005, San Juan, Puerto Rico. [http://depts.washington.edu/cfas/WHIN2005\\_sanjuan/semprini](http://depts.washington.edu/cfas/WHIN2005_sanjuan/semprini)
- Semprini AE, Hollander LH, Vucetich A, et al. Infertility treatment for HIV-positive women. *Womens' Health* 2008, 4: 369-82.
- Semprini AE, Macaluso M, Hollander L, Vucetich A, et al. Safe conception for HIV-discordant couples with processed semen from the HIV-infected partner. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ;208 :402.e1-9
- Sobel JD. Gynecologic infections in HIV-infected women. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1225-33.
- Sonnenberg-Schwan U. Beratung beim Kinderwunsch HIV-infizierter Menschen. In: Bogner, J., Grubert TA(Hrsg.): HIV und Schwangerschaft. 5. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2013.
- Sonnenberg-Schwan U, Weigel M, Jäger H, et al. Die Projekte zur assistierten Reproduktion bei HIV: Zugang, Angebote und Ergebnisse im europäischen Vergleich. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS - die Auseinandersetzung geht weiter. Verlag moderne industrie 2002: 319-4.
- Thornton AC, Romanelli F, Collins JD. Reproduction decision making for couples affected by HIV: a review of the literature. *Topics in HIV Medicine* 2004; 12: 61-6. <http://www.iasusa.org/pub/topics/2004/issue2/61.pdf>. van Leeuwen E, Prins JM, Jurriaans S, et al. Reproduction and fertility in HIV type-1 infection. *Hum Reprod* 2007, 13, 197-20.6
- van Leeuwen E, Visser M, Prins JM et al.. HIV couples' anxiety and risk taking during ART. *Fertil Steril* 2008, 90:456-8.
- Vandermaelen A, Englert Y. Human immunodeficiency virus serodiscordant couples on highly active antiretroviral therapies with undetectable viral load: conception by unprotected sexual intercourse or by assisted reproduction techniques? *Hum Reprod* 2010, 25: 374-79.
- 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 PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Meurer A, et al. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011, 25:2005-8.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E et al. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008; 89:5, 165-169.
- Vitorino RL, Grinsztain BG, Ferreira de Andrade CA, et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertility and Sterility*, Vol. 95, Issue 5, 1684-1690, April 2011.
- Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, et al. Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 41: 2648-52.
- Weigel M. Kinderwunsch HIV-diskordanter Paare: Optionen der Reproduktionsmedizin. In: Bogner J, Grubert TA (Hrsg.) HIV und Schwangerschaft. 4. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag 2008.
- Whetham J, Taylor S. et al. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. *AIDS Care Epub* 2013 July 22

## 20. Беременность и ВИЧ-инфекция: лечение женщины и профилактика инфицирования новорожденного

MECHTHILD VOCKS-NAUCK

### Введение

Инфицирование ВИЧ новорожденных в Западной Европе и США стало редкостью с момента внедрения тактики, включающей в себя профилактическое проведение АРТ и плановое кесарево сечение. В то время как в начале 90-х годов частота перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в Европе составляла около 15 %, сегодня она составляет менее 1 % (Connor 1994, Townsend 2014). Передачи ВИЧ-инфекции после родов можно избежать даже в случае грудного вскармливания – если мать будет получать профилактику. С момента внедрения тактики профилактики передачи инфекции от матери к плоду изменилась и сама схема лечения ВИЧ-инфекции. Сегодня беременность больше не является противопоказанием к АРТ (Agangi 2005, CDC 2014). Далее будут представлены немецко-австрийские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у беременных женщин (DAIG 2011). Также следует учитывать информацию, представленную в американских и европейских руководствах (CDC 2014±2013, EACS 2013). Постоянно обновляющиеся рекомендации можно найти на сайте [www.europeanaidsclicalsociety.org/guidelines.asp](http://www.europeanaidsclicalsociety.org/guidelines.asp) или [www.AIDSinfo.nih.gov](http://www.AIDSinfo.nih.gov).

### АРТ во время беременности

#### Начало АРТ во время беременности

Следует различать тактику ведения пациенток при наличии или отсутствии показаний к АРТ. При наличии показаний к АРТ со стороны женщины, как правило, терапию начинают немедленно или по прошествии эмбрионального периода (13 + 0 недель беременности). При отсутствии показаний к АРТ со стороны женщины (исключительная профилактика передачи инфекции и низкая вирусная нагрузка) в Германии терапию рекомендуют начинать не позднее 28+0 недели или 12 недель до родов, а при высокой вирусной нагрузке (более 100000 копий/мл) – уже на 24 неделе беременности или даже раньше (DAIG 2011). Согласно европейским и американским рекомендациям, профилактика передачи ВИЧ должна начинаться уже со второго триместра (EACS 2013, CDC 2014). Оценка показаний к АРТ и принятие решения о ее необходимости проводятся как у небеременных женщин. Поскольку у беременных наблюдается физиологическое снижение уровня клеток CD4 на 10-20 %, пороговые значения, свидетельствующие о необходимости начала лечения, должны быть скорректированы в сторону повышения.

У беременных женщин с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции АРТ следует начинать при уровне CD4 менее 350-500 клеток/мкл, в целом существует тенденция к назначению АРТ всем беременным женщинам без исключения (CDC 2013, EACS 2013). До начала терапии должен быть выполнен анализ на лекарственную резистентность, при необходимости – типирование. Следует обратить внимание на следующие аспекты:

- Несмотря на отсутствие официального разрешения на назначение других НИОТ, кроме AZT, они могут быть включены в схему терапии, если результаты анализа на резистентность или данные о предполагаемой токсичности не свидетельствуют об обратном
- Первичного назначения эфавиренза в первом триместре беременности следует избегать из-за потенциального тератогенного эффекта. Тем не менее, согласно CDC (2014), эффективная терапия, содержащая эфавиренз, в первом триместре чаще всего может быть продолжена, поскольку период установления факта наступления беременности, как правило, достигает 6 недель, во время которых воздействие эфавиренза уже могло

потенциально реализоваться в форме развития дефектов нервной трубки. Применения комбинации DDI+D4T следует избегать.

При уровне вирусной нагрузки < 50 копий/мл передача инфекции маловероятна. В этих случаях можно отказаться от внутривенного профилактического введения AZT во время родов (DAIG 2011, EACS 2013) (см. ниже).

Таблица 1: Особенности АРТ при беременности

Разъяснение уровня риска: для применения в рамках профилактики перинатальной передачи инфекции официально зарегистрирован только AZT

Анализ на резистентность, при необходимости – ВИЧ-типирование

Не назначать эфавиренз (Сустива®) в первом триместре беременности, вплоть до 8 недели (тератогенность, необходимо взвешивание риска и пользы)

Не назначают D4T+DDI (Зерит®+Видекс®) из-за нарушения функции митохондрий

Повышение токсичности невирапина у женщин, имеющих уровень CD4 >250 клеток/мкл

Повышение токсичности комбинированной терапии, в связи с чем один раз в месяц должен проводиться контроль плазменной концентрации лактата, печеночных проб, вирусной нагрузки, уровня клеток CD4

Оценка плазменной концентрации препарата, при необходимости – коррекция дозы

### Продолжение АРТ, начатой до беременности

ВИЧ-инфицированные женщины, у которых устанавливается факт наступления беременности, часто уже получают АРТ. Если беременность диагностируется **после** первого триместра, как правило, следует продолжать АРТ по текущей схеме.

Женщины, у которых беременность диагностируется **во время** первого триместра, должны получить информацию о пользах и риске терапии в данном временном интервале. В частности, нарушение иммунного статуса в данный период требует тщательного контроля лабораторных показателей и УЗИ-картины на фоне АРТ. Эмбриональная токсичность при этом, по-видимому, невысока (Joao 2010, Watts 2011, Antiretroviral Pregnancy Registry 2013). Тем не менее, на ранних сроках беременности необходимо отказаться от потенциально эмбриотоксичных лекарственных препаратов (см. Таблицу 1, представленную выше).

### Прерывание АРТ в первом триместре беременности

Женщины, прекратившие АРТ во время беременности, к примеру, из-за сильной рвоты, должны возобновить АРТ, если возникнут основания полагать, что переносимость данных препаратов улучшилась. Все препараты должны назначаться и отменяться одновременно, за исключением ННИОТ (см. ниже).

Могут быть и другие случаи. Если беременность была диагностирована на крайне ранних сроках, причиной прерывания АРТ в первом триместре может стать потенциальное эмбриотоксическое действие. Тем не менее, по имеющимся данным прерыв в лечении во время беременности может затруднять полное подавление репликации вируса в последующем (Liuzzi 2006) и повышать риск передачи инфекции плоду (Galli 2009).

Непрерывно обновляющиеся данные о связи между АРТ и беременностью можно найти в интернете на сайте [www.AIDSinfo.nih.gov](http://www.AIDSinfo.nih.gov).

При прерывании АРТ отмена и повторное назначение НИОТ и ИП должны происходить одновременно, чтобы избежать развития резистентности. В связи с тем, что в большинстве случаев срок беременности нельзя установить точно, повторное начало АРТ рекомендуется после 13 + 0 недели беременности. На основании длительного периода полувыведения ННИОТ препараты этой группы должны быть отменены до 3 недель раньше, чем НИОТ; в качестве альтернативы ННИОТ можно заменить усиленным ИП. Тем не менее, ввиду сложной методики прекращения терапии, содержащей невирапин, на практике она чаще всего продолжается. Дефекты нервной трубки на фоне приема эфавиренза могут возникать в течение первых 6 недель беременности.

### **Комбинированная терапия во время беременности**

Профилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции включает в себя, как и стандартная терапия ВИЧ-инфекции, комбинацию из двух НИОТ и одного усиленного ИП или ННИОТ. По различным рекомендациям, профилактику следует начинать со второго триместра (CDC 2014, EACS 2013) или с 24-28 + 0 недели беременности (DAIG 2011). До принятия решения о терапии необходимо тщательно взвесить риск тератогенного действия и риск перинатального заражения ВИЧ. В основе рекомендаций по относительно раннему началу терапии лежат знания о том, что длительное подавление репликации вируса обеспечивает дополнительное снижение риска передачи инфекции (Tubiana 2010, Chibwasha 2011, Read 2012, Rachas 2013, Townsend 2014). Установлено, что при вирусной нагрузке менее 50 копий/мл родоразрешение путем кесарева сечения не имеет преимуществ, по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути (Townsend 2014). В связи с этим в большинстве европейских стран у женщин, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку (менее 50 копий/мл) на фоне АРТ, при отсутствии предполагаемых акушерских осложнений считается возможным ведение родов через естественные родовые пути. Частота естественных родов в Западной Европе продолжает возрастать и в настоящее время составляет около 60 % (Boer 2010, Brunet 2012). В Германии наблюдается аналогичная картина: все больше ВИЧ-положительных женщин рожают естественным путем.

### **Мониторинг терапии**

Оценка уровня клеток CD4 и вирусной нагрузки должна проводиться каждые 1-3 месяца. Это также относится к уровню гемоглобина, который должен измеряться с целью исключения AZT-ассоциированной анемии, и уровню трансаминаз, который должен измеряться ввиду потенциальной гепатотоксичности, особенно при наличии коинфекций гепатитом В или С. Также необходимо регулярное измерение плазменной концентрации лактата с целью раннего выявления лактацидоза. Если в схему терапии входят ИП, необходим особенно тщательный контроль уровня гликемии (El Beitune 2006, Snijdwind 2011). Анализ на резистентность и плазменную концентрацию препаратов проводится на момент начала терапии и в случае неудачи в лечении.

### **Особенности профилактики и лечения ВИЧ-инфекции во время беременности**

Ввиду потенциальной эмбриотоксичности и изменений метаболизма препаратов в печени во время беременности, а также частичного снижения плазменных концентраций препаратов следует учитывать несколько правил (CDC 2014) (Таблица 2). Важно помнить, что любой факт выявления плазменной вирусемии является поводом для выполнения анализа на резистентность. Так среди женщин, получавших монопрофилактику AZT с 1991 по 1996 годы в связи с беременностью, частота выявления резистентности к данному препарату составляет около 17 % (Palumbo 1991). А среди детей, инфицированных ВИЧ перинатально, частота мутаций резистентности в 2006 году достигала 23 %. Ограничение возможностей лечения в будущем – потенциальная причина ухудшения прогноза (Vignoles 2007).

### **Коинфекции гепатитом В и/или С**

В качестве базовой комбинации при HBV-коинфекции должна применяться преимущественно комбинация на основе НИОТ, включающая тенофовир и FTC/3TC (Shi 2010). Новорожденному ребенку в течение 12 часов после родов проводят активную и пассивную иммунизацию против гепатита В.

Лечение HCV-коинфекции во время беременности сегодня не проводится, поскольку интерферонотерапия противопоказана беременным женщинам, а рибавирин обладает эмбрио- и фетотоксическим действием (категория X по FDA во время беременности).



Наличие коинфекции вирусом гепатита может сопровождаться повышением риска развития проявлений гепатотоксичности (Snijdewind 2011). В связи с этим рекомендуется контролировать показатели функции печени каждые 4 недели (DAIG 2011, CDC 2014). При наличии обеих коинфекций метод родоразрешения должен быть определен исключительно на основании критериев, связанных с течением ВИЧ-инфекции.

## **Препараты для лечения ВИЧ-инфекции во время беременности**

### **НИОТ (нуклеозидные аналоги)**

Нуклеозидные аналоги проникают через плаценту и могут оказывать токсическое действие на мать и ребенка. Согласно нашему опыту, чаще всего при этом возникают такие нежелательные явления, как анемия, нейтропения и (при комбинированной терапии) лактацидоз. Согласно предшествующим данным по таким НИОТ, как AZT, ЗТС, D4Т и абакавир, они могут способствовать повышению тератогенного эффекта не более чем в два раза (Antiretroviral Pregnancy Registry 2013). Максимальный опыт характерен для применения AZT. Последующие наблюдения более чем за 20 000 детей, получавших AZT в качестве профилактики, не выявили каких-либо тяжелых нежелательных явлений. В ходе анализа причин смерти 223 детей, умерших в течение первых пяти лет жизни, медикаментозно-ассоциированные причины были исключены (The Perinatal Safety Review Working Group 2000). В ходе других исследований было установлено, что экспозиция АРП у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, не приводит к повреждению митохондриальной ДНК или нарушениям развития нервной системы (Alimenti 2006, Brogly 2010, Williams 2010).

Результаты одного из проспективных исследований свидетельствовали об обратном: у 0,26% из 2644 неинфицированных детей, подвергавшихся экспозиции АРП, были выявлены неврологические симптомы, связанные со стойкой митохондриальной дисфункцией (Barret 2003). Одним из признаков нейротоксичности можно считать замедление проведения акустического вызванного потенциала (Poblano 2004), а в дальнейшем у детей, подвергавшихся перинатальной экспозиции AZT и ЗТС, регистрировались неспецифические изменения МРТ-картины головного мозга (Tardieu 2005). В течение длительного периода после окончания антиретровирусной профилактики у этих детей можно было выявить повышение плазменной концентрации лактата, нарушения гемопоза и другие метаболические изменения, относящиеся к синдрому гиперлактатемии (ECS 2004, Brogly 2011). На фоне терапии D4Т+DDI наблюдались тяжелые нарушения функции митохондрий. Также установлено, что тенофовир и FTC хорошо проникают через плаценту (Hirt 2009a+b), однако фетотоксичность тенофовира, зарегистрированная в опытах на животных, не была подтверждена в клинических наблюдениях на детях, подвергавшихся пренатальной экспозиции тенофовира (Vigano 2011, Mora 2012). Некоторое снижение костной плотности у новорожденных, подвергавшихся трансплацентарному действию TDF (Siberry 2014), продолжает изучаться.

### **ННИОТ**

Невирапин успешно применяется в качестве профилактики перинатальной передачи инфекции, преимущественно в комбинации с AZT. Ввиду повышенной гепатотоксичности в течение первых 18 недель лечения у женщин с уровнем CD4 более 250 клеток/мкл необходим тщательный мониторинг терапии (Boehringer 2004). Невирапин должен назначаться беременным женщинам с уровнем CD4 более 250 клеток/мкл только после тщательной оценки пользы и риска (CDC 2014). К примеру, в одном из ретроспективных исследований, в котором приняли участие 197 беременных женщин, частота развития токсических побочных эффектов составила 5,6 %, в 3,6 % случаев они привели к

прекращению терапии (Joao 2006). Тем не менее, в другом исследовании повышения риска проявлений гепатотоксичности у беременных женщин, получавших невирапин, выявлено не было (Quyang 2010). Частота формирования мутаций резистентности на фоне однократного или двукратного приема невирапина составила более 20 % (Flys 2005). Дополнительный прием других препаратов, к примеру, тенофовира и FTC, позволяет снизить этот риск на 50 % и более (Chi 2007, Lehman 2009), тем не менее, однократный прием невирапина в родах беременным женщинам, получающим АРТ, больше не рекомендуется (согласно CDC и EACS). В тех случаях, когда ребенок рождается в течение менее чем двух часов после приема матерью невирапина, или в тех случаях, когда мать не принимала невирапин, новорожденный ребенок немедленно после рождения должен получить одну дозу невирапина, а через 48-72 часа – еще одну дозу (Stringer 2003). Следует отметить, что одновременный прием карбамазепина в родах приводит к значительному снижению плазменной концентрации невирапина в течение одной недели (Muro 2012). Эфавиренз, ввиду эмбриотоксического действия у человека (дефекты нервной трубки, Bristol Myers Squibb 2004), может применяться в первом триместре беременности лишь после 8 недели и только при отсутствии другой альтернативы и применении безопасного метода контрацепции после родов (CDC 2014, Schwartz 2012). Развитие дефектов нервной трубки на фоне приема эфавиренза стало поводом для отнесения данного препарата к категории D по FDA. Существует также небольшой опыт применения этравирина и рилпивирина.

### Ингибиторы протеазы (ИП)

Прием ИП во время беременности требует тщательного (ежемесячного) мониторинга, что обусловлено потенциальным диабетогенным эффектом (Beitune 2005) и проявлениями гепатотоксичности. Тем не менее, в ряде исследований повышения частоты гестационного диабета не наблюдалось (Hitti 2007, Azria 2009, Jao 2013). В исследовании Florida (2006) было зарегистрировано повышение частоты гиперлипидемии. Имеется значительный опыт первичного назначения нелфинавира (Timmermans 2005), однако в настоящее время он больше не применяется ввиду слабовыраженного противовирусного потенциала. Все ИП должны быть усилены. Индинавир может вызывать развитие гипербилирубинемии и нефролитиаза, также может наблюдаться снижение плазменной концентрации препарата (Kosel 2003, Cressey 2013). Саквинавир/г характеризуется высокой эффективностью при приеме два раза в сутки (Brunet 2013), тем не менее, допустим прием один раз в сутки (Lopez-Cortez 2007). Для лопинавира/г характерно снижение плазменной концентрации препарата, особенно в третьем триместре беременности (Manawi 2007, Aweeka 2010).

Таблица 2: Препараты для лечения ВИЧ-инфекции во время беременности

НИОТ (проникают через плаценту)	AZT + 3TC	AZT метаболизируется в плаценте; DDI, D4T больше не рекомендуются из-за риска нарушения функции митохондрий: DDI>D4T>AZT>3TC>>ABC>TDF
	Абакавир + 3TC	Альтернатива (после анализа на HLA B 5701) Клинически значимого токсического эффекта у детей до настоящего времени выявлено не было
	Тенофовир + FTC	Эфавиренз
ННИОТ (проникают через плаценту)	Эфавиренз	Дефект нервной трубки до 6 недели беременности, на более поздних сроках прием препарата можно продолжать
	Этравирин	Ограниченный опыт применения
	Невирапин	Широкий опыт применения в перинатальной профилактике; Гепатотоксичен, особенно при уровне CD4 >250 клеток/мкл;
	Рилпивирин	Индукция ферментов, быстрое развитие резистентности Нет опыта применения у человека, в опытах на животных тератогенного эффекта не наблюдалось

Таблица 2: Препараты для лечения ВИЧ-инфекции во время беременности (продолжение)

ИП (плохо проникает через плаценту)	Нелфинавир	Больше не применяется
	Индинавир	Гипербилирубинемия, нефротоксичность
	Ритонавир	Только в качестве фармакоэнхансера
	Лопинавир/г	2 раза в сутки, при необходимости – повышение дозы
	Саквинавир	Применяется редко, рекомендуется ЭКГ-контроль
	Фосампренавир	Небольшой опыт применения, снижение плазменной концентрации
	Атазанавир	Повышение уровня непрямого билирубина
Ингибиторы проникновения и слияния	Типранавир	Лучше проникает через плаценту, чем другие ИП
	Дарунавир	Плохо проникает через плаценту, принимается 2 раза в сутки
Ингибиторы интегразы	Т-20	Небольшой опыт применения, в минимальной степени проникает через плаценту
	Маравирок	Плохо проникает через плаценту (около 0,25)
Ингибиторы интегразы	Ралтегравир	Быстрое снижение вирусной нагрузки. Внимание: гепатотоксичность
	Долутегравир	Недостаточно данных
	Элвитегравир/ кобицистат	Нет данных

Тем не менее, доля препарата, не связанная с плазменными белками, остается относительно неизменной (Fayet-Mello 2013, Patterson 2013). В связи с этим доза препарата во 2-ом и 3-ем триместрах беременности не должна повышаться (Santini-Oliveira 2014). На фоне приема атазанавира/г у новорожденных наблюдается легкая гипербилирубинемия, степень проникновения через плаценту составляет около 20 % (Ripamonti 2007, Ivanovic 2009, Mandelbrot 2011). В третьем триместре и в комбинации с тенофовиrom может потребоваться повышение дозы (Mirochnick 2011a). Тем не менее, согласно данным Eley (2013), повышение дозы приводит к повышению частоты тяжелой гипербилирубинемии (3/4 степени) у беременных женщин в два раза. Концентрация типранавира в пуповинной крови должна быть выше, чем для других ИП (Weizsäcker 2011). Дарунавир/г плохо проникает через плаценту (Ripamonti 2009), несмотря на снижение его плазменной концентрации при беременности, коррекция дозы чаще всего не требуется (Zorilla 2014). Тем не менее, доза 800/100 мг один раз в сутки считается субоптимальной для дарунавира/г (Colbers 2014). Фосампренавир/г считается эффективным и безопасным препаратом (Martorell 2010). Монопрофилактика лопинавиром/г у беременных женщин, имеющих вирусную нагрузку менее 30 000 копий/мл и уровень CD4 более 350 клеток/мкл, более чем в 88 % случаев приводит к снижению вирусной нагрузки менее 200 копий/мл и характеризуется хорошей переносимостью (Tubiana 2011).

Повышение частоты преждевременных родов на фоне ИП-содержащей АРТ (ECS 2004, Cotter 2006, Grosch-Wörner 2008, Machado 2009, Townsend 2010, Powis 2011, Sibude 2012, Watts 2013) не было подтверждено в многочисленных исследованиях (Tuomala 2005, Kourtis 2007, Baroncelli 2009, Carceller 2009, Patel 2010, Dola 2011, Lopez 2012). Следует отметить, что на фоне ИП-содержащей терапии должно наблюдаться снижение плазменной концентрации  $\alpha$ -фетопротеина (Brossard 2008), однако это не сказывается на сывороточной концентрации неконъюгированного эстриола и хорионического гонадотропина человека (Einstein 2004, Le Meaux 2008). Несмотря на явное повышение частоты преждевременных родов, ИП-содержащая терапия по-прежнему рекомендуется беременным женщинам (CDC 2014).

### **Ингибиторы проникновения и слияния, ингибиторы интегразы**

Т-20, в том числе в комбинации с типранавиром, иногда может успешно применяться у беременных женщин, являющихся носителями мультирезистентных вирусов (Wensing 2006). Тем не менее, описаны случаи неудачи в лечении с перинатальной передачей ВИЧ-инфекции. Т-20 не проникает через плаценту (Brennan-Benson 2006). Маравирок, как и Т-20,

относится к категории В по FDA (см. ниже), доля препарата, проникающего через плаценту, является небольшой и составляет около 0,25 (Colbera 2013, Vinot 2013). Ингибитор интегразы ралтегравир (категория С по FDA), по-видимому, хорошо проникает через плаценту (Jaworsky 2010, McKeown 2010), он быстро снижает вирусную нагрузку, в связи с чем эффективен при предродовой вiremии (Cha 2013, Hegazi 2013). *In vitro* ралтегравир не оказывает влияния на неонатальную гипербилирубинемия (Clarke 2013).

### **Классификация препаратов, применяемых во время беременности, по FDA**

Американская организация FDA делит все препараты, в зависимости от их потенциальной токсичности во время беременности, на категории В-D. Все антиретровирусные препараты относятся к категориям В-D, поскольку «полная безвредность в клинических исследованиях» (категория А) для них не характерна.

Категория В по FDA означает: «Опыты на животных не выявили риска для плода, контролируемые исследования на беременных женщинах не проводились». К категории В по FDA относятся следующие препараты: DDI, FTC, тенофовир (TDF), этравирин, невирапин, рилпивириин, атазанавир, саквинавир, ритонавир, нелфинавир, Т-20, маравирик, долутегравир и элвитегравир (/кобицистат/TDF/FTC).

Категория С по FDA означает: «Безопасность при беременности у человека не изучалась, в опытах на животных было выявлено повышение риска, либо подобные опыты не проводились, применение у беременных женщин возможно только после тщательной оценки рисков и пользы». К категории С по FDA относятся все остальные препараты, кроме названных в категориях В и D.

Категория D по FDA означает: «В контролируемых или наблюдательных исследованиях на беременных женщинах было выявлено повышение риска для плода. Тем не менее, необходимо сопоставлять данный риск с потенциальной пользой от применения препарата». К этой категории относится эфавиренз. Его назначение может быть приемлемым в случае развития жизнеугрожающей ситуации или в том случае, если более безопасные препараты по каким-либо причинам не могут быть назначены. Категория Х по FDA означает: «Исследования на животных или человеке выявили аномалии развития плода, и/или существуют данные о повышении риска для человеческого плода, основанные на результатах клинических исследований или практическом опыте применения препарата, выявленный риск применения препарата у беременных женщин однозначно превышает потенциальную пользу». К этой категории относится рибавирин.

## **Профилактика перинатального инфицирования ВИЧ**

Приблизительно в 75 % случаев ВИЧ-инфекция передается от матери к плоду во время родов или в последние недели до родов. Около 10 % случаев вертикальной передачи ВИЧ-инфекции происходит до начала 3-его триместра, еще 10-15 % случаев – во время грудного вскармливания.

Вероятность передачи ВИЧ-инфекции коррелирует с вирусной нагрузкой (Warszawski 2008). Это также относится к беременным женщинам, получающим АРТ (Таблица 3). В том случае, если вирусная нагрузка не определяется путем применения современных методов анализа, вероятность передачи вируса является крайне низкой (Tubiana 2011). Наряду с высокой вирусной нагрузкой, к факторам, повышающим риск передачи инфекции, относятся преждевременные роды и преждевременный разрыв плодного пузыря (при недостаточном подавлении репликации вируса или ее полном отсутствии).

В связи с этим существуют специальные профилактические мероприятия, направленные на улучшение иммунного статуса матери и снижение плазменной вiremии. В том случае, если женщина получает АРТ, по возможности она должна принимать препараты и во время родов, с соблюдением установленных сроков, с целью достижения максимального эффекта и минимизации риска развития резистентности. К современной частоте передачи инфекции,

равной 2 %, следует добавить еще и развитие резистентности приблизительно в 20 % случаев (Parker 2003).

Таблица 3: Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ-инфекции

Высокая вирусная нагрузка у матери
Низкий уровень CD4
Заболевания матери
Роды через естественные родовые пути при вирусной нагрузке > 50 копий РНК ВИЧ/мл
Преждевременный разрыв плодного пузыря с безводным периодом более 4 часов
Преждевременные роды (< 37 недель беременности)
Грудное вскармливание

С целью профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду с женщиной следует провести беседу о том, что потребление инъекционных наркотиков или незащищенные половые контакты с различными партнерами ассоциированы со значительным повышением риска передачи ВИЧ-инфекции (Birkhead 2010).

Помимо проведения АРТ у матери, применяются следующие профилактические мероприятия:

- Антитретровирусная профилактика до и во время родов (при вирусной нагрузке  $\geq 50$  копий/мл на 36 неделе беременности)
- Первичное кесарево сечение до начала родовой деятельности, поскольку роды через естественные родовые пути повышают риск передачи инфекции (при вирусной нагрузке > 50 копий/мл)
- Постнатальная антитретровирусная постэкспозиционная профилактика у детей
- Отказ от грудного вскармливания

## Медикаментозная профилактика передачи инфекции

### Комбинированная профилактика

При отсутствии у беременной женщины показаний к АРТ и вирусной нагрузки значительно ниже 100 000 копий/мл не позднее 28 + 0 недели беременности должна быть начата комбинированная терапия, которую следует прекратить в ближайшее время после родов (Таблица 4). При высокой вирусной нагрузке терапию начинают уже во втором триместре (CDC 2014), поскольку риск передачи ВИЧ-инфекции зависит от уровня вирусной нагрузки и продолжительности АРТ (Katz 2010, Tubiana 2010). При беременности группы риска (к примеру, многоплодная беременность) профилактика должна быть начата не позднее 24 + 0 недели беременности.

Монопрофилактика AZT или двухкомпонентной комбинацией AZT+3ТС больше не рекомендуется из-за повышенного риска развития резистентности (Mandelbrot 2001, CDC 2014). Предпочтение отдается трехкомпонентной комбинации, включающей в себя два НИОТ и один усиленный ИП. Применение комбинаций на основе невирапина возможно только при тщательной оценке соотношения рисков и пользы ввиду повышенной токсичности при уровне CD4 более 250 клеток/мкл.

Таблица 4: Профилактика передачи инфекции при стандартном риске при вирусной нагрузке до родов > 50 копий РНК ВИЧ/мл

Терапия, в зависимости от результатов анализа на резистентность, не позднее 28 + 0 недели беременности: два НИОТ + ИП/г (альтернатива – ННИОТ)

В родах (плановое кесарево сечение не ранее 37 + 0 недели беременности) мать получает стандартную профилактику путем внутривенных инфузий AZT в случае повышения вирусной нагрузки > 50 (согласно CDC > 400) копий/мл\*:

2 мг/кг в/в в качестве «нагрузочной дозы» в течение 1 часа приблизительно за 3 часа до операции/родов

1 мг/кг в/в в течение операции/родов до рождения ребенка

Новорожденный получает монопрофилактику AZT в течение 6 часов после родов:

2 (4) мг/кг внутрь каждые 6 (12) часов в течение 2-4\*\* недель, при непереносимости перорального приема: 1,5 мг/кг в/в каждые 6 часов в течение 10 дней

\*при вирусной нагрузке < 50 (< 400) копий/мл четких преимуществ внутривенного введения AZT не выявлено (DAIG 2011, CDC 2014, EACS 2013), в связи с чем от него можно отказаться \*\*4-6 недель при вирусной нагрузке от 1000 до 10 000 копий/мл.

### **Профилактическая антиретровирусная терапия у беременных женщин**

Более половины ВИЧ-положительных женщин предварительно получают антиретровирусные препараты. При эффективной АРТ, включающей в себя фиксированную комбинацию препаратов, ее принято продолжать, отказываясь при этом от AZT в качестве компонента комбинированной профилактики (профилактика без AZT) (Tariq 2011).

### **Тактика при беременности группы повышенного риска**

Представленные в Таблице 5 факторы, повышающие риск передачи инфекции во время беременности, требуют интенсивной профилактики. В данных случаях риск передачи инфекции также снижается на фоне эффективной АРТ. Так при преждевременных родах перинатальная передача ВИЧ-инфекции наблюдалась только в тех случаях, когда мать не получала АРТ вообще или получала только монопрофилактику AZT (Aagaard-Tillery 2006).

### **Профилактика во время родов без предшествующего лечения**

Если о ВИЧ-инфекции стало известно только на момент родов, мать и новорожденный ребенок должны получать двух- или трехкомпонентную профилактическую терапию на основе AZT (плюс ЗТС и/или невирапин – при повышенном риске в сочетании с низкой вирусной нагрузкой или резко повышенном риске в сочетании с высокой вирусной нагрузкой и/или акушерскими осложнениями). Ввиду быстрого развития резистентности невирапин должен применяться только в составе комбинированной терапии.

## **Лечение во время родов**

### **Плановое кесарево сечение или родоразрешение через естественные родовые пути при неосложненном течении беременности**

Кесарево сечение выполняется опытным врачом-гинекологом до начала родовой деятельности не ранее 37 + 0 недели беременности, при этом должна использоваться щадящая оперативная техника по Мисгав-Ладах. Идеальным вариантом является тупое препарирование тканей с последующим извлечением ребенка в неповрежденном плодном пузыре (Schäfer 2001). При неопределяемой вирусной нагрузке на фоне длительной АРТ преимущества кесарева сечения, по сравнению с естественными родами, отсутствуют. В связи с этим в Германии все чаще при вирусной нагрузке < 50 копий/мл (см. выше) врачи отказываются от кесарева сечения в пользу более поздних естественных родов (Townsend 2014).

## Беременность группы риска

При многоплодной беременности применяется та же техника кесарева сечения, что и при одноплодной. Тем не менее, в данном случае особенно важны опыт и навыки оперирующего врача. При преждевременных родах кесарево сечение также позволяет избежать гипоксии у плода, особенности профилактики описаны выше. При преждевременном разрыве плодного пузыря с безводным периодом до 4 часов кесарево сечение целесообразно в том случае, если ситуация еще позволяет его выполнить.

При длительности безводного периода более 4 часов кесарево сечение уже не имеет преимуществ по сравнению с естественными родами. Тем не менее, родоразрешение необходимо ускорить, поскольку риск передачи ВИЧ повышается приблизительно на 2 % за каждый час, в зависимости от вирусной нагрузки. В связи с этим важно расширить профилактические мероприятия (Таблицы 5+6), прежде всего, это касается тех случаев, когда при повышенном риске передачи инфекции вирусная нагрузка на момент родоразрешения не ниже 50 копий/мл, или если она была таковой за 12 недель до родов. При неопределяемой вирусной нагрузке риск передачи инфекции снижается: если вирусная нагрузка была ниже 50 копий/мл как минимум за 12 недель до родоразрешения, у новорожденного ребенка проводится монопрофилактика AZT в течение 2-4 недель.

Таблица 5: Профилактика при повышенном риске передачи инфекции

Фактор повышения риска	Мать	Ребенок
Многоплодная беременность	Комбинированная терапия, к примеру, AZT+ ЗТС + ИП/г с 24 + 0 недели беременности	В течение 6 часов после родов: AZT 4 x 2 (2 x 4)* мг/кг внутрь в течение 2-4 недель (при необходимости – 10 дней в/в)
ВН до родов >1000 <10 000	Комбинированная терапия, к примеру, AZT+ ЗТС + ИП/г	В течение 6 часов после родов: AZT 4 x 2 (2 x 4)* мг/кг внутрь в течение 6 недель Дозировка AZT при преждевременных родах (ПР) < 36+0 недель беременности: 2 x 2 мг/кг внутрь или 2 x 1,5 мг/кг в/в, с 15 дня: 3 x 2 мг/кг внутрь (при ПР <30+0 недели беременности – с 29 дня)
ПР 33+0-36+6 недели беременности***, ВН>50 ПР < 33+0 недели беременности и ВН <50 после 12 недель	Комбинированная терапия, к примеру, AZT + ЗТС + ИП/г	В течение 6 часов после родов: AZT 4 x 2 (2 x 4)* мг/кг внутрь в течение 6 недель При ПР < 36+0 недель беременности: 2 x 2 мг/кг внутрь или 2 x 1,5 мг/кг в/в с 15 дня: 3 x 2 мг/кг внутрь

\* для детей, рожденных на сроке >36 + 0 недель, ввиду более высокой приверженности лучше применять AZT в дозе 2 x 4 мг/кг.

\*\* см. главу, посвященную ННИОТ.

\*\*\* при ПР – также трехкомпонентная профилактика (см. ниже): однако от назначения ЗТС при ПР следует воздержаться.

ПР = преждевременные роды; ВН = вирусная нагрузка, количество копий РНК ВИЧ/мл

## Неизвестный ВИЧ-статус

В том случае, если ВИЧ-статус на момент родов неизвестен и вызывает подозрения, рекомендуется экспресс-тест на ВИЧ-инфекцию. Ввиду высокой, но недостаточной специфичности метода целесообразно применение двух экспресс-тестов различных производителей. Если анализ отрицательный, вероятно, инфекция отсутствует.

Таблица 6: Профилактика при осложнениях беременности и родов в сочетании с повышенный риском (ВН &gt; 50 копий/мл)

Фактор повышения риска	Мать	Ребенок
Преждевременные роды (ПР) на сроке < 33+0 недель беременности и ВН > 50 (или ПР на сроке < 33 недель и ВН < 50 копий/мл < 12 недель)	В дополнение к АРТ: невирапин*	Дозировка AZT при ПР < 36+0 недель беременности: 2 x 2 мг/кг внутрь или 2 x 1,5 мг/кг в/в, на 15 день: 3 x 2 мг/кг внутрь (при ПР на сроке <30+0 недель беременности – с 29 дня) в течение 6 недель, плюс ЗТС** 2 x 2 мг/кг в течение 6 недель плюс невирапин* 2 мг/кг в течение 2-48 часов + 2 доза в течение 48-72 часов
Преждевременный разрыв плодного пузыря с безводным периодом > 4 часов		после родов (если женщина не получала NVP до родов, или от приема NVP до родоразрешения прошло <2 часов). (если женщина получала невирапин до родов, – однократный прием через 48-72 часа) ***
Амнионит		
Повышение ВН к концу беременности > 10 000 копий/мл		
Резаная травма тела ребенка		Согласно алгоритму, описанному выше
Заглатывание околоплодных вод, содержащих кровь		
Выявление ВИЧ-инфекции после родов		

\*см. главу, посвященную ННИОТ. \*\*Внимание: нейтропения в комбинации с AZT; при преждевременных родах применение ЗТС нежелательно; \*\*\* согласно CDC 2014: 1 доза до 48 часов после родов, 2 доза через 48 часов после 1 дозы, 3 доза через 96 часов после 2 дозы.

## Лечение новорожденных детей

### Постнатальная стандартная профилактика

Постнатальную профилактику передачи инфекции следует по возможности начинать в течение первых 6 часов после родов, она проводится путем перорального или внутривенного (при симптомах со стороны ЖКТ) введения AZT. Продолжительность стандартной пероральной профилактики составляет от 2 до 4 недель (Vocks-Hauck 2001, Neubert 2013).

### Профилактика при повышенном риске (многоплодие, недоношенные дети)

При многоплодной беременности без дополнительного риска рекомендуется профилактический прием AZT в течение 2-4 недель (без невирапина). Недоношенные дети (рожденные на сроке >33 + 0 недель беременности при ВН > 50 копий/мл и рожденные на сроке <33 + 0 недель беременности при ВН < 50 копий/мл), рожденные от женщины, имеющей неопределяемую вирусную нагрузку более 12 недель, получают длительную монопрофилактику AZT в течение 6 недель.

### Профилактика при резко повышенном риске передачи инфекции

Резкое повышение риска характерно, к примеру, для преждевременных родов на сроке < 33 + 0 недель беременности и вирусной нагрузке более 50 копий/мл, а также при вирусной нагрузке менее 50 копий/мл на сроке менее 12 недель до родов. Сюда также относятся случаи преждевременного разрыва плодного пузыря, амнионита, повышения вирусной нагрузки более 10 000 копий/мл перед родами, отсутствия профилактических мероприятий, нанесения телу новорожденного резаных ран во время кесарева сечения, а также удаления околоплодных вод, содержащих кровь, из желудочно-кишечного и респираторного тракта новорожденного при наличии у матери определяемой вирусной нагрузки до родоразрешения. Детям, имеющим дополнительные факторы риска передачи инфекции, рекомендуется комбинированная профилактика AZT+ЗТС, а также как минимум двукратный прием



невирапина. В дополнение к существующей схеме АРТ до родов мать однократно получает невирапин. Это происходит в течение 1-2 часов до родов, поэтому новорожденный должен получать препарат в максимально ранние сроки после родов – предпочтение отдается первым 48 часам (Stringer 2003). Если невирапин был компонентом комбинированной терапии у матери, доза для новорожденного должна быть повышена до 4 мг/кг ввиду потенциальной индукции ферментов. Кроме того, новорожденные получают длительную профилактику AZT/ЗТС в соответствующей дозировке (см. ниже) в течение 6 недель. Согласно американским рекомендациям, однократный прием невирапина матерью до родов исключен. Вместо этого предусмотрен трехкратный прием невирапина новорожденным ребенком в течение первой недели: непосредственно после родов, через 48 часов после родов и через 96 часов после второго приема. В рамках 6-недельной постэкспозиционной профилактики можно дополнительно использовать только AZT ввиду его низкой токсичности (CDC 2014), поскольку на фоне применения трехкомпонентной комбинации нелфинавира с AZT и ЗТС наблюдается значительное повышение частоты нейтропении, при этом положительный эффект сравним с наблюдаемым на фоне применения двухкомпонентной невирапин-содержащей комбинации (Nielsen-Saines 2012). Тем не менее, всемирно известное функциональное излечение инфицированного новорожденного ребенка, мать которого не получала профилактику во время беременности, произошло именно на фоне применения трехкомпонентной комбинации, содержащей AZT, ЗТС и удвоенную дозу невирапина. Данная профилактика была начата в возрасте 30 часов с последующим переключением на лопинавир/г на 7 день жизни (Persaud 2013). Таким образом, раннее начало эффективной АРТ может свести к минимуму процесс формирования резервуаров ВИЧ (Persaud 2012). Тем не менее, превосходство комбинированной профилактики над монокомпонентной в европейских исследованиях не подтверждено (Chiappini 2013).

Согласно британским рекомендациям 2012 года, при угрожающих преждевременных родах и случаях поздно выявленной инфекции рекомендуется применение во время родов комбинации невирапина, ралтегравира и тенофовира (TDF в двойной дозировке), что создает «нагрузочную дозу» в организме недоношенного ребенка.

Данные о применении ИП у новорожденных детей являются ограниченными. Установлено, что лопинавир/г характеризуется повышенной кардиотоксичностью у недоношенных детей (McArthur 2009). Кроме того, у новорожденных, подвергавшихся пренатальной экспозиции лопинавира/г и получавших ПЭП в течение 30 дней, наблюдались случаи почечной недостаточности (Simon 2011). В связи с этим применение данного препарата в течение двух недель жизни допустимо лишь в исключительных случаях. У недоношенных детей препарат рекомендуется применять лишь по истечении двух недель после рассчитанного срока родов.

### **Тактика при отсутствии пре- и интранатальной профилактики**

Комбинированная профилактика AZT+ЗТС должна быть начата в максимально возможные сроки, желательно в течение первых 6-12 часов после родов. Дополнительно рекомендуется перинатальная профилактика путем двукратного введения невирапина. Если о ВИЧ-инфекции стало известно сразу после рождения, по-видимому, начало комбинированной профилактики в течение 48 часов значительно эффективнее, чем по прошествии трех дней (вероятность передачи инфекции составляет 9,2 и 18,4 % соответственно, Wade 1998). Однако при этом следует учитывать определенные преимущества AZT (Таблица 6), в связи с чем может быть целесообразно и более позднее начало профилактики (> 3 дней).

### **Грудное вскармливание и отказ от него**

В странах с недостаточной доступностью чистой питьевой воды грудное вскармливание на фоне АРТ признано возможным (Cohan 2014, Kankasa 2014). Но относительно грудного вскармливания детей ВИЧ-инфицированными женщинами в странах, имеющих достаточную доступность безопасного искусственного питания для грудных детей, была развернута дискуссия, ожидаемым результатом которой следует считать отказ от грудного

вскармливания ВИЧ-инфицированными женщинами. Кроме страха перед стигматизацией ВИЧ-инфицированных матерей, в пользу грудного вскармливания приводятся такие аргументы, как исключительная польза для здоровья ребенка, характеризующаяся снижением риска СВМС (синдром внезапной младенческой смерти) (Venemann 2009) и защитой от инфекций ЖКТ (Morrison 2011). Кроме того, подтверждено долгосрочное улучшение психологической связи между матерью и ребенком, что должно снижать риск последующего развития патологии интернализации у ребенка (Tharner A 2012, Liu 2013). «Грудное вскармливание лучше» - это девиз жительниц высокоразвитых стран (Greene 2014). Предполагается, что на фоне эффективной АРТ риск передачи ВИЧ-инфекции ребенку во время грудного вскармливания отсутствует. В первых исследованиях по оценке вирусной нагрузки и концентрации виростатиков в грудном молоке женщин, решившихся на грудное вскармливание под наблюдением специалистов, было установлено, что вирус в грудном молоке отсутствует (Haberl 2013). Таким образом, несмотря на ожидаемый отказ от грудного вскармливания на современном этапе, эта тема должна открыто обсуждаться с ВИЧ-инфицированными женщинами (Levison 2014).

Таблица 7: Исследования по антиретровирусной профилактике у новорожденных

Краткое название	Средняя суточная доза	Наиболее частые побочные эффекты	Исследования
AZT Ретровир®	4 x 2 (2 x 4) мг/кг, 2 x 2 мг/кг при ПР на сроке <35 недель беременности, С 15 дня: 3 x 2 мг/кг, при ПР на сроке < 30 недель беременности – с 29 дня	Анемия, нейтропения В комбинации с ЗТС: Митохондриопатия	(P)ACTG 076, 316, 321, 353, 354, 358 HIVNET 012 III PACTG331(FG)
ЗТС Эпивир®	2 x 2(3) мг/кг у новорожденных (< 30 дней)	НЯ со стороны ЖКТ Рвота, митохондриопатия при комбинированной терапии, непереносимость у недоношенных детей	PACTG 358 NICHD/HPTN 040/ PACTG1043
FTC Эмтрива®	1 мг/кг сразу после родов или 2 мг/кг через 12 часов; 3 мг/кг у НР до 3 мес.	Симптомы со стороны ЖКТ, митохондриопатия	ANRS 12109 Исследование компании Gilead PK
DDI Видекс®	2 x 50 мг/м <sup>2</sup> с 14 дня	Диарея, панкреатит, митохондриопатия при комбинированной терапии	PACTG 239, 249 HIV-NAT
D4T Зерит®	2 x 0,5 мг/кг (< 30 дней)	Митохондриопатия при комбинированной терапии	PACTG 332, 356 HIV-NAT
ABC Зиаген®	1 x 2-4 мг/кг; > 1 мес. 2 x 8 мг/кг (исследование)	Реакции гиперчувствительности, митохондриопатия, лактацидоз	PACTG 321
TDF Виреад®	Мать – 600 мг во время родов; НР – 6 мг/сутки после родов (в течение 1 недели); 13 мг/кг после родов (исследование)	Остеопения, нефротоксичность	NCT00120471 HPTN 057; ANRS12109 этап 2
NVP Вирумун®	14 дней в дозе 1 x 2-4 мг/кг или 1 x 120 мг/м <sup>2</sup> , Затем – 2 x 3,5-4 мг/кг или 2 x 120 мг/м <sup>2</sup> (максимальная доза 2 x 200 мг)	Гепатотоксичность, сыпь, гипербилирубинемия	PACTG 316, 356, HIVNET 012

Таблица 7: Исследования по антиретровирусной профилактике у новорожденных (продолжение)

Краткое название	Средняя суточная доза	Наиболее частые побочные эффекты	Исследования
NFV Вирацепт®	2 x 40-60 мг/кг: (исследование) У детей до 6 недель (в Германии больше не применяется)	НЯ ЖКТ, особенно диарея	РАСТG 353, 356, 1043
RTV Норвир®	Ритонавир 2 x 350-450 мг/м <sup>2</sup> (исследование) у НР < 4 недель	Гипербилирубинемия, НЯ ЖКТ, особенно тошнота	РАСТG 345, 354
Лопинавир/г Калетра®	2 x 300/75 мг/м <sup>2</sup> У детей >2 < 6 недель	НЯ ЖКТ, кардиотоксичность, почечная недостаточность У НР, не в возрасте <2 нед.; У НД в течение 2 недель после рассчитанного срока родов	РАСТG P1030 ИМРААСТG P1060

НД = недоношенные дети; НР = новорожденные; (P)АСТG = (педиатрическая) группа клинических исследований по СПИДу; ИМРААСТG = Международная группа клинических исследований по СПИДу у матерей, детей и подростков; HIV-NAT = Организация научного сотрудничества по ВИЧ-инфекции Нидерланды-Австралия-Таиланд; ANRS = Национальное агентство научных исследований по СПИДу; НРТN = Программа исследований по профилактике ВИЧ-инфекции; NCT = Клинические исследования NIAID (Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний). НЯ ЖКТ = нежелательные явления со стороны ЖКТ

Примечание: кроме дозировки AZT у доношенных детей, все дозировки получены в клинических исследованиях

Незарегистрированные лекарственные средства должны применяться у новорожденных только в рамках клинических исследований.

### Дополнительные исследования по профилактике ВИЧ-инфекции у новорожденных

Обзор исследований по фармакокинетике у новорожденных представлен в Таблице 7 (Ronkavilit 2001+2002, Blum 2006, Chadwick 2008, Hirt 2009a+b, 2011, Mirochnik 2011+2014). С целью повышения качества АРТ во время беременности и предупреждения перинатального инфицирования ВИЧ необходимо тщательное ведение документации по клиническим данным. В США существует «Регистр антиретровирусной терапии при беременности» - это масштабный регистр, в котором содержатся данные о клинических случаях контакта с ВИЧ новорожденных детей с указанием информации о потенциальной тератогенности препаратов для лечения ВИЧ-инфекции:

Antiretroviral Pregnancy Registry, Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington NC 28405, Tel 1-800-258-4263, Fax 1-800-800-1052, [www.APRRegistry.com](http://www.APRRegistry.com).

В Германии: Тел. 00800-5913-1359, факс 00800-5812-1658.

В 2012 году Немецкое общество СПИДа (DAIG) создало регистр ВИЧ-инфицированных беременных женщин ([annette.haberl@hivcenter.de](mailto:annette.haberl@hivcenter.de) oder [schwangerschaftsregister@daignet.de](mailto:schwangerschaftsregister@daignet.de)).

#### Литература

- Aagaard-Tillery KM, Lin MG, Lupo V, Buchbinder A, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes in human immunodeficiency virus-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. Antiretroviral pregnancy registry. Antiretroviral Pregnancy registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2013. <http://www.apregistry.com>
- Aweeka FT, Stek A, Best BM, et al. Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2010; 11: 232-8
- Azria E, Moutafoff C, Schmitz T, et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir Ther* 2009;14: 423-32.
- Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Antiretroviral treatment in pregnancy: a six year perspective on recent trends in prescription patterns, viral load suppression, and pregnancy outcomes. *AIDS Patient Care* 2009; 23: 51320

- 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.
- Best BM, Stek AM, Mirochnick M, et al. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2010; 54: 381-8
- Birkhead GS, Pulver WP, Warren BL, et al. Acquired human immunodeficiency virus during pregnancy and other mother to child transmission in New York: 2002-2006. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1247-55 Boer K, Englund K, Godfried MH, et al. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission. Changing practices in Western Europe. *HIV Med* 2010; 111: 368-78 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
- British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Medicine* 2012;13 (Suppl 2): 87-157
- Brogly SB, DiMauro S, Van Dyke RB, et al. Short communication: transplacental nucleoside analogue exposure and mitochondrial parameters in HIV-uninfected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27: 777-83.
- Brogly SB, Foca M, Deville JG, et al. Potential confounding of the association between exposure to nucleoside analogues and mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected and undetermined infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 154-7
- 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
- Brunet C, Reliquet V, Jovelin T, et al. Effectiveness and safety of saquinavir/ritonavir in HIV-infected pregnant women: INEMA cohort. *Med Mal Infect* 2012; 42: 421-9
- 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.
- Carceller A, Ferreira E, Alloul S, Lapointe N. Lack of effect of prematurity, birth weight, and infant growth from exposure to protease inhibitors in utero and after birth. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1289-96 Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. February 12, 2013. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
- 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. March 28, 2014. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
- Centers for Disease Control (CDC), Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2, 2014. <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
- Cha A, Shaikh R, Williams S, Berkowitz LL. Rapid reduction in HIV viral load in late pregnancy with raltegravir: a case report. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013; 12: 312-4
- Chadwick EG, Caparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/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.
- Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, et al. Use of neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS* 2013; 27: 991-1000
- Chibwesa CJ, Giganti MJ, Putta N, et al. Optimal time on HAART for prevention of mother-to-child transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 58: 224-8
- Clarke DF, Wong RJ, Wenning L, et al. Raltegravir in vitro effect on bilirubin binding. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Mar 6
- Cohan D, Natureeba P, Plenty A, et al. Efficacy and safety of LPV/r versus EFV in HIV+ pregnant and breastfeeding Ugandan women. Abstract # 69. 21thCROI 2014, Boston
- Colbers A, Best B, Wang J, et al. A comparison of the pharmacokinetics of maraviroc during pregnancy and postpartum. Abstract # 931, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Colbers A, Molto J, Ivanovic J, et al. Low darunavir exposure during pregnancy with 800/100 mg darunavir/r qd dosing. Abstract # 887. 21th CROI 2014, Boston.
- 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? *J Infect Dis* 2006, 193:1195-201. Cressey TR, Best BM, Achalopong J, et al. Reduced indinavir exposure during pregnancy. *Br. J Clin Pharmacol* 2013 Jan 11 (Epub ahead of print)
- Delaugerre C, Chaix ML, Blanche S, et al. Perinatal acquisition of drug-resistant HIV-1 infection: mechanism and long term outcome. *Retrovirology* 2009; 19: 85
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut et al. DeutschÖsterreichische Leitlinien zur Therapie in der Schwangerschaft und zur Prophylaxe beim Neugeborenen. Stand September 2011. <http://www.awmf.org>.
- Dola CP, Khan R, Denicola N, et al. Combination antiretroviral therapy with protease inhibitors in HIV-infected pregnancy. *J Perinat Med* 2011;40: 51-5
- 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. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 59-63.
- Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. Atazanavir pharmacokinetics, efficiency and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther* 2013; 18: 361-75

- Else LJ, Douglas M, Dickinson L, et al. Improved oral bioavailability of lopinavir in melt-extruded tablet formulation reduces impact of third trimester on lopinavir plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 816-24
- European AIDS Clinical Society (EACS). Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. English Version 7. Oktober 2013; 1-81. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp> 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.
- Fayet-Mello A, Buclin T, Guignard N, et al. Free and total plasma levels of lopinavir during pregnancy, at delivery and postpartum: implications for dosage adjustments in pregnant women. *Antivir Ther* 2013; 18: 171-82
- Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bühler C, et al. Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:43-51.
- Florida M, Tamburrini E, Ravizza M, et al. Lipide profil durinog 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.
- Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1310-17
- Greene S, Ion A, Elston D, et al. "Why Aren't You Breastfeeding?": How Mothers Living With HIV Talk About Infant Feeding in a "Breast Is Best" World. *Health Care Women Int* 2014 Feb 14 (Epub ahead of print)
- 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.
- Haberl AE, Reiter A. Prophylaxe und Therapie.HIV und Schwangerschaft. *NRZ Retroviren Bulletin* 2013; 2: 3-6
- Hegazi A, Hay P. HIV seroconversion in the third trimester of pregnancy: using raltegravir to prevent mother-to- child transmission. *Int J STD AIDS* 2013 Feb 25
- Hirt D, Urien S, Ekouévi D, et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109). *Clin Pharmacol Ther* 2009 a; 85: 182-89
- Hirt D, Urien S, Rey E, et al. Population pharmacokinetics of emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 b;53: 1067-1073
- Hirt D, Ekouévi DK, Pruvost A, et al. Plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics in the neonate (ANRS 12109 trial, step 2). *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:2961-7
- 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
- Ivanovic J, Nicastrì E, Aneschi MM, et al. Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIV-infected pregnant women. *Curr HIV Res* 2009; 7: 620-5.
- Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, et al. Use of newer antiretrovirals agents, darunavir and etravirine with and without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther* 2010; 15: 677-80.
- Jao J, Wisnivesky J, Van Dyke R, et al. Gestational diabetes in HIV+ and HIV- pregnant women: Cameroon. Paper #918, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, et al. Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital abnormalities: The NSDI perinatal study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 5: 176-85
- 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.
- Kankasa C, Nagot N, Meda N, et al. Infant lopinavir/r versus 3TC to prevent postnatal HIV-1 transmission: The ANRS 12174 trial. Abstract # 70, 21th CROI 2014, Boston
- Katz IT, Shapiro R, Li D, Risk factors for detectable HIV-1 RNA at delivery among women receiving highly active antiretroviral therapy in women and infants transmission study. *J Acquir Immune Syndr* 2010; 54: 27-34
- Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2003; 17: 1195-9
- 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.
- Kreitchmann R, Best BM, Wang J, et al. Pharmacokinetics of an increased atazanavir dose with and without teno-fovir during the third trimester of pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63 : 59-66
- 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
- Lehman DA, Chung MH, Mabuka JM, et al. Lower risk of resistance after short-course HAART compared with zidovudine/single-dose nevirapine used for prevention of HIV-1 mother-to-child transmission. *J AIDS* 2009; 51: 522-9
- Levison J, Weber S, Cohan D. Breastfeeding and Human Immunodeficiency Virus-Positive Women in the United States: Harm Reduction Counseling Strategies. *Clin Infect Dis* 2014 Apr 24 (Epub ahead of print)
- Liu J, Leung P, Yang A, et al. Breastfeeding and active bonding protects against children's internalizing behaviour problems. *Nutrients* 2013; 6: 76-89
- Lopez M, Figueras F, Hernandez S, et al. Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART. *AIDS* 2012; 26: 37-43
- 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.
- Machado ES, Hofer CB, Costa TT, et al. Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 82-7
- 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.
- 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.
- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekecewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083-93.

- Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, et al. Atazanavir in Pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157: 18-21
- Martorell C, Theroux E, Bermudez A, et al. Safety and efficacy of fosamprenavir in HIV-infected pregnant women. *Pediatr Infect Dis J* 2010 29:985.
- McArthur MA, Kalu SU, Foulks AR, et al. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1127-8.
- McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24: 2416-8
- Mirochnick M, Best BM, Stek AM, et al. Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011a; 56: 412-9
- Mirochnick M, Nielsen-Saines K, Pilotto, JH, et al. Nelfinavir and lamivudine pharmacokinetics during the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J* 2011b; 30: 769-72
- Mirochnick M, Taha T, Kreitchmann R, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir in HIV-infected women during labor and their infants during the first week of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 33-41
- Mok J, Pembrey I, Tovo PA, et al. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 572-574.
- Mora S, Giacomini V, Vigano A, et al. Exposure to antiretroviral agents during pregnancy does not alter bone status in infants. *Bone* 2012; 50: 255-8
- Morrison P, Israel-Ballard K, Greiner T. Informed choice in infant feeding decisions can be supported for HIV-infected women even in industrialized countries. *AIDS*. 2011 Sep 24;25(15):1807-11
- Muro EP, Fillekes Q, Kisanga ER, et al. Intrapartum single-dose carbamazepine reduces nevirapine levels faster and may decrease resistance after a single dose of nevirapine for perinatal HIV prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 266-73
- Neubert J, Pfeffer M, Borkhardt A, et al. Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: Effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral zidovudine. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013 Jan 24; 13:22
- Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 2368-79
- Parker MM, Wade M, Lloyd RM, et al. Prevalence of genotypic drug resistance among a cohort of HIV-infected newborns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 292-7
- Patel K, Shapiro DE, Brogly KB, et al. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis* 2010; 201: 978-80
- Patterson KB, Dumond JB, Prince HA, et al. Protein binding of lopinavir and ritonavir during 4 phases of pregnancy: implication for treatment guidelines. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63: 51-8
- Persaud D, Palumbo PE, Ziemniak C, et al. Dynamics of the resting CD4(+) T-cell latent HIV reservoir in infants initiating HAART less than 6 months of age. *AIDS* 2012; 31: 1483-90
- Persaud D, Gay H, Ziemniak C, et al. Functional HIV Cure after very early ART of an infected child. Paper #48LB. 20th CROI, March 3-6, 2013. Atlanta
- 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.
- Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis* 2011; 15: 506-14
- Quyang DW, Brogly SB, Lu M, et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS* 2010; 24: 109-14
- Rachas A, Warszawski J, Le Chenadec J, et al. Does pregnancy affect the early response to cART? *AIDS* 2013; 27: 357-67
- Read P, Mandalia S, Khan P, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable viral load? *AIDS* 2012; 26: 1095-103
- Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007; 21:2409-15.
- Ripamonti D, Gatteano D, Continovis M, Maggiolo F, Suter F. Transplacental passage of ritonavir-boosted darunavir in two pregnant women. *J STD AIDS* 2009; 2: 15-6
- 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.
- Santini-Oliveira M, Estrela Rde C, Veloso VG. Randomized clinical trial comparing the pharmacokinetics of standard- and increased-dosage lopinavir-ritonavir coformulation tablets in HIV-positive pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2884-93
- Schäfer A. HIV und Schwangerschaft. L'Age-Stein J, Helm EB (Hrsg). *AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Praxis und Klinik*. In Springer Verlag 2001; Bd 1: 1-18.
- Schwartz S, Taha TE, Venter WD, et al. Efavirenz conceptions and regimen management in a prospective cohort of women on antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012 Jun 15
- Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116: 147-159
- Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf H, et al. Lower Newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate. Abstract # 71. 21th CROI 2014, Boston
- Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1348-60
- Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011; 206: 70-8
- Snijdewind IJ, Smit C, Godfried MH, et al. HCV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011; 64: 409-16
- 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.
- Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, et al. Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57: 326-33

- Tharner A, Luijk MP, Raat H, et al. Breastfeeding and its relation to maternal sensitivity and infant attachment. *J Dev Behav Pediatr* 2012; 33: 396-404
- 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 C, Schulte J, Thorne C, et al. Antiretroviral therapy and preterm delivery - a pooled analysis of data from the United States and Europe. *BJOG* 2010; 117: 1399-40
- Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother to child transmission rates 2000-2011. *AIDS* 2014; 28: 1049-57.
- Tubiana R, Le Chenadec J, Pouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF- ANRS CO1). *Clin Infect Dis* 2010; 50: 585-96
- Tubiana R, Mandelbrot L, Delmas S, et al. LPV/r monotherapy during pregnancy for PMTCT of HIV-1: The Primeva/ANRS 135 randomized trial. pregnancy outcomes. Abstract 125LB, 18th CROI 2011, Boston.
- 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 ; 38 : 449-73
- Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B, et al. Does breastfeeding reduce the risk of sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 2009; 3: 406-10
- Vigano A, Mora S, Giacomet V, et al. In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *Antivir Ther* 2011; 16: 1259-66
- Vignoles M, Barboni G, Agosti MR, et al. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther* 2007; 12: 1133-7
- Vinot C, Gavard L, Tréluyer JM, et al. Placental transfer of macaviroc in an ex vivo human cotyledon perfusion model and influence of ABC transporter expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1415-20
- Vocks-Hauck M. HIV-Infektion und AIDS bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. In L'Age-Stein 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, Huang S, Culnane M, et al. Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication. *J Perinat Med.* 2011; 39: 163-70.
- Watts DH, Williams PL, Kacanek D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis* 2013, 207:612-621. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23204173](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23204173).
- Weizsaecker K, Kurowski M, Hoffmeister B, Schürmann D, Feiterna-Sperling C. Pharmacokinetic profile In late pregnancy and cord blood concentration of tipranavir and enfuvirtide. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 294-5
- Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, van 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.
- Williams PL, Marino M, Malee K, et al. Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics* 2010; 125: e250-60
- Zorrilla CD, Van Dyke R, Bardeguez A, et al. Clinical response and tolerability to and safety of saquinavir with low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers and their infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2208-10.
- Zorrilla CD, Wright R, Osiyemi OO, et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Med* 2014; 15: 50-6

## 21. Антиретровирусная терапия у детей

TIM NIENHUES

### Характеристики детского возраста

Несмотря на существование эффективной методики профилактики передачи инфекции от матери к ребенку, заражение ребенка может произойти в тех случаях, если ВИЧ-статус матери был неизвестен во время беременности, если не была проведена полная профилактика, или если мать ребенка проживает в стране, где данная профилактика недоступна. Более 95 % детей инфицируются от матери *вертикальным путем*. *Горизонтальный путь* передачи инфекции (гемотрансфузии, половые контакты, употребление наркотиков) для детей является исключением. Около 75-90 % детей заражаются ВИЧ в *пери- или интранатальном периоде*, в 10-25 % случаев передача вируса происходит *внутриутробно*. Также возможно заражение при грудном вскармливании, поэтому в развитых странах ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуют отказ от грудного вскармливания.

Вирусная динамика на стадии острой инфекции у инфицированных детей отличается от взрослых. При отсутствии лечения вирусная нагрузка у детей чаще всего повышается до значительных цифр (более 100 000 копий/мл), постепенно снижаясь лишь через 4-5 лет. Повышению вирусной нагрузки способствует рост лимфатической системы и неспособность незрелой иммунной системы продуцировать ВИЧ-специфический иммунный ответ. Типичные для взрослых признаки острой ВИЧ-инфекции, такие как лихорадка, боль в горле и лимфаденопатия, у детей отсутствуют. И напротив, существуют специфические клинические проявления, которые включены в классификацию ВИЧ-инфекции в детском возрасте по CDC (Таблица 1). Без АРТ приблизительно у 10-25 % грудных детей наблюдается быстрое прогрессирование инфекции с развитием СПИД-индикаторных симптомов (см. ниже) и/или смертельного исхода. Скорость прогрессирования заболевания в значительной мере определяется эффективностью АРТ. Особенно опасным осложнением в грудном возрасте является ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия с опистотонусом, когнитивными дефектами, нарушением статики и гиперрефлексией. В ликворе всегда определяется высокая вирусная нагрузка.

### Диагностика у детей

Наличие антител к ВИЧ не всегда подтверждает инфекцию! При высоком титре IgG к ВИЧ у инфицированной матери они могут персистировать в организме ребенка до 18 месяцев после рождения. Для прямого определения ВИЧ применяется такой высокочувствительный и высокоспецифичный метод, как ПЦР. В течение первых 48 часов после родов отрицательный результат ПЦР может быть получен у 62 % всех ВИЧ-инфицированных детей, через 4 недели доля ложноотрицательных результатов составляет 11 % (Burgard, 2012). В связи с этим тестирование на ВИЧ-инфекцию методом ПЦР целесообразно проводить только на 14-21 день. Положительный результат ПЦР должен быть немедленно подтвержден с использованием новой пробы крови. При отрицательном результате анализ целесообразно повторить через 1-2 месяца и через 3-4 месяца (с интервалом не менее 2-4 недель) после окончания профилактической АРТ. Следует учитывать, что менее распространенные в Европе подтипы ВИЧ-1 А, С-Н и ВИЧ-1 группы О могут быть не обнаружены методом традиционной ПЦР (данные о распространении различных подтипов см. на сайте [www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/geo/geo.comp](http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/geo/geo.comp)). В этих случаях целесообразно параллельное выполнение анализа одного типа у матери и ребенка. Если у матери получен отрицательный результат, то после консультации с вирусологом необходимо выбрать другой метод анализа. Пуповинная кровь плохо подходит для диагностики ВИЧ-инфекции, поскольку присутствие материнских клеток может дать ложноположительный результат.



Окончательно исключить ВИЧ-инфекцию у ребенка можно только после исчезновения материнских антител IgG (сероконверсия). Информацию о диагностике ВИЧ-инфекции у детей старше 18 месяцев см. в главе *Диагностика ВИЧ-инфекции*.

Таблица 1: Клинические стадии ВИЧ-инфекции в детском возрасте по классификации CDC (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm>)

<b>Стадия по CDC Клиническая симптоматика</b>	
<b>Стадия N:</b> <b>Нет симптомов</b>	Дети без симптомов и клинических признаков ВИЧ-инфекции или имеющие только один из симптомов стадии А
<b>Стадия А:</b> <b>Ранние симптомы</b>	Дети, имеющие два или более из следующих симптомов, но не имеющие симптомов, относящихся к стадии В и С <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия</li> <li>• Дерматит</li> <li>• Паротит</li> <li>• Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, синуситы или отиты</li> </ul>
<b>Стадия В:</b> <b>Симптомы умеренной степени тяжести</b>	Дети, имеющие симптомы, которые не относятся ни к стадии А, ни к стадии С. Примеры симптомов, относящихся к стадии В: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия (Hb &lt; 8 г/дл), нейтропения (&lt;1000/мкл), тромбоцитопения (&lt;100 000/мкл) более 30 дней</li> <li>• Бактериальный менингит, пневмония, сепсис (один эпизод)</li> <li>• Орофарингеальный кандидоз, &gt; 2 месяцев, у детей в возрасте &gt;6 месяцев</li> <li>• Кардиомиопатия</li> <li>• ЦМВ-инфекция в начале 1 месяца жизни</li> <li>• Диарея, рецидивирующая или хроническая</li> <li>• Гепатит</li> <li>• Стоматит, вызванный вирусом простого герпеса (ВПГ), больше двух эпизодов в год</li> <li>• Бронхит, пневмонит или эзофагит, вызванный ВПГ, на 1 месяце жизни</li> <li>• Опоясывающий герпес (&gt; 2 эпизодов, &gt; 1 пораженного дерматома), диссеминированная варицеллезная инфекция</li> <li>• Лейомиосаркома</li> <li>• Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП)*</li> <li>• Нефропатия</li> <li>• Персистирующая лихорадка продолжительностью &gt; 1 месяца</li> <li>• Токсоплазмоз на 1 месяце жизни; нокардиоз</li> </ul>
<b>Стадия С:</b> <b>Тяжелые симптомы, СПИД</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Более одной тяжелой, культурально подтвержденной инфекции, вызванной обычными бактериальными возбудителями, в течение 2 лет</li> <li>• ВИЧ-энцефалопатия</li> <li>• Кахексия</li> <li>• Пневмоцистная пневмония (ПЦП), вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i> (прежнее название <i>Pneumocystis carinii</i>)</li> <li>• Токсоплазмоз головного мозга у детей в возрасте &gt; 1 месяца</li> <li>• Криптоспоридиоз с диареей продолжительностью &gt; 1 месяца</li> <li>• Изоспороз с диареей продолжительностью &gt; 1 месяца</li> <li>• Различные лимфомы, включая лимфому ЦНС</li> <li>• Саркома Капоши</li> <li>• Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия</li> </ul>

Таблица 1: Клинические стадии ВИЧ-инфекции в детском возрасте по классификации CDC (продолжение)

<b>Стадия С: Тяжелые симптомы, СПИД</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВПГ-ассоциированное кожно-слизистое язвенное поражение (продолжительностью &gt; 1 месяца) или ВПГ-ассоциированные бронхит, пневмония, эзофагит у детей в возрасте &gt; 1 месяца</li> <li>• Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП), вызванная ВЭБ-инфекцией</li> <li>• ЦМВ-инфекция, в том числе ретинит, эзофагит, колит у детей в возрасте &gt;1 месяца</li> <li>• Кандидоз пищевода и трахеобронхиальной системы</li> <li>• Внелегочный криптококкоз</li> <li>• Диссеминированный или внелегочный гистоплазмоз</li> <li>• Туберкулез, атипичный микобактериоз</li> </ul>
---	--

\* ЛИП относится к группе В, однако в дальнейшем упоминается как СПИД-индикаторное заболевание.

## Показания к антиретровирусной терапии

В грудном возрасте риск смерти от СПИДа особенно высок. В связи с этим руководства по лечению содержат рекомендации о начале АРТ в *первые 12 месяцев жизни*, независимо от вирусологических, иммунологических и клинических критериев. В южно-африканском исследовании SHER 377 грудных детей в возрасте до 3 месяцев были рандомизированы в две группы, одна из которых начала АРТ (АЗТ, ЗТС, лопинавир/г) непосредственно после установления диагноза, вторая – после появления симптомов заболевания или снижения уровня CD4 менее 25 %. Было установлено, что отсроченное начало терапии сопровождается ухудшением психомоторного развития ребенка и значительным повышением смертности (16 % и 4 % соответственно) (Violari 2008, Laughton, 2012).

Тем не менее, начало АРТ у детей более старшего возраста – это не нонсенс. Ввиду предположительно пожизненного характера лечения, ограниченных возможностей и потенциальных побочных эффектов иногда имеет смысл не «растрачивать» эффективные варианты терапии досрочно. Таким образом, у детей с бессимптомным течением заболевания, низкой вирусной нагрузкой и без иммунодефицита можно применять выжидательную тактику. Современные рекомендации европейской исследовательской группы PENTA (Европейская организация по лечению СПИДа у детей), PAAD (Немецкая организация сотрудничества по СПИДу в педиатрии) и Немецкого общества детских инфекционных болезней (DGPI) свободно представлены в интернете:

- Европейские рекомендации: [www.pentatrials.org/guidelines.htm](http://www.pentatrials.org/guidelines.htm)
- Немецкие рекомендации: (PAAD): [www.kinder-aids.de/](http://www.kinder-aids.de/)
- Рекомендации США: [www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/)
- Руководство по АРТ ВОЗ: [www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/index.html)

## Вирусная нагрузка

Согласно рекомендациям PENTA, возможность начала терапии следует рассмотреть на 2 году жизни при вирусной нагрузке более 100 000 копий/мл (Таблица 3). Нужно подчеркнуть, что эта тактика не подтверждена клиническими исследованиями.

## Иммунологические и клинические критерии

Особенности развития Т-клеток в детском возрасте свидетельствуют о необходимости оценки уровня CD4 в зависимости от возраста (Таблица 2). Пример: значение 700 клеток CD4/мкл, нормальное для взрослого человека, является резко патологическим для грудного ребенка и свидетельствует о тяжелом поражении иммунной системы!

Таблица 2: Иммунологические стадии ВИЧ-инфекции в детском возрасте согласно классификации CDC от 1994 года на основании абсолютных и относительных значений CD4

Стадия по CDC*	< 12 месяцев		1-5 лет		6-12 лет	
	клеток/мкл	(%)	клеток/мкл	(%)	клеток/мкл	(%)
Стадия 1: отсутствие иммуносупрессии	>1500	(> 25)	> 1000	(> 25)	> 500	(> 25)
Стадия 2: умеренная иммуносупрессия	750-1499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
Стадия 3: выраженная иммуносупрессия	< 750	(<15)	< 500	(< 15)	< 200	(< 15)

\* Центр контроля и профилактики заболеваний. MMWR 1994; 43:826-31.

Таблица 3: Рекомендации группы PENTA, в зависимости от возраста, от 2009 года: иммунологические, клинические и вирусологические критерии для начала АРТ

Возраст	Рекомендации по лечению
<1 года	Во всех случаях
> 1-3 года	Стадия В или С по CDC/стадия 3 или 4 по ВОЗ Клетки CD4: < 20 % или < 1000/мкл Рассмотреть возможность терапии при вирусной нагрузке > 100 000 копий/мл
> 3-5 лет	Стадия В или С по CDC/стадия 3 или 4 по ВОЗ Клетки CD4: < 20 % или < 500/мкл Рассмотреть возможность терапии при вирусной нагрузке > 100 000 копий/мл
> 5 лет	Стадия В или С по CDC/стадия 3 или 4 по ВОЗ Клетки CD4: < 350/мкл Рассмотреть возможность терапии при вирусной нагрузке > 100 000 копий/мл

Прогностическое значение вирусной нагрузки в отношении развития СПИДа и смерти ниже, чем комбинации вирусной нагрузки и уровня CD4. В старшем подростковом возрасте применяются рекомендации для взрослых (см. главу *Антиретровирусная терапия*). Согласно рекомендациям PAAAD, наличие у детей грудного возраста стадии N1 (отсутствие симптомов) и A1 (ранние симптомы) не является общим показанием к АРТ.

## Основания для терапии

Проведение АРТ у детей предусматривает междисциплинарный контроль состояния детей и инфицированных членов семьи (Рис.1)

Важнейшим основанием для успешной терапии является достаточная приверженность лечению, что соответствует стремлению врача и пациента/родителей к единой цели лечения. В детском возрасте уровень приверженности лечению составляет лишь 70 % (MacDonell 2013). Особенно проблематичным является достижение приверженности лечению в подростковом возрасте. Лишь у 1/3 подростков наблюдается достаточное снижение вирусной нагрузки или вирусологический контроль (Ding 2009). В данном случае необходимо обеспечить интенсивное лечение с участием команды среднего медперсонала, психологов и социальных работников. Одним из факторов, способствующим формированию приверженности лечению, является схема АРТ, которая

- Должна по возможности характеризоваться небольшим количеством побочных эффектов,
- Должна по возможности допускать прием препаратов один раз в сутки
- Должна совпадать со схемой АРТ, которую получают родители

С целью напоминания о необходимости приема таблеток могут использоваться специальные аппараты, телефонные уведомления, электронные коробки с таблетками. На момент начала или коррекции АРТ может потребоваться госпитализация в стационар, чтобы обеспечить

контроль приема препаратов специально обученным медицинским персоналом и провести соответствующее лечение побочных эффектов (согласно § 39 SGB V, Необходимость полного стационарного лечения).

Дополнительным условием является понимание фармакокинетики антиретровирусных препаратов в детском возрасте. Согласно существующим данным, взаимодействия между различными антиретровирусными препаратами у детей могут в значительной мере различаться ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)). С целью распознавания проблем приверженности, ошибок в приеме препаратов и приема препаратов в недостаточной дозе целесообразно с достаточно большими интервалами проводить оценку плазменной концентрации препаратов (Fletcher 2009). На практике следует обращать внимание на то, чтобы дети не «переросли» свою дозу (Menson 2006). Для принятия решения о начале терапии должна выполняться оценка результатов анализа двух проб крови, забор которых проводится независимо друг от друга. Следует обратить внимание на то, что забор крови на анализ может проводиться не ранее чем через 14 дней после перенесенной инфекции или иммунизации.

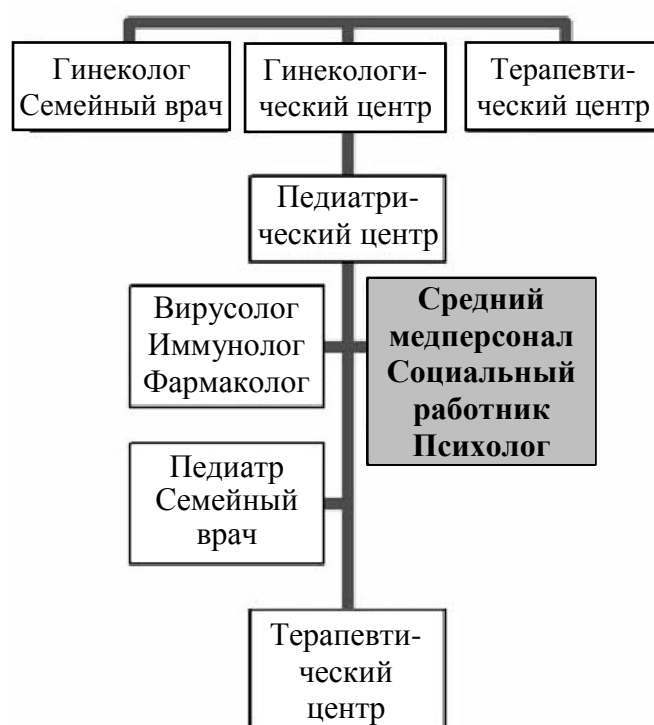


Рис. 1: Междисциплинарное лечение ВИЧ-инфицированных детей и членов их семей.

## Стратегия терапии

В настоящее время эрадикация инфекции невозможна. Любой перерыв в лечении или отклонение от утвержденной схемы приема препаратов может принести больше потенциального вреда, чем изначально полный отказ от АРТ.

Рекомендуемая сегодня схема первичной терапии состоит из двух НИОТ в комбинации с одним ННИОТ или ИП (Таб. 4). В рандомизированном исследовании PENPACT 1, проведенном при сотрудничестве исследовательских групп PENTA и PACTG (США), значительных различий в отношении степени снижения вирусной нагрузки в течение 5 лет наблюдения за 263 детьми, получавшими АРТ на основе ИП или ННИОТ (в комбинации с двумя НИОТ) выявлено не было (PENPACT-Studie 2011). В рандомизированном исследовании, проведенном в Африке и Индии, напротив, было выявлено превосходство схемы терапии на основе ИП (лопинавир/г) над невирапин-содержащей терапией (Violari 2012).

В одном из исследований, проведенных в Уганде и Зимбабве на 1206 детях и подростках, изучалось потенциальное превосходство 4-компонентной терапии, содержащей ННИОТ + 3 НИОТ над трехкомпонентной терапией, содержащей ННИОТ + 2 НИОТ или 3 НИОТ (Arrow Trial 2013). Существенного превосходства 4-компонентной терапии выявлено не было.

Таблица 4: Рекомендации PAAD по первичной АРТ (АРТ первой линии) в детском возрасте

Схема терапии	Рекомендации
2 НИОТ* + ИП** или 2 НИОТ* + ННИОТ***	Дети получают первичную АРТ в рамках клинического исследования

\*AZT, DDI, ЗТС и абакавир (FTC и TDF – недостаточно данных)

\*\*к примеру, лопинавир/г или фосампренавир \*\*\*Невирапин или эфавиренз (с 3 года жизни)

Ввиду небольшого количества пациентов, все дети по возможности должны были получать лечение в рамках клинического исследования (к примеру, PENTA = Европейская организация по лечению СПИДа у детей, <http://www.pentatrials.org>, Тел. Diana Gibb ++ 44 20 7670 -4709; Lynda Harper -4791).

## Классы лекарственных средств

Далее будет представлена информация о применяемых в настоящее время лекарственных средствах с описанием показаний к назначению, метода приема, дозы и побочных эффектов. Практически все из них могут вызывать головную боль, утомляемость, жалобы со стороны ЖКТ и кожную сыпь. У части детей наблюдается гиперхолестеринемия (Jacobson 2011). У некоторых подростков и молодых взрослых, длительно получающих АРТ, методом МР-ангиографии можно обнаружить изменения коронарных сосудов (Mikhail 2011).

## НИОТ

Комбинация двух НИОТ в рамках АРТ чаще всего характеризуется хорошей переносимостью. Редко возникают НИОТ-ассоциированные функциональные нейромышечные нарушения, кардиомиопатия, нейропатия, панцитопения, панкреатит, лактацидоз и гепатомегалия, вероятно, эти явления обусловлены митохондриальной токсичностью. В меньшей степени митохондриальная токсичность характерна для ЗТС, абакавира, FTC и тенофовира. На начальном этапе отдается предпочтение комбинации АВС+ЗТС, с 3-месячного возраста она допускает возможность приема препаратов один раз в сутки.

**AZT** (зидовудин) выпускается под названием Ретровир® в капсулах, суспензии, таблетках и ампулах. Дозировка (при применении в рамках профилактики передачи инфекции она другая!) составляет 2 x 180-240 мг/м<sup>2</sup> внутрь. Максимальная доза составляет 2 x 300 мг. AZT является надежным препаратом, что подтверждено десятилетиями его применения в педиатрии.

**ЗТС** (ламивудин) выпускается под названием Эпивир® в таблетках и суспензии. Дозировка составляет 2 x 4 мг/кг, максимальная дозировка – 2 x 150 мг; в возрасте < 4 недель дозировка составляет 2 x 2 мг/кг. У детей с хроническим гепатитом В может быть целесообразным включение в схему АРТ препарата ЗТС ввиду его активности в отношении HBV. У ВИЧ-отрицательных детей с хроническим гепатитом В (особенно в возрасте <7 лет) раннее начало терапии ЗТС обеспечивает высокую частоту сероконверсии HBe/HBs (Choe 2007). Тем не менее, систематические данные по лечению детей с HBV/ВИЧ-коинфекцией отсутствуют.

Также можно предполагать, что терапия ЗТС в течение нескольких лет нивелирует риск развития резистентности HBV.

**Абакавир** (ABC) выпускается под названием Зиаген® в таблетках и суспензии. Дозировка составляет 2 x 8 мг/кг, максимальная дозировка – 2 x 300 мг или 1 x 16 мг/кг (не более 600 мг/сутки). Недостатком является риск развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), сопровождающихся лихорадкой, сыпью и рвотой. Достоверно установлено, что РГЧ ассоциированы с HLA-B57, поэтому без предшествующего HLA-типирования абакавир назначаться не должен! У HLA B57-положительных детей следует выбрать альтернативный препарат. Поскольку в редких случаях развитие РГЧ может происходить и у B57-отрицательных лиц, родители ребенка должны быть информированы о возможности РГЧ. При подозрении на РГЧ прием абакавира должен быть прекращен. Повторный прием данного препарата может привести к смертельному исходу (отдельные наблюдения у взрослых пациентов). В некоторых случаях при начале терапии абакавиром или возникновении спорных вопросов относительно реакции непереносимости может быть целесообразным наблюдение за пациентом в условиях стационара.

**Эмтрицитабин** (FTC) выпускается под названием Эмтрива® в капсулах и суспензии. Дозировка: 1 x 3 мг (в возрасте < 3 месяцев), затем – 1 x 6 мг/кг/сутки. На фоне приема данного препарата описана пигментация ладонной поверхности кистей рук и подошв стоп.

**Тенофовир** (TDF) выпускается под названием Виреад® в таблетках (300 мг) и разрешен к применению у детей старше 2 лет. Дозировка: 1 x 8 мг/кг или в возрасте > 8 лет: 1 x 210 мг/м<sup>2</sup>, >18 лет: 1 x 300 мг). Принимать препарат необходимо вместе с пищей. У детей тенофовир может вызывать значительные побочные эффекты, связанные с поражением почек и костной ткани (Gafni 2006, Purdy 2008). Он также эффективен в отношении HBV и у HBV-коинфицированных детей может применяться, к примеру, в комбинации с FTC.

**DDI** (диданозин) выпускается под названием Видекс® в таблетках и суспензии, дозировка составляет 2 x 90-150 или 1 x 200 мг/м<sup>2</sup>, в возрасте < 3 месяцев – 2 x 50 мг/м<sup>2</sup>. Максимальная доза составляет 1 x 250 мг (при массе тела <60 кг) или 1 x 400 мг (при массе тела >60 кг). DDI следует принимать натощак.

**D4T** (ставудин) выпускается под названием Зерит® в капсулах и суспензии. Дозировка составляет 2 x 1 мг/кг, максимальная дозировка – 2 x 40 мг.

Ввиду значительного повышения риска тяжелых побочных эффектов назначение **D4T** и **DDI** можно считать оправданным только в случае отсутствия другой альтернативы – и в этом случае период приема данных препаратов должен быть максимально коротким.

## ННИОТ

В течение нескольких недель терапии может развиваться резистентность ко всем препаратам данного класса. К примеру, даже однократный прием невирапина в рамках профилактики перинатальной передачи инфекции ассоциирован с последующим ухудшением ответа на лечение у грудных детей (Lockman 2007). Следует отметить, что по вкусовым качествам дети чаще всего отдают предпочтение ННИОТ-содержащим сиропам, по сравнению с ИП-содержащими. Дополнительным преимуществом является то, что ННИОТ хорошо проникают в ликвор. У детей до 3 лет препаратом выбора является невирапин, у детей ≥ 3 лет – эфавиренз.

**Эфавиренз** (EFV) разрешен к применению, начиная с 3-его года жизни, выпускается под названием Сустива® в капсулах, суспензии и ингаляторе (в США применяется с 2014 года, мало опыта применения у детей). Метаболизируется системой CYP2B6. На примере когорты пациентов из Уганды было установлено, что при приеме стандартной дозировки плазменная концентрация EFV в значительной мере варьирует, и иногда дети получают слишком низкую дозу (Fillikes 2011). Препарат принимается 1 раз в сутки, дозировка зависит от массы тела:

10-15 кг – 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, максимальная дозировка составляет 1 x 600 мг. Препарат необходимо принимать натощак, приема жирной пищи следует избегать. Доза препарата, содержащегося в суспензии, на 20 % превышает содержащуюся в капсулах. Симптомы со стороны ЦНС, такие как головокружение, кошмарные сновидения и депрессивные состояния, в детском возрасте встречаются редко. Приблизительно в 30 % случаях наблюдается зудящая макулезная сыпь, выраженность которой уменьшается в течение нескольких дней, даже на фоне продолжения терапии. У некоторых пациентов наблюдается повышение сывороточного уровня липидов. После наступления пубертатного возраста у девочек необходимо обратить внимание на безопасный метод контрацепции (тератогенный эффект!).

**Невирапин** (NVP) выпускается под названием Вирумун® в таблетках и сиропе. Дозировка титруется в течение 14 дней, начиная с дозы 1 x 120 мг/м<sup>2</sup>, затем – 2 x 120-200 мг/м<sup>2</sup>, максимальная дозировка составляет 2 x 200 мг или 1 x 400 мг. Наиболее частым побочным эффектом в течение первых недель является резко выраженная сыпь, которая возникает приблизительно в 16 % случаев и может потребовать отмены препарата. При титровании дозы частота возникновения сыпи снижается. Проявления гепатотоксичности у детей встречаются редко.

**Этравирин** (TMC125) разрешен к применению, начиная с 6-летнего возраста, выпускается под названием Интеленс® в таблетках (25 мг, 100 мг и 200 мг) и эффективен у взрослых пациентов, имеющих резистентность к ННИОТ. Прием данного препарата в рамках резервной терапии у 5 детей и 18 подростков сопровождался вирусологическим и иммунологическим ответом (Briz 2011). Этравирин следует принимать во время приема пищи. Дозировка составляет 2 x 100 мг при массе тела от 16 до 20 кг, 2 x 125 мг при массе тела от 25 до 30 кг, 2 x 200 мг при массе тела более 30 кг. Подробные данные о дозировке, безопасности, фармакокинетики и эффективности препарата у детей отсутствуют.

**Рилпивирин** (TMC278) в настоящее время изучается в клинических исследованиях на детях и подростках > 12 лет.

## Ингибиторы протеазы

Преимуществом данного класса препаратов по сравнению с ННИОТ является более медленное развитие резистентности ко всем препаратам данного класса. На фоне приема ИП регистрируются случаи развития дислипидемии и нарушений распределения жировой ткани в организме (Lainka 2002, Arpadí 2013). Генетическая предрасположенность к гиперхолестеринемии (генотип СIII аполипопротеина) на фоне АРТ может быть ассоциирована с повышением плазменной концентрации холестерина, в таких случаях улучшить лабораторные показатели можно путем замены ИП-содержащей схемы терапии на ННИОТ-содержащую (Stehlauf 2012, Росо 2013). Снижение костной плотности в препубертатном периоде ассоциировано с высокой вирусной нагрузкой и длительной АРТ (DiMaglio 2013). Одним из редких побочных эффектов является инсулинорезистентность (Bitnun 2005). LPV – это единственный ИП, который разрешен к применению у детей до 3 лет. Прием один раз в сутки возможен для атазанавира с 6-летнего возраста и дарунавира – с 12-летнего возраста.

**Лопинавир/ритонавир** выпускается под названием Калетра® в таблетках по 100 мг, для детей – в форме суспензии (80 мг лопинавира/мл). Таблетки нельзя делить или измельчать. Лопинавир крайне эффективен как у наивных пациентов, так и у детей, ранее получавших интенсивную терапию, в том числе у грудных детей в возрасте до 6 месяцев (Saez-Llorens 2003, Fraaij 2004, Resino 2005, Chadwick 2011). Препарат назначается в дозе 2 x 300 мг/м<sup>2</sup>/сутки или в зависимости от массы тела: 7-15 кг – 2 x 12 мг LPV и 3 мг RTV/кг, 15-40 кг – 2 x 10 мг/2,5 мг RTV/кг, >40 кг – не более 2 x 400/100 мг. Суспензию необходимо принимать одновременно с приемом пищи, при приеме таблеток в одновременном приеме

пищи нет необходимости. У грудных детей в возрасте < 6 недель и новорожденных детей дозировка, вероятно, должна быть выше, чем  $2 \times 300 \text{ мг/м}^2$  (Chadwick, 2011). LPV не должен назначаться недоношенным детям или новорожденным в возрасте  $\leq 2$  недель (Simon, 2011). При комбинации с ННИОТ требуется повышение дозировки препарата Калетра® приблизительно на 30 %.

**Фосампренавир** разрешен к применению с 6-летнего возраста, выпускается под названием Телзир® в суспензии (50 мг/мл) и таблетках по 700 мг. Дозировка составляет  $2 \times 18 \text{ мг/кг}$  в комбинации с RTV ( $2 \times 3 \text{ мг/кг}$ ) и  $2 \times 30 \text{ мг/кг}$  без RTV. Фосампренавир следует принимать одновременно с приемом пищи.

**Атазанавир** выпускается под названием Реатаз® в капсулах. Препарат принимается один раз в сутки во время приема пищи. Он разрешен к применению, начиная с 6-летнего возраста. Применяются следующие дозировки: при массе тела от 15 до 25 кг –  $1 \times 150 + 80 \text{ мг RTV}$ , при массе тела 25-32 кг –  $1 \times 200 + 100 \text{ мг RTV}$ , при массе тела 32-39 кг –  $1 \times 250 + 100 \text{ мг RTV}$ , при массе тела  $\geq 39 \text{ кг}$  –  $1 \times 300 + 100 \text{ мг RTV}$ .

**Типранавир** выпускается под названием Аптивус® в мягких желатиновых капсулах по 250 мг и в форме сиропа. Он принимается во время приема пищи и должен быть усилен RTV. В США разрешен к применению, начиная с 2-летнего возраста. Дозировка составляет  $375 \text{ мг TPV/м}^2 + 150 \text{ мг RTV/м}^2$  2 раза в сутки (максимальная доза составляет TPV 500 мг + RTV 200 мг). Также применяется расчет дозировки в зависимости от массы тела:  $2 \times 14 \text{ мг/кг TPV} + 6 \text{ мг/кг RTV}$ . Противопоказания к приему препарата включают в себя гепатиты и другие заболевания печени. У взрослых описаны редкие случаи спонтанных кровотечений на фоне гемофилии и внутримозговые кровоизлияния.

**Дарунавир** выпускается под названием Презиста® в таблетках по 75, 100, 300, 400 и 600 мг. Принимается одновременно с приемом пищи. Разрешен к применению, начиная с 6-летнего возраста. Используются следующие дозировки: при массе тела 15-30 кг –  $2 \times 375 \text{ мг} + 2 \times 50 \text{ мг RTV}$ ; при массе тела 30-40 кг –  $2 \times 450 \text{ мг} + 2 \times 60 \text{ мг RTV}$ ; при массе тела  $\geq 40 \text{ кг}$  –  $2 \times 600 \text{ мг} + 2 \times 100 \text{ мг RTV}$ .

**Саквинавир** выпускается под названием Инвираз® в таблетках по 500 мг. Дозировка для детского возраста не установлена, существует ограниченный опыт применения в дозировке  $2 \times 50 \text{ мг/кг}$ . Ввиду плохой биодоступности данный препарат должен приниматься только в комбинации с ритонавиром.

**Ритонавир** разрешен к применению у детей, начиная с 12-месячного возраста. Ритонавир должен назначаться только в капсулах Норвир®, а не в форме раствора, поскольку его вкусовые качества чаще всего плохо переносятся. Сегодня ритонавир применяется преимущественно в дозировке  $2 \times 75 \text{ мг/м}^2$  в качестве фармакоэнхансера.

## Ингибиторы проникновения и ингибиторы интегразы

**Энфувиртид** (Т-20, Фузеон®) разрешен к применению, начиная с 6-летнего возраста. Препарат вводится ежедневно в виде подкожных инъекций, доза составляет  $2 \times 2 \text{ мг/кг/сутки}$ . Значительный опыт по применению препарата Т-20 у детей отсутствует, контролируемые исследования не проводились.

**Маравирок** (Целзентри®, таблетки по 150 мг и 300 мг) до настоящего времени у детей не применяется ввиду недостаточности данных о его безопасности, фармакокинетики и эффективности. Обязательным условием назначения данного препарата является выполнение анализа на тропизм к CCR5.

**Ралтегравир** выпускается в форме сиропа (с осени 2014 года в США) с дозировкой 400 мг, а также жевательных таблеток Исентресс® (по 100 мг и 25 мг). Данный препарат высокоэффективен у взрослых пациентов. В США он разрешен к применению, начиная с



1-месячного возраста. Долгосрочные данные по безопасности, фармакокинетике и эффективности препарата отсутствуют.

**Долутегравир** (Тивикей®) выпускается в форме таблеток по 50 мг, разрешен к применению, начиная с 12-летнего возраста. Доза составляет 1 x 50 мг. При применении в комбинации с эфавирензом или фосампренавиром – 2 x 50 мг.

**Элвитегравир** до 2014 года применялся только в качестве одного из компонентов комбинированного препарата Стрибилд®, который принимается один раз в сутки. Опыт применения у детей отсутствует. Достаточное количество данных по применению элвитегравира в качестве отдельного зарегистрированного препарата также отсутствует.

## Комбинированные таблетированные препараты (ФДК)

У детей старшего возраста (с массой тела > 35 мг) могут применяться комбинированные таблетированные препараты, такие как Комбивир® (300 мг AZT + 150 мг ЗТС), Тризивир® (150 мг ЗТС + 300 мг AZT + 300 мг АВС), Эвиплера® (200 мг FTC + 300 мг TDF + 25 мг рилпивирин), Трувада® (300 мг TDF + 200 мг FTC), Атрипла® (200 мг FTC + 300 мг TDF + 600 мг EFV), Кивекса® (300 мг ЗТС + 600 мг АВС), которые позволяют уменьшить количество принимаемых таблеток.

## Лекарственные взаимодействия

Большое количество лекарственных взаимодействий может затруднять процесс управления терапией (см. главу *Лекарственные взаимодействия*; [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)). Особую проблему представляет, к примеру, лечение сопутствующих инфекций (ТВС, ЦМВ и т. д.). Рекомендуются предварительная консультация с медицинским центром, имеющим опыт ведения АРТ в детском возрасте.

## Вывод о терапевтической эффективности

Клиническая эффективность АРТ у детей оценивается с учетом роста и психомоторного развития: через два года после начала АРТ следует ожидать нормализации скорости роста (Nachman 2005a). В сравнении с группой исторического контроля (ВИЧ-инфицированные дети, не получавшие ВААРТ), ВААРТ оказывает кардиопротективный эффект (Lipschultz, 2013). Однако относительно нервно-психологического статуса получены не столь хорошие результаты: в одном из проспективных исследованиях на 489 детях, наблюдаемых в течение одного года, улучшения не наблюдалось, несмотря на высокую вирусологическую эффективность АРТ (Jeremy 2005). Считается, что ВИЧ-инфицированные дети хуже выполняют нейропсихологические тесты и имеют повышенный риск развития психических заболеваний (Laughton, 2013).

## Неудача в лечении и переключение терапии

Многие дети могут получать первую комбинацию в течение нескольких лет без каких-либо осложнений. Несмотря на подавление репликации вируса, в некоторых случаях может быть целесообразным переключение терапии, чтобы снизить количество принимаемых таблеток или упростить схему терапии. Неудача в лечении практически всегда является следствием недостаточной приверженности лечению.

У 25-30 % детей наблюдается недостаточная приверженность лечению. Для ее дополнительной оценки могут использоваться систематические опросы, определение плазменной концентрации препаратов и анализы на резистентность.

О вирусологической неудаче свидетельствуют следующие критерии: 1. После 6 месяцев лечения вирусная нагрузка снизилась менее чем на 1,5 Log. 2. После изначально хорошего вирусологического ответа произошло повторное повышение вирусной нагрузки до >10 000 копий/мл или более чем на 1 Log от минимального или исходного значения. Несмотря на наличие определяемой вирусной репликации на фоне АРТ, у большей части детей наблюдается иммунологически и клинически стабильное состояние.

Перед переключением терапии должен быть выполнен анализ на наличие лекарственной резистентности.

В исследовании PENPACT 1 (см. выше), проведенном на 263 детях, изучались потенциальные различия переключения терапии при достижении вирусной нагрузки более 1000 копий/мл или более 30 000 копий/мл (PENPACT-Studie 2011). Интересен тот факт, что в ходе наблюдения, продолжавшегося более 5 лет, не было выявлено значительных различий в отношении степени снижения вирусной нагрузки и повышения риска развития резистентности к ИП и ННИОТ при переключении терапии на более высоких значениях вирусной нагрузки.

Иммунологическим критерием неудачи в лечении является снижение уровня клеток CD4. Релевантным считается снижение абсолютного значения данного показателя как минимум на 30 % менее чем за 6 месяцев. У детей с относительной долей клеток CD4 менее 15 % неудачей может считаться снижение более чем на 5 %.

Клинической неудачей в лечении можно считать развитие проявлений лекарственной токсичности, клиническое прогрессирование, резкое повышение частоты банальных инфекций без изменения стадии по CDC, начало развития энцефалопатии или нарушение развития ребенка.

Чаще всего первичная схема терапии включает в себя два НИОТ (к примеру, АВС+ЗТС). В связи с этим целесообразно выбрать как минимум один новый препарат класса НИОТ (к примеру, AZT+TDF) и по возможности внедрить в схему терапии один из новых классов препаратов.

## **Поддерживающая терапия и профилактика**

При своевременном установлении диагноза и начале лечения перинатальной ВИЧ-инфекции типичные инфекции возникают не чаще, чем у иммунологически здоровых детей. Заместительная терапия иммуноглобулинами и профилактика таких заболеваний, как ПЦП или грибковые инфекции, при этом не требуется (Nachman, 2005b). Позиция STIKO относительно иммунизации ВИЧ-инфицированных детей изложена здесь: [www.rki.de](http://www.rki.de).

Если АРТ является недостаточной и не обеспечивает достижения иммунного восстановления, даже сегодня возможно развитие СПИДа, особенно у грудных детей (см. часть *СПИД*). Данные обо всех ОИ, наблюдаемых у детей, представлены на сайте [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5314a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5314a1.htm).

## **Пневмоцистная пневмония (ПЦП)**

Каждый грудной ребенок, контактировавший с ВИЧ, при наличии кашля и потребности в дополнительном потреблении кислорода, должен пройти обследование (бронхиальный лаваж) с целью исключения ПЦП (Punpanich, 2011). ПЦП может характеризоваться молниеносным течением с развитием заболевания в пределах нескольких дней, а при подостром течении – в пределах нескольких недель. Жизнь ребенка можно спасти путем быстрого введения высоких доз ко-тримоксазола (3 недели в дозе 20 мг TMP/кг/сутки, 3-4 разовые дозы в/в в течение 1 часа). В легких случаях, когда острая фаза ПЦП завершена, и наблюдается нормальная переносимость со стороны ЖКТ (отсутствие диареи), можно также применять пероральную терапию. При непереносимости ко-тримоксазола назначают пентамидин в дозе 4 мг/кг (вводится 1 раз в сутки в течение 60-90 минут). В таких случаях

также существуют экстренные показания к назначению стероидов: в течение 1 недели применяется преднизон в дозе 2 мг/кг/сутки, затем доза постепенно снижается в течение 3 недель (к примеру, 1 мг/кг в течение 1 недели, затем – 0,5 мг/кг в течение 1 недели, затем – отмена).

Профилактика ПЦП (150 мг/м<sup>2</sup> или 5 мг/кг ТМР/сутки в течение 3 дней недели) необходима у детей с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией при неполном иммунном восстановлении (первичная профилактика) и после перенесенной ПЦП (вторичная профилактика). После иммунного восстановления (достижение уровня CD4, соответствующего возрастной норме) на фоне АРТ профилактика ПЦП может быть прекращена (Urschel 2005).

## Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ)

Ганцикловир вводится внутривенно в течение 2-3 недель в дозе 10 мг/кг/сутки (2 разовые дозы), инфузии продолжаются в течение 1-2 часов, после этого назначается длительная пероральная терапия валганцикловиром (суспензию готовят в аптеке) в дозировке 20 мг/кг/сутки, разделенной на 2 разовые дозы. При лечении врожденной ЦМВ-инфекции без ВИЧ-коинфекции эффективен пероральный прием валганцикловира вплоть до завершения 1-ого года жизни (Amir 2010). В настоящее время ВИЧ-инфицированным детям с ЦМВ-коинфекцией рекомендуется также пожизненная поддерживающая терапия ганцикловиром или валганцикловиром, тем не менее, при полном иммунном восстановлении терапию, вероятно, можно прекратить.

## Туберкулез

Более подробную информацию можно найти в главе *Туберкулез*. Лечение должно быть согласовано с экспертом, имеющим опыт лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Особое внимание следует обратить на взаимодействие между туберкулостатиками и антиретровирусными препаратами (при необходимости может помочь определение плазменной концентрации препаратов). У детей с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией и детей с ТВС АРТ должна начинаться после 4 недель туберкулостатической терапии. Начальная схема терапии должна включать в себя ежедневный пероральный прием изониазида (10-15 мг/кг), рифампицина (10-20 мг/кг), пипразинамида (20-40 мг/кг) и этамбутола (15-25 мг/кг). При чувствительности к изониазиду и рифампицину этамбутол и пипразинамид можно отменить через 2 месяца. Прием изониазида и рифампицина необходимо продолжать. Минимальная общая продолжительность терапии составляет 9 месяцев для легочного туберкулеза и 12 месяцев для внелегочных форм туберкулеза.

Если на фоне терапии туберкулезной инфекции и АРТ наблюдается лихорадка, увеличение лимфатических узлов, образование инфильтратов в легких и ЦНС, это свидетельствует о синдроме восстановления иммунитета. В этих случаях рекомендуется стероидная терапия или прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 1-2 недель.

## Малярия

ИП проявляют активность *in vitro* в отношении *Plasmodium falciparum*. В одном из клинических исследований частота и риск рецидива у детей, получающих ИП-содержащую схему терапии, были ниже, чем у детей, не получавших ИП (Achan 2012).

Ко-тримоксазол защищает не только от ПЦП и бактериальных инфекций, но и в определенной степени от малярии.

В связи с этим отмена ко-тримоксазола у жителей регионов, эндемичных по малярии, по-видимому, нецелесообразна (Bwakura, 2014).

## Резюме

ВИЧ-инфекция у детей и подростков существенно отличается от ВИЧ-инфекции у взрослых. При оценке показаний к АРТ следует учитывать особенности вирусной динамики и развития иммунной системы ребенка.

Особой опасности подвергаются грудные дети, в связи с чем они должны получать непрерывную терапию. Целью индивидуального подбора АРТ является достижение максимальной эффективности при избегании долгосрочных побочных эффектов. Для долгосрочного успеха антиретровирусной терапии необходимы следующие составляющие:

- Совместная работа специалистов в различных областях медицины
- Участие в многоцентровых исследованиях и применение стандартизированной тактики
- Разработка новых стратегий (к примеру, индукционная и длительная терапия)

Клиническая картина ВИЧ-инфекции в западных странах изменилась от смертельного в большинстве случаев заболевания до хронической инфекции.

### Литература

- Achan J, Kakuru A, Ikilezi G et al. Antiretroviral agents and prevention of malaria in HIV-infected Ugandan children. *NEJM* 2012, 367:2110-8.
- Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010, 169:1061-7.
- Arpadi S, Shiao S, Strehlau R, et al. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy. *Arch Dis Child* 2013, 98:258-64.
- ARROW Trial team, Kekitiinwa A, Cook A, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet* 2013, 381:1391-403.
- 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.
- Briz V, Palladino C, Navarro M, et al. Etravirine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected paediatric patients. *HIV Med* 2011;12:442-6.
- Burgard M, Blanche S, Jasseron C, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. 2012, 160:60-6.e1.
- Burri M, Wiltshire H, Kahlert 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
- Bwakura-Dangarembizi M, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Nahirya-Ntege P et al. A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa (ARROW) Trial Team. *N Engl J Med* 2014, 370:41-53
- Chadwick EG, Yogev R, Alvero CG, et al. Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011, 25:643-9
- 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.
- DiMeglio LA, Wang J, Siberry GK, et al. Bone mineral density in children and adolescents with perinatal HIV infection. *AIDS* 2013, 27:211-20.
- Ding H, Wilson CM, Modjarrad K, et al. Predictors of suboptimal virologic response to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected adolescents: analyses of the reaching for excellence in adolescent care and health (REACH) project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009, 163:1100-5.
- Fillekes Q, Natukunda E, Balungi J et al. Pediatric underdosing of efavirenz: a pharmacokinetic study in Uganda. *J AIDS*. 2011, 58:392-8.
- Fletcher CV. Antiretroviral drug-drug interaction considerations for HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2009, 28:429-30.
- Fraaij PL, Neubert J, Bergshoeff AS, et al. Safety and efficacy of a NRTI-sparing HAART regimen of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther* 2004; 9:297-9.
- 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:e711-8
- 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.
- Jacobson DL, Williams P, Tassiopoulos K et al. Clinical management and follow-up of hypercholesterolemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTG 219C study. *J AIDS* 2011, 57:413-20.
- 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.
- Lainka E, Oezbek S, Falck M, et al. Marked dyslipidemia in HIV-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2002;110:e56.
- Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 2012, 26:1685-90.
- Laughton B, Cornell M, Boivin M, Van Rie A. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. *AIDS* 2013, 27:1860-3. doi: 10.1093/aids/aat161
- Lipshultz SE, Williams PL, Wilkinson JD, Leister EC, et al. Cardiac status of children infected with HIV who are receiving long-term combination antiretroviral therapy: results from the Adolescent Master Protocol of the Multicenter Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2013, 167:520-7.

- 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.
- MacDonell K, Naar-King S, Huszti H, Belzer M, Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV AIDS Behav. 2013 Jan;17:86-93. doi: 10.1007/s10461-012-0364-1.
- McComsey G, Bhumbra 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. 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. Mikhail IJ, Purdy JB, Dimock DS et al. High rate of coronary artery abnormalities in adolescents and young adults infected with human immunodeficiency virus early in life. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30:710-2.
- 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.
- 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.
- 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.
- Neubert J, Niehues T, Baumann U, et al. Guideline for Antiretroviral Therapy of HIV-Infected Children and Adolescents. *Klin Pädiatr* 2012, 224:98-110.
- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002; 359:733-40.
- PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Inf Dis* 2011, 11:273-83.
- PENTA Steering Committee, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med* 2009,10:591-613.
- Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC et al. 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.
- Resino S, Galan I, Perez A, et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005, 21:398-406.
- Rocco CA, Mecikovsky D, Aulicino P et al. Hypercholesterolemia is associated with the apolipoprotein C-III (APOC3) genotype in children receiving HAART: an eight-year retrospective study. *PLoS One* 2012, 7:e39678. 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:e827-35
- Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, et al. French Perinatal Cohort Study Group. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011, 6;306:70-8. doi: 10.1001/jama.2011.915.
- Strehlau R, Coovadia A, Abrams EJ et al. Lipid profiles in young HIV-infected children initiating and changing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012, 60:369-76.
- 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.
- 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
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008, 359:2233-44.
- Violari A, Lindsey JC, Hughes MD et al.. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children 2012, 366:2380-9.
- 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.
- 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 6**

**Особые проблемы ВИЧ-медицины**

## 22. ВИЧ и HBV/HCV-коинфекция

JAN-CHRISTIAN WASMUTH UND JÜRGEN KURT ROCKSTROH

### ВИЧ и HCV-коинфекция

#### Эпидемиология и пути передачи

Сочетание ВИЧ- и HCV-инфекций встречается часто ввиду наличия идентичных путей передачи инфекции. В Германии носителями обоих вирусов являются около 10 000 человек (15 % всех ВИЧ-инфицированных пациентов), в США – около 240 000 человек (30 %). В Восточной Европе частота выше (Rockstroh 2005). Так в России ввиду большого количества потребителей инъекционных наркотиков около 70 % всех ВИЧ-инфицированных пациентов (940 000 человек) дополнительно являются носителями HCV-инфекции. Программа замены шприцев и мероприятия по реабилитации, применяемые в Западной Европе, значительно снизили частоту впервые выявленных случаев HCV-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков. Так в Барселоне распространенность HCV-инфекции среди пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией снизилась с 24 % в 2000-2002 гг. до 10 % в 2006-2008 гг. (Trevino 2009).

Поскольку инфицирующая способность HCV при контакте с зараженной кровью в 10 раз выше, чем у ВИЧ, потребители инъекционных наркотиков и лица, получающие препараты крови, подвергаются особому риску коинфекции. Вероятность заражения при уколе иглой, контактировавшей с HCV-инфицированной кровью, составляет чуть менее 2 %, в то время как вероятность заражения ВИЧ в данной ситуации составляет около 0,3 % (Kubitschke 2007). Вероятность передачи половым путем для HCV, напротив, значительно ниже, чем для HBV или ВИЧ (риск заражения < 1 %). Приблизительно у 4-8 % ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов имеется гепатит С. В последние годы острая HCV-инфекция у ВИЧ-положительных мужчин-гомосексуалистов все чаще наблюдается в крупных городах, таких как Лондон, Париж, Амстердам и Берлин, а также в США, Австралии и на Тайване. Существенными факторами риска передачи инфекции половым путем являются наличие сопутствующих инфекций (таких как сифилис или венерическая лимфогранулема), применение сексуальных практик, сопряженных с высоким риском повреждений слизистых оболочек (к примеру, фистинг, групповой секс), а также употребление кокаина или амфетамина. Перинатальная передача гепатита С у иммунокомпетентных лиц наблюдается редко (< 1 %), однако у ВИЧ-инфицированных пациенток, не получающих АРТ и имеющих прогрессирующий иммунодефицит, вероятность достигает 20 %. На фоне АРТ риск предположительно не повышается, при своевременном выполнении кесарева сечения он составляет менее 3 % (Pembrey 2005). Тем не менее, у пациенток с HCV-моноинфекцией применение кесарева сечения не приводит к снижению риска передачи вируса (Indolfi 2009).

#### Клиническое течение, взаимодействие ВИЧ и HCV

Клиническое течение HCV-коинфекции определяется наличием ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии. При прогрессирующей иммуносупрессии прогрессирование гепатита С ускоряется. Латентный период до первых проявлений печеночной недостаточности или развития карциномы печени у коинфицированных пациентов составляет около 10-20 лет; при HCV-моноинфекции он составляет около 30-40 лет (Benhamou 1999). На фоне эффективной АРТ повышается вероятность «пережить» печеночную недостаточность. Гепатит-ассоциированная смертность в настоящее время значительно повысилась, в некоторых центрах печеночная недостаточность стала наиболее частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов (Rosenthal 2007). Четкое влияние гепатита С на течение ВИЧ-

инфекции, наоборот, отсутствует, скорость ее прогрессирования на фоне АРТ не меняется (Rockstroh 2005).

АРТ улучшает иммунную функцию, предупреждая неблагоприятное течение гепатита С. Прежде всего, при хорошем иммунном восстановлении оттягивается момент развития печеночной недостаточности (Pineda 2007). В связи с этим HCV-коинфицированным пациентам рекомендуется раннее начало АРТ уже при уровне CD4 < 500 клеток/мкл. Тем не менее, наличие гепатита С может усиливать гепатотоксичность антиретровирусных препаратов: до 10 % пациентов данной категории вынуждены прекращать терапию из-за тяжелых проявлений гепатотоксичности. Особый риск характерен для DDI и D4T, назначения которых при коинфекции следует избегать. Также с осторожностью должны применяться невирапин и типранавир. После начала АРТ иногда наблюдается временный подъем уровня трансаминаз. Причина этого, вероятно, заключается в том, что улучшение иммунного статуса усиливает активность воспалительной реакции на вирус гепатита С. Тем не менее, результаты долгосрочных наблюдений свидетельствуют о благоприятном влиянии АРТ на течение гепатита С, причем данное преимущество в значительной мере превосходит потенциальные побочные эффекты (Rockstroh 2009).

## Диагностика

Диагностическая тактика выявления коинфекции и HCV-моноинфекции являются аналогичными (Таблица 1). Положительный результат анализа на антитела к HCV (АТ-HCV) подтверждает факт контакта с HCV, тем не менее, данный анализ не позволяет провести различия между излеченным и хроническим гепатитом С. Последнее можно сделать путем оценки уровня виремии HCV (РНК HCV). Следует обратить внимание на то, что иммунодефицит, развивающийся вследствие ВИЧ-инфекции, может привести к потере антител к HCV, даже с учетом того, что при использовании современных методов анализа этот феномен стал редкостью. Таким образом, при наличии клинического подозрения или прогрессирующего иммунодефицита может быть целесообразным выполнение анализа на содержание РНК HCV даже при отрицательном тесте на АТ-HCV. Это следует учитывать и при подозрении на острую ВИЧ-инфекцию, поскольку АТ-HCV могут быть выявлены только через 1-5 месяцев после заражения, а у ВИЧ-положительных пациентов наблюдается значительное замедление процесса сероконверсии. Так через 3 месяца после первичного выявления РНК HCV у 37 % всех пациентов антитела к HCV все еще отсутствуют (Thomson 2009).

У пациентов с ВИЧ/HCV-коинфекцией наблюдается значительное повышение виремии HCV, по сравнению с HCV-моноинфекцией (в среднем на 1 Log). Уровень виремии не имеет прогностического значения в отношении течения гепатита С, поэтому выполнение анализа на РНК HCV в рамках рутинного контроля течения заболевания не является обязательным. Тем не менее, есть пациенты, у которых на фоне усиливающегося иммунодефицита устанавливается неопределяемый уровень РНК HCV, а на фоне АРТ у них наблюдаются рецидивы HCV-инфекции, сопровождающиеся клиническими симптомами (Kim 2006). В связи с этим регулярное измерение вирусной нагрузки с момента начала АРТ может иметь смысл. В иных случаях мы считаем достаточным оценивать вирусную нагрузку один раз в год.

Виремия HCV не влияет на течение заболевания, однако в значительной мере определяет ответ на двухкомпонентную терапию HCV-инфекции (PEG-IFN + RBV): при снижении вирусной нагрузки менее 400 000–500 000 МЕ/мл вероятность успеха в лечении значительно выше, чем при вирусной нагрузке более 400 000 МЕ/мл (вирусная нагрузка 400 000 МЕ/мл соответствует приблизительно 1 млн копий/мл, при этом множитель, применяемый для перевода МЕ/мл в копии/мл может варьировать от 1 до 5, в зависимости от используемого метода анализа). В век применения терапии на основе ПППД и частоты ответа на отдельные



ПППД-содержащие комбинации более 90 % специфические исходные характеристики HCV (генотип HCV) играют все меньше роли.

Решающее влияние на успех терапии оказывает генотип HCV, поэтому его необходимо определять до начала лечения. На настоящий момент известно 6 генотипов с многочисленными подтипами, распространенность которых характеризуется региональными различиями. В Европе доминируют генотипы 1 и 3, в Африке – 4 и 5, в Азии – 6 генотип. Генотипы 2 и 3 характеризуется наиболее высокой частотой ответа на интерферонотерапию. Возможно одновременное носительство вируса нескольких различных генотипов, однако это наблюдается редко.

Помимо вирусного генотипа, выявлен еще один дополнительный показатель, ассоциированный с ответом на интерферонотерапию: Т/С-диморфизм человеческого гена IL28B, расположенного вблизи локуса, кодирующего синтез человеческого интерферона-лямбда-3. Наличие генотипа IL28B-CC удваивает ответ на лечение, по сравнению с ТТ-вариантом (Nattermann 2011). Спонтанное излечение острой HCV-инфекции также чаще наблюдается у носителей генотипа CC (см. ниже). Наряду с этим, важно провести оценку степени выраженности фиброза, чтобы оценить показания к экстренному началу лечения в зависимости от степени поражения печени. Из неинвазивных диагностических методов наибольшее значение имеет система Фиброскан. Существует также метод трансэластографии, который позволяет оценить плотность печени, непосредственно коррелирующую со степенью выраженности фиброза печени. Биопсия печени с целью оценки степени выраженности фиброза необязательна для принятия решения о необходимости лечения, однако в неоднозначных ситуациях данный метод исследования позволяет получить ценную дифференциально-диагностическую информацию (к примеру, диагностировать аутоиммунный гепатит). Альтернативой методам Фиброскан и биопсии печени может послужить оценка индексов, рассчитываемых на основании значений сывороточных маркеров, которые коррелируют со степенью выраженности фиброза. Сюда относятся индекс APRI, FIB-4 и комплексные индексы, такие как Fibrometer, Hepascore и т. д. Чаще всего заключение о стадии фиброза печени основано на классификации METAVIR, которая включает в себя оценку степени выраженности фиброза по 5-балльной шкале (0 = отсутствие фиброза, 1 = портальный фиброз без септ, 2 = небольшое количество септ, 3 = многочисленные септы без цирроза, 4 = цирроз). Поскольку у ВИЧ/HCV-инфицированных пациентов скорость прогрессирования заболевания может быть значительно выше, чем у HCV-моноинфицированных, целесообразно ежегодное повторение данной процедуры. В одном из американских исследований у 25 % всех пациентов было зарегистрировано ухудшение состояния печени на 2 или более степени фиброза (индекс по шкале Ishak, стадии 0 - 6) в течение трех лет (Sulkowski 2007). При наличии клинического подозрения могут потребоваться соответствующие исследования, позволяющие подтвердить или исключить внепеченочные проявления (васкулит, гломерулонефрит, системная криоглобулинемия). К ним относятся: биопсия кожи, анализ мочи, при необходимости – биопсия почек, оценка содержания криоглобулинов в сыворотке крови.

Вопрос о необходимости выполнения серологического обследования с целью исключения аутоиммунных заболеваний является спорным. До 60 % всех пациентов с гепатитом С имеют такие антитела, как АНА, РФ, антикардиолипиновые антитела, антитела к гладкомышечным клеткам (SMA) и к LKM1, эти аутоиммунные проявления относятся к сопутствующим состояниям и не имеют клинического значения. Если на фоне интерферонотерапии подобные антитела выявляются повторно, или нарастает их титр, как правило, нет причины прекращать терапию. Тем не менее, до начала интерферонотерапии необходимо выполнить анализ на АНА, SMA, АНЦА и антитела к LKM1 с целью выявления потенциальной аутоиммунной этиологии гепатита. Пациенты с положительным результатом данных анализов должны подвергаться крайне тщательному наблюдению, поскольку ухудшение функции печени на фоне интерферонотерапии может привести к прогрессированию проявлений аутоиммунного гепатита (при его наличии). В этих случаях

интерферонотерапию следует прекратить. Решение о возможной иммуносупрессивной терапии должно приниматься только в отдельных случаях.

До начала интерферонотерапии необходимо всегда оценивать уровень ТТГ. При эутиреозе достаточно выполнять контрольные анализы на ТТГ с 12-недельными интервалами. При гипотиреозе рекомендуется заместительная терапия L-тироксином, при гипертиреозе – тиреостатическая терапия до начала интерферонотерапии. При адекватной тактике лечения интерферонотерапия в большинстве случаев не вызывает проблем, однако при этом необходим тщательный контроль уровня ТТГ (каждые 4 недели). Приблизительно у 5 % пациентов на фоне интерферонотерапии развиваются нарушения функции щитовидной железы, чаще всего они возникают в течение первых трех месяцев. При гипотиреозе интерферонотерапию, как правило, можно продолжать на фоне заместительной терапии L-тироксином, однако при развитии первых клинических проявлений гипертиреоза большинство экспертов рекомендуют прекращать терапию, несмотря на то, что в отдельных случаях возможно ее продолжение. После прекращения интерферонотерапии нарушения функции щитовидной железы чаще всего подвергаются обратному развитию, тем не менее, они могут персистировать. До 12 % HCV-инфицированных пациентов имеют антитиреоидные антитела (анти-ТПО, АТ к тиреоглобулину и к ТТГ-рецепторам) еще до начала интерферонотерапии. При коинфекции ВИЧ/HCV распространенность антител данного типа значительно выше и достигает 30 % (Woitas 2005). Эти пациенты имеют крайне высокий риск нарушения функции щитовидной железы на фоне интерферонотерапии. По возможности до начала терапии у всех пациентов (особенно при отклонениях уровня ТТГ от нормы) необходимо оценивать уровень антитиреоидных антител, чтобы знать исходное значение этих показателей и иметь возможность проведения мониторинга.

Таблица 1: Резюме данных относительно диагностики гепатита С при ВИЧ-коинфекции

#### **Выставление диагноза**

АТ к HCV (становятся положительными через 1-5 месяцев, при ВИЧ-инфекции возможна замедленная сероконверсия, при прогрессирующем иммунодефиците – потеря антител)  
Уровень РНК HCV (он определяет, прежде всего, ответ на лечение)

#### **Оценка состояния печени**

Оценка степени выраженности фиброза (к примеру, Фиброскан, биопсия печени)  
Показатели синтеза белков в печени (к примеру, уровень факторов свертывания крови, общий белок, альбумин, холинэстераза)  
Раз в полгода УЗИ, оценка уровня АФП у пациентов с циррозом печени  
При установлении диагноза «цирроз печени» - ФГДС (в последующем каждые 1-2 года)

#### **До начала лечения**

Оценка генотипа HCV и уровня РНК HCV  
Оценка генотипа IL28B  
Аутоантитела (АНА и антитела к LKM1)  
ТТГ, при необходимости – аутоантитела к тканям щитовидной железы

#### **Во время лечения**

ОАК и оценка уровня трансаминаз каждые 2-4 недели  
РНК HCV через 4, 12, 24, 48, (72) недель лечения и через 24 недели после окончания лечения\*  
Оценка иммунного статуса каждые 12 недель  
ТТГ каждые 12 недель

\* в будущем, возможно, будет достаточно выполнения анализа через 12 недель после окончания лечения (= СВО 12). Применение данной тактики при коинфекции ВИЧ/HCV не является окончательным.

При отсутствии этиотропного лечения гепатита С каждые 6-12 месяцев необходимо выполнять анализы на  $\alpha$ -фетопротеин (АФП) и УЗИ печени, чтобы своевременно диагностировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Это актуально, прежде всего, для пациентов с фиброзом стадии F3/F4. Тем не менее, поскольку у пациентов с ВИЧ-

коинфекцией прогрессирование заболевания может в значительной мере ускоряться, у 10-30 % пациентов возможно развитие ГЦК даже без цирроза печени, поэтому следует рассмотреть возможность регулярных контрольных обследований всех пациентов. Некоторые эксперты также рекомендуют сокращать интервалы между ними, однако, согласно нашему опыту, это малореализуемо на практике.

## Лечение острого гепатита С

В последние десять лет наблюдается увеличение количества случаев острого гепатита С среди MSM. Часто причиной заражения являются половые контакты крайне высокой степени риска (незащищенный анальный секс, особенно использование сексуальных игрушек, фистинг). Ввиду длительного латентного течения инфекции, во время которого формируются антитела, диагноз часто ставится ретроспективно на основании анамнеза, повышенного уровня трансаминаз (в 5 и более раз от верхней границы нормы) и данных анализа на РНК HCV. Поскольку до двух третей случаев инфекции протекает бессимптомно, многие из них остаются недиагностированными.

До 40 % случаев HCV-моноинфекции приводят к спонтанному излечению, при сопутствующей ВИЧ-инфекции это наблюдается только в 20 % случаев. В последние годы были идентифицированы факторы, способствующие излечению. К ним относятся, в том числе, генотип 1L28B-CC, женский пол, половой путь заражения (по сравнению с потреблением инъекционных наркотиков), а также симптомное течение заболевания. Тем не менее, какого-либо практического применения эти данные пока не нашли.

В связи с тем, что острый гепатит С отвечает на лечение лучше, чем хронический (около 70 %, при генотипе 2/3 – около 80 %), в большинстве случаев рекомендуется начало лечения в максимально короткие сроки (Vogel 2005). Согласно современному консенсусу, предлагать терапию необходимо, прежде всего, тем пациентам, у которых спонтанное излечение является маловероятным (NEAT 2010):

- Пациенты, у которых в течение 4 недель после первого анализа уровень РНК HCV снизился менее чем на 2 Log. При наличии снижения вирусной нагрузки более чем на 2 Log к 4 неделе рекомендуется выжидательная тактика.
- Пациенты, у которых на 12 неделе повторно выявляется определяемая вирусная нагрузка РНК HCV – при этом крайне вероятно хронизация заболевания. Точкой отсчета 12-недельного интервала следует считать дату инфицирования, если она известна.

HCV-инфекция, независимо от генотипа, лечится PEG-интерферонами и рибавирином, доза которого корректируется в зависимости от массы тела. Схемы дозирования препаратов такие же, как при хроническом гепатите С. Согласно современному консенсусу, длительность лечения должна зависеть от вирусологического ответа (NEAT 2010):

- Если анализ на РНК HCV отрицательный через 4 недели, достаточно проводить лечение в течение 24 недель.
- Если отрицательный результат не получен, необходимо лечение в течение 48 недель.
- Если после 12 недель снижение вирусной нагрузки более чем на 2 Log не достигнуто, лечение может быть прекращено.

В настоящее время значение HCV-специфических противовирусных препаратов прямого действия (ПППД; см. ниже) при остром гепатите С остается неустановленным. В одном из пилотных исследований на 20 пациентах при сокращении периода лечения до 12 недель частота СВО24 составила 79 % (Fierer 2013). При этом полное отсутствие ответа на лечение было зарегистрировано у двух пациентов (10 %!), также был зафиксирован один случай вирусологического рецидива. При наличии частичного ответа на стандартную терапию (интерферон + рибавирин) в отдельных случаях может иметь потенциальный смысл интенсификация терапии путем добавления ПППД, тем не менее, при этом существует опасность функциональной монотерапии. Поскольку последовательность развития потенциальной резистентности к будущим препаратам не поддается оценке, как и наличие

значительных преимуществ в отношении ответа на лечение, пациенты ни в коем случае не должны получать ПППД вне рамок официально установленных инструкций и рекомендаций. Существуют проспективные протоколы исследований, которые предусматривают назначение ПППД при наличии потенциальной возможности (контактная информация: Prof. Dr. J. Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel: 0228/287-16558).

## Лечение хронического гепатита С

Важнейшим аргументом для лечения HCV-инфекции является ее неблагоприятное течение при ВИЧ-коинфекции. В связи с увеличением ожидаемой продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, увеличивается смертность от заболеваний печени, и повышается риск развития проявлений гепатотоксичности на фоне АРТ. Кроме того, успешное лечение приводит к существенному увеличению продолжительности жизни, даже у пациентов с уже имеющимся циррозом печени (Berenguer 2009, Mira 2013). Целью лечения является получение стойко отрицательных результатов анализа на РНК HCV, а также излечение инфекции.

Так называемый «стойкий вирусологический ответ» (СВО) определяется как стойкий отрицательный результат анализа на РНК HCV через 12 недель (СВО12) или 24 недели (СВО24) после окончания лечения. Лечение гепатита С во многих случаях корректируется в зависимости от первичного ответа на терапию («Терапия в зависимости от ответа»). Используемые понятия обобщены в Таблице 2 и визуализированы на Рис. 1.

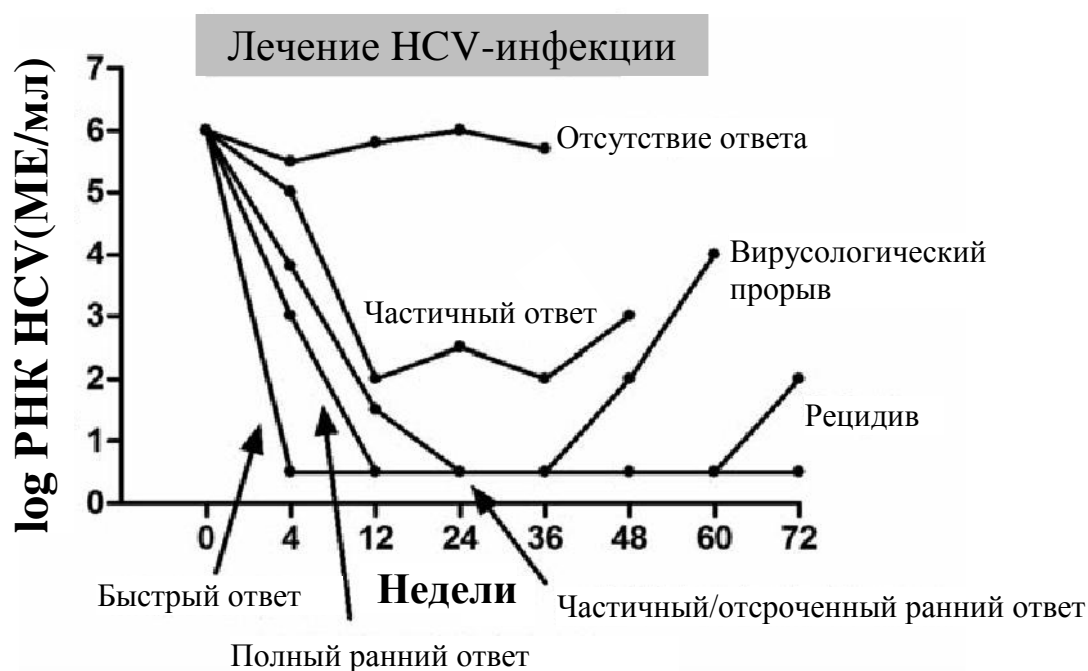


Рисунок 1. Различные варианты течения заболевания на фоне терапии

Таблица 2: Определения и сокращения, используемые в терапии гепатита С

Краткое название	Расшифровка	Определение
БВО	Быстрый вирусологический ответ	Отрицательный анализ на РНК HCV через 4 недели от начала лечения
РВО	Ранний вирусологический ответ	Ответ на лечение к 12 неделе (частичный РВО = снижение $>2 \log$ ; полный РВО = отрицательный результат)
ОВО	Отсроченный	Снижение $>2 \log$ к 12 неделе (= частичный РВО),

Таблица 2: Определения и сокращения, используемые в терапии гепатита С (продолжение)

Краткое название	Расшифровка	Определение
ETR	вирусологический ответ Ответ на терапию к концу лечения	При сохранении определяемой вирусной нагрузки Ответ на терапию к концу лечения
СВО	Стойкий вирусологический ответ	Сохранение ответа на лечение чаще всего в течение 24 недель после его окончания (СВО 24, также применяется СВО12)
ЧО	Частичный ответ	Частичный ответ: снижение вирусной нагрузки (как правило, >2 log), при отсутствии отрицательного результата анализа на фоне терапии
Пр	Прорыв	Первичный ответ на лечение, затем – вирусологический прорыв на фоне терапии
ОР	Ответ с рецидивом	Наличие ответа к моменту запланированного окончания терапии, но при повторно определяемом уровне РНК HCV
ОО	Отсутствие ответа	Отсутствие значительных изменений вирусной нагрузки на фоне терапии (<2 log)
НПКО	Ниже порога количественного определения	РНК HCV ниже порога количественного определения при положительной качественной реакции
TND	Цель не обнаружена	Неопределяемый уровень РНК HCV (отрицательная качественная реакция)
RGT	Терапия в зависимости от ответа	Длительность лечения корректируется в зависимости от начального ответа на лечение

Отсутствие ответа на лечение обозначается как ОО. Вероятность выявления определяемой вирусной нагрузки после однократного отрицательного результата анализа на РНК HCV («рецидив») является максимальной в первые месяцы после окончания лечения, после чего постепенно снижается. Получение отрицательного результата анализа на РНК HCV к моменту окончания лечения определяется как «ответ на терапию к концу лечения», нормализация уровня трансаминаз – как «биохимический ответ на терапию», тем не менее, эти понятия не имеют корреляции с клиническим течением заболевания. В последующем в качестве ответа на лечение будет рассматриваться только СВО, поскольку только он однозначно ассоциирован с обратным развитием фиброза печени и внепеченочных проявлений, а также с предупреждением дальнейшей передачи инфекции.

## Показания

В 2014/15 году должны быть определены новые показания к лечению гепатита С. Регистрация европейской организацией ЕМЕА первого HCV-специфического ПППД, относящегося к классу ингибиторов полимеразы, под названием софосбувир (нуклеотидный аналог) состоялась 17 января 2014 года. Еще до этого, осенью 2011 года, были зарегистрированы два других препарата, ингибирующих протеазу HCV: боцепревир и телапревир. Рекомендации по применению данных препаратов и других ПППД, ожидающих регистрации в ближайшее время (в 2014 году ожидается регистрация симепревира, фалдапревира и даклатасвира), существуют в различных вариантах и продолжают меняться. Тем не менее, до сегодняшнего дня имеется лишь небольшое количество предварительных данных по лечению ВИЧ-инфицированных пациентов. В связи с этим выдача окончательных рекомендаций по значению новых ПППД может применяться лишь в ограниченных масштабах.

Можно считать, что не позднее 2015 года появится множество комбинаций на основе ПППД, не содержащих интерферонов. Сюда относятся комбинации софосбувир/даклатасвир, софосбувир/ледипасвир, даклатасвир/симепревир или АВТ-33/АВТ-450/ритонавир в сочетании с АВТ-267). Таким образом, сегодня для каждого пациента первичным является

вопрос о том, существуют ли у него экстренные показания к началу лечения, или можно подождать несколько месяцев до появления схемы терапии, не содержащей IFN.

Поскольку целью лечения является излечение заболевания, необходима тщательная оценка показаний к терапии у каждого пациента. Показания к лечению в настоящее время определяются, в основном, с учетом генотипа HCV-инфекции и степени выраженности фиброза. Все остальные прогностические маркеры вскоре утратят свое значение для категорий пациентов, имеющих высокую общую частоту ответа на лечение.

Согласно предшествующим данным, высокая вероятность ответа на лечение характерна для следующих категорий пациентов:

- Генотип 2
- Генотип 1 и IL28B CC
- Генотип 1 при наличии ответа на терапию интерферон + рибавирин с последующим рецидивом (возможно применение трехкомпонентной терапии или комбинации ПППД + рибавирин)

Вторым условием является степень выраженности фиброза печени:

- У пациентов без клинически значимого фиброза (F0 и F1) экстренные показания к терапии отсутствуют. Оправдана выжидательная тактика, особенно при наличии препятствий к терапии (к примеру, таких как сопутствующие психические заболевания, лекарственные взаимодействия и т. д.).

Именно в этой группе пациентов ввиду хорошей переносимости и сокращения сроков лечения скоро станет актуальным вопрос о том, когда должна быть начата терапия, и почему в данном случае терапия НЕ проводится. В настоящее время против немедленного начала лечения свидетельствует высокая стоимость ПППД и то обстоятельство, что в настоящее время интерферонотерапия остается существенной частью комбинированного лечения HCV-инфекции (это верно для GT2 и в небольшой степени для GT3).

- Для пациентов с прогрессирующим фиброзом печени (F2-F3) предпочтение отдается проведению терапии (при отсутствии противопоказаний).
- Также по возможности должны получать лечение пациенты с циррозом печени (F4). Тем не менее, частота ответа на лечение у данных пациентов, как правило, значительно ниже, и на фоне терапии существует опасность декомпенсации патологии печени, в связи с чем в отдельных случаях требуется тщательная оценка рисков и пользы (альтернатива: оценка возможности трансплантации печени; см. главу *Трансплантация органов при ВИЧ-инфекции*). С марта 2014 года существует программа незарегистрированного экспериментального использования даклатавира у пациентов с циррозом печени, которая делает потенциально возможным применение терапии, не содержащей IFN и включающей в себя софосбувир + даклатавир ± рибавирин. На фоне применения скоро станут общедоступными комбинации ПППД, не содержащих IFN, наблюдается значительное снижение количества случаев декомпенсации, причем данные схемы терапии характеризуются более высокой переносимостью, особенно у пациентов с циррозом печени.

### **Гепатит С и АРТ**

Если гепатит С диагностирован на тот момент, когда АРТ еще не проводится, необходимо сначала оценить целесообразность начала АРТ. Ввиду ускорения процесса прогрессирования гепатита С при нелеченой ВИЧ-инфекции всем пациентам с уровнем CD4 < 500 клеток/мкл рекомендуется АРТ. Но следует думать о том, что успех терапии HCV-инфекции выше в том случае, если относительная доля Т-хелперов составляет >25 %. Таким образом, лечение гепатита С можно начинать даже если уровень Т-хелперов выше 500 клеток/мкл. Предпочтение отдается началу терапии HCV-инфекции до начала АРТ, поскольку это может способствовать уменьшению выраженности потенциальных проявлений гепатотоксичности и взаимодействий с АРТ, а также повышению приверженности лечению. Если в данном конкретном случае терапия HCV-инфекции не предусмотрена, некоторые эксперты

рекомендуют с целью замедления процесса прогрессирования заболевания начинать АРТ при уровне Т-хелперов >500 клеток/мкл.

Если на момент установления диагноза гепатита С пациент уже получает АРТ, необходимо оценить необходимость модификации ее схемы, которая должна быть осуществлена за несколько недель до начала терапии гепатита С. В связи с появлением новых ПППД также необходимо оценить потенциал многочисленных лекарственных взаимодействий. Обзор основных ограничений по АРТ представлен в Таблице 3.

Таблица 3: Особенности и лекарственные взаимодействия основных АРП и препаратов для лечения HCV-инфекции

Препарат	Примечание
<b>Для лечения ВИЧ-инфекции</b>	
DDI	Следует избегать из-за риска панкреатитов, митохондриальной токсичности, противопоказан при циррозе печени из-за риска развития декомпенсации печеночной недостаточности
AZT	Следует избегать из-за риска развития анемии и лейкопении
D4T	Следует избегать из-за риска развития проявлений токсичности и липоатрофии
Абакавир	Отсутствие ограничений при коррекции дозировки RBV в зависимости от массы тела (при низкой дозе RBV вероятность ответа на лечение в комбинации с абакавиром снижается)
<b>Для лечения HCV-инфекции</b>	
<i>Ингибиторы протеазы</i>	
Телапревир	По возможности в комбинации со следующими препаратами: НИОТ, ралтегравир, долутегравир, элвитегравир/с, атазанавир/г, рилпивирин, этравирин, эфавиренз, маравирук (150 мг 2х/сутки) При приеме эфавиренза: повышение дозировки теллапревира до 1125 мг каждые 8 часов
Боцепревир	По возможности в комбинации со следующими препаратами: НИОТ, ралтегравир, этравирин, рилпивирин, маравирук (150 мг 2х/сутки) Не применять в комбинации с ритонавир-усиленными ИП (кроме атазанавира/г, если уровень РНК ВИЧ<40, а резистентность отсутствует)
<i>Ингибитор полимеразы</i>	
Софосбувир	Коррекция дозы в комбинации с часто применяемыми АРП не требуется; не применять в комбинации с типранавиром/г

С учетом многочисленности потенциальных лекарственных взаимодействий необходимо тщательно оценивать возможность применения соответствующих комбинаций. Существует большое количество специальных модулей для оценки взаимодействия (к примеру, на сайте [www.hep-druginteractions.com](http://www.hep-druginteractions.com)).

## Лечение HCV-инфекции 1 генотипа – будущее приближается

С момента регистрации первых HCV-специфических препаратов прямого действия (ПППД) – боцепревира и теллапревира – осенью 2011 года возможности лечения пациентов, являющихся носителями HCV 1 генотипа, в значительной мере улучшились. Если в прежние времена максимальная частота ответа составляла около 40 %, то применение трехкомпонентной комбинации, содержащей интерферон, рибавирин и ПППД, позволило добиться повышения частоты излечения инфекции приблизительно на 30 %. На фоне приема софосбувира частота ответа на лечение может быть еще выше: в одном из небольших

пилотных исследований по применению трехкомпонентной комбинации, состоящей из интерферона, рибавирина и софосбувира, уже после 12 недель частота ответа на лечение достигла 89 % (Rodriguez-Torres 2013). Тем не менее, в данном пилотном исследовании приняли участие лишь 19 пациентов, что отражается в скудном количестве полученных данных. В настоящее время считается, что у наивных пациентов с HCV-инфекцией 1 генотипа стандартом лечения должна стать трехкомпонентная терапия, включающая в себя пег-интерферон, рибавирин и ПППД.

Ниже обобщена имеющаяся информация о теллапревире и боцепревире:

- Оба препарата действуют только на HCV 1 генотипа, тем не менее, они обладают крайне высокой активностью и повышают частоту ответа на лечение как у наивных (до 80 %), так и у ранее получавших лечение пациентов (до 50 %). На фоне приема теллапревира частота достижения СВО24 составляет 74 %, в то время как для группы IFN+RBV она составляет 45% (Sulkowski 2013). Лечение включает в себя 12 недель трехкомпонентной терапии с последующим применением схемы IFN+RBV в течение 36 недель.
- Ввиду высокой скорости репликации HCV монотерапия приводит к селекции мутаций резистентности уже через несколько дней (и даже часов!). В связи с этим оба препарата должны комбинироваться с интерфероном и рибавирином.
- Схема лечения у HCV-моноинфицированных пациентов может характеризоваться резко выраженными индивидуальными различиями (к примеру, «вводная фаза» характерна для боцепревира, но не для теллапревира; продолжительность лечения может быть различной, в зависимости от выраженности раннего ответа на лечение, см. Рис. 2).
- Рекомендуемая продолжительность лечения зависит от выраженности раннего ответа на лечение и составляет от 24 до 48 недель. Пациенты с вирусной нагрузкой HCV ниже порога количественного определения к 4 неделе должны получать лечение только в течение 24 недель.
- Оба препарата характеризуются выраженными побочными эффектами (к примеру, кожная сыпь, анальный зуд или боли на фоне приема теллапревира; анемия на фоне приема обоих препаратов; нарушение вкусовых ощущений на фоне приема боцепревира), которые дополняют побочные эффекты интерферона/рибавирина.
- Теллапревир: может быть добавлен к стандартной комбинированной терапии на 12 недель (750 мг каждые 8 часов; т.е. 3 x 2 таб.). При низкой вирусной нагрузке (РНК HCV <1000 МЕ/мл на 4 и 12 неделе; <20 МЕ/мл на 24 неделе) последующую терапию интерферон + рибавирин продолжают до 48 недель. При вирусной нагрузке <20 МЕ/мл на 4 неделе продолжительность терапии сокращается до 24 недель. Теллапревир можно комбинировать с ралтегравиром, долутегравиром, элвитегравиром/с, рилпиврином, этравирином, атазанавиром/г и НИОТ. При приеме в комбинации с эфавирензом доза теллапревира должна быть повышена до 1125 мг каждые 8 часов. Применение других ИП, активных в отношении ВИЧ, не может быть рекомендовано в связи с лекарственными взаимодействиями.
- Боцепревир: Сначала проводится так называемая «вводная фаза», предусматривающая прием комбинации интерферон + рибавирин в течение 4 недель. Если через 4 недели лечения достигается снижение РНК HCV > 2 log, добавляется боцепревир (3 x 800 мг/сутки; т.е. 3 x 4 капс.). Последующая продолжительность лечения зависит от наблюдаемого ответа на него, причем в настоящее время однозначные рекомендации отсутствуют, поскольку необходимые для их формулирования клинические исследования еще проводятся. Боцепревир может комбинироваться с НИОТ, ралтегравиром, долутегравиром, рилпиврином и этравирином. Его нельзя комбинировать с ритонавир-усиленными ИП, поскольку ИП могут снижать его плазменную концентрацию. Исключением является усиленный атазанавир, применение которого допустимо при вирусной нагрузке РНК ВИЧ <40 копий/мл и отсутствии вирусной резистентности.





Рисунок 2: Рекомендованные в настоящее время алгоритмы назначения телапревира и боцепревира (только 1 генотип HCV). Сокращение сроков терапии до 24 недель возможно в том случае, если через 4 недели будет получен отрицательный результат анализа на РНК HCV.

Рисунок 2 отражает современную тактику назначения боцепревира и телапревира. Основной проблемой обоих препаратов является профиль токсичности (частота прекращения терапии в «реальных условиях» превышает 20 %) и большое количество принимаемых таблеток. В связи с этим разрабатывается ряд новых препаратов для лечения HCV-инфекции, некоторые из них вскоре будут зарегистрированы. Они характеризуются преимущественно улучшенной схемой приема (один раз в сутки вместо трех раз в сутки), улучшенным профилем побочных эффектов (менее выражены кожная сыпь и анемия) и сравнимой или улучшенной активностью (менее быстрое развитие резистентности).

**Софосбувир** был зарегистрирован в январе 2014 года (торговое название – Совальди). Речь идет о первом ингибиторе полимеразы, проявляющем активность против всех генотипов вируса. Препарат принимается один раз в сутки (по 1 таблетке по 400 мг). В предшествующих исследованиях наблюдалась хорошая переносимость лечения. Профиль побочного действия определяется, в первую очередь, препаратами, используемыми в комбинации с софосбувиром (интерферон и рибавирин). Характерна крайне низкая частота отмены препарата (9 % на фоне трехкомпонентной терапии; в исследованиях по терапии, не содержащей интерферонов, еще меньше, см. ниже). Поскольку в пилотном исследовании по применению трехкомпонентной комбинации, состоящей из интерферона, рибавирина и софосбувира, частота ответа на лечение, равная 89 %, была достигнута лишь в течение 12 недель, эта комбинация можно считать альтернативой предшествующему стандарту использования ингибиторов протеазы. В отличие от предшествующей терапии ингибиторами протеазы, однозначные критерии «Терапии в зависимости от ответа на лечение» отсутствуют (см. Рис. 3). Основной проблемой является стоимость лечения. Общая стоимость трехкомпонентной терапии продолжительностью более 12 недель может составлять около 68 000 евро (софосбувир – около 61 500 евро, пег-интерферон – около 3300 евро, рибавирин – около 3000 евро).

При непереносимости интерферонов следует рассмотреть возможность их исключения из схемы терапии (см. ниже). Уже сегодня возможно применение комбинации софосбувир + рибавирин более 24 недель, частота ответа на лечение при этом несколько ниже, чем при применении интерферон-содержащей комбинации (см. ниже).

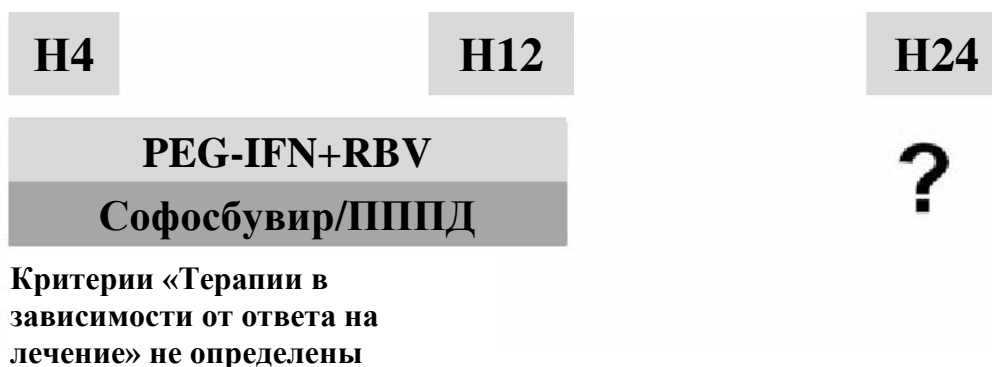


Рис. 3: Трехкомпонентная терапия, включающая софосбувир или альтернативные ПППД (еще не доступны) или симепревир.

В 2014 году было принято решение о регистрации ПППД, которые могут применяться в составе трехкомпонентной терапии:

**Симепревир** – ингибитор протеазы, который уже зарегистрирован в США под торговым названием Олизио®, в июне 2014 года планируется регистрация в Европе. В клинических исследованиях были получены хорошие результаты. Препарат должен приниматься один раз в сутки. На фоне трехкомпонентной терапии частота СВО12 у наивных коинфицированных пациентов составила 77 % (n=8!), у пациентов с рецидивом – 80 %. Тем не менее, у лиц, ранее не отвечавших на лечение, результаты не были такими хорошими (Dieterich 2013a).

**Даклатасвир** также находится в процессе регистрации, в отдельных случаях он может применяться в рамках экспериментальной программы использования препарата по незарегистрированным показаниям. Данный препарат ингибирует репликационный комплекс NS5A. Используемая дозировка составляет 1 таб. по 60 мг 1 раз в сутки, тем не менее, доза должна быть скорректирована, в зависимости от сопутствующей АРТ.

### **Возможна ли терапия, не содержащая интерферонов?**

Многие врачи и пациенты боятся интерферонотерапии в рамках лечения гепатита С из-за побочных эффектов, иногда резко выраженных. В связи с этим проводятся многочисленные исследования по новым ПППД, в которых отдельные группы не получают интерфероны. Было установлено, что комбинация рибавирина и ПППД в целом уступает интерферон-содержащей трехкомпонентной терапии. К примеру, при применении комбинации софосбувира и рибавирина в течение 24 недель в исследовании Photon-1 достигнутая частота СВО12 составила 76% (89% в рамках трехкомпонентной интерферон-содержащей терапии). В связи с этим в отдельных случаях необходимо рассмотреть вопрос о том, действительно ли оправдано применение двухкомпонентной комбинации ПППД и рибавирина. Тем не менее, возможность применения комбинации двух ПППД с рибавирином или без него остается крайне интересной. К примеру, продолжается разработка комбинации софосбувира и даклатасвира (2 таблетки 1 раз/сутки!). У наивных пациентов с HCV-моноинфекцией применение этой комбинации в течение 12 недель сопровождалось достижением ответа на лечение в 98% случаев (Sulkowski 2014). При этом генотип IL28B или прием рибавирина практически не играли роли. Переносимость была высокой. Наиболее частые побочные эффекты носили неспецифический характер, к ним относились утомляемость, головная боль и тошнота. В последние годы в исследованиях по ПППД у HCV-коинфицированных пациентов была достигнута частота ответа на лечение, сравнимая с наблюдаемой у HCV-

моноинфицированных пациентов. Следует считать, что комбинация из двух ПППД может стать в высшей степени интересной альтернативой для трехкомпонентной интерферон-содержащей терапии после появления новых ПППД.

### **Лечение пациентов, ранее получавших терапию**

Для пациентов, ранее получавших «недостаточную» с современной точки зрения терапию (к примеру, рибавирин в недостаточной дозировке; стандартную интерферонотерапию вместо пег-интерферона, монотерапию интерфероном), характерна высокая частота успеха трехкомпонентной терапии.

Пациенты с 1 вирусным генотипом, у которых ранее наблюдался ответ на лечение (интерферон + рибавирин) с последующим рецидивом, также целесообразно применение трехкомпонентной терапии.

Тяжелее обстоит ситуация с пациентами, ранее не отвечавшими на лечение. Единый набор данных по этой теме отсутствует. У пациентов, принимавших участие во французском исследовании, независимо от стадии фиброза (пациенты с циррозом печени и отсутствием ответа на лечение были исключены), на 16 неделе лечения неопределяемый уровень РНК HCV был достигнут в 88 % случаев терапии телапревиром и 63 % случаев терапии боцепревиром. В настоящее время представляется более целесообразной выжидательная тактика.

В частности, для пациентов с отсутствием ответа на предшествующее лечение выше вероятность относительного улучшения на фоне применения комбинации 2 ПППД +/- рибавирин. К примеру, на фоне применения комбинации софосбувир + даклатасвир в течение 24 недель частота СВО12 составила 98 % (!), причем это были пациенты, не ответившие на предшествующую трехкомпонентную терапию на основе телапревира или боцепревира. Это подтверждает тот факт, что пациенты, не ответившие на предшествующее лечение, при отсутствии экстренных показаний к началу терапии (т.е. фиброз F3/4 или быстрое прогрессирование) должны ждать появления новых ПППД. Пациенты, ранее получавшие лечение и имеющие экстренные показания к терапии, должны по возможности принимать участие в соответствующих клинических исследованиях (наблюдение в исследовательском центре), чтобы получать незарегистрированные препараты.

### **Пациенты с циррозом печени**

Возможности лечения данного заболевания неизменно являются проблематичными. Часто этих пациентов исключают из клинических исследований. Даже у пациентов с моноинфекцией частота ответа на ПППД через 12 недель после окончания лечения составляет около 40 %, при этом наблюдается крайне высокая частота случаев прекращения терапии и побочных эффектов (Fontaine 2013), и существует значимый риск декомпенсации цирроза печени, поэтому оценка показаний к терапии должна проводиться крайне критично. Особенно высокий риск характерен для пациентов с сывороточным уровнем альбумина <35 мг/дл и количеством тромбоцитов <90 000 клеток/мкл. В частности, у пациентов с декомпенсированным циррозом печени существует риск ускорения процесса прогрессирования заболевания, поэтому, как правило, ко всем методам лечения существуют противопоказания. В этом случае необходимо рассмотреть возможность трансплантации печени (см. главу *Трансплантация органов при ВИЧ-инфекции*).

### **Небольшой взгляд в будущее**

Сегодня лечение гепатита С подвергается быстрым изменениям, как и лечение ВИЧ-инфекции 15 лет назад. Многочисленные новые препараты изменяют лицо терапии. В ближайшем будущем будут актуальны следующие вопросы:

- Будет ли терапия HCV-инфекции в значительной мере индивидуализирована или характеризоваться стандартным подходом для всех пациентов?

- Насколько приемлемой будет терапия, содержащая интерферон? Также ставится под сомнение вопрос о том, должна ли продолжительность терапии, содержащей интерферон, составлять не менее 12 недель.
- Какое значение будут иметь такие маркеры, как генотип HCV и IL28b?
- Какое влияние на принятие решения о терапии будет оказывать стоимость лечения? В настоящее время она огромна. Стоимость трехкомпонентной терапии, включающей теллапревир, составляет около 60 000 евро (из них 37 000 евро – это только стоимость теллапревира), включающей боцепревир – около 67 000 евро (из них 43 500 евро – это только стоимость боцепревира), при включении в терапию софосбувира, а также уменьшении продолжительности лечения до 12 недель – около 68 000 евро (при продолжительности лечения 24 недели – около 135 000 евро)!

### **Лечение HCV-инфекции 2, 3, 4 генотипов: пегилированный интерферон + рибавирин?**

На настоящий момент генотипы 2 и 3 считаются «более простыми» в лечении, поскольку на фоне двухкомпонентной терапии, содержащей интерферон и рибавирин, частота СВО достигает 80 %, а достаточная продолжительность лечения часто может составлять не более 24 недель. С учетом высокой частоты СВО и укорочения продолжительности лечения оценка эффективности новых ПППД затруднительна. Большинство из них действуют также на вирусы, не относящиеся к генотипу 1. Софосбувир и даклатасвир действуют на генотипы 1-4, симепревир действует на генотипы 1 и 4 (однако недостаточно активен в отношении генотипа 3).

Таким образом, теоретически возможно применение следующих методов лечения:

**Интерферон + рибавирин + ПППД:** Существуют лишь данные пилотных исследований, которые не позволяют сделать однозначный вывод о значении этой комбинации.

**1 ПППД + рибавирин:** Комбинация софосбувира и рибавирина была зарегистрирована в качестве схемы лечения HCV-инфекции 2 и 3 генотипа 17 января 2014 года. Таким образом, первая комбинация, не содержащая интерферона, уже официально зарегистрирована. Частота достижения СВО12 составила 88 % у пациентов со 2 генотипом и 67 % у пациентов с 3 генотипом (среди получавших лечение в течение 12 недель). Следует отметить, что результаты лечения инфекции 3 генотипа значительно хуже, чем 2 генотипа, что может потребовать увеличения продолжительности лечения до 24 недель с целью повышения частоты СВО (к примеру, 85 % в исследовании Valence, проведенном на пациентах с моноинфекцией). У ранее получавших лечение пациентов со 2 генотипом продолжительность лечения должна составлять 24 недели.

**2 ПППД:** Как и при 1 вирусном генотипе, частота ответа на 2 ПППД несколько выше, чем на комбинацию ПППД + рибавирин. К примеру, при применении комбинации софосбувира и даклатасвира в течение 24 недель частота СВО12 составляет 92 % среди пациентов со 2 генотипом и 89 % среди пациентов с 3 генотипом.

Результаты исследований четко свидетельствуют о том, что в будущем генотипы 2 и 3, вероятно, должны рассматриваться отдельно, а не включаться, как раньше, в группу, «простую для лечения».

Непревзойденные преимущества новых ПППД заключаются в пероральном приеме, хорошем профиле переносимости и более короткой продолжительности лечения. Кроме того, в настоящее время существуют и огромные различия в стоимости: так стоимость стандартной терапии, включающей в себя пег-интерферон и рибавирин, продолжительностью 48 недель составляет около 23000 евро, двухкомпонентная терапия, включающая в себя софосбувир и рибавирин, стоит почти 65 000 евро, однако ее продолжительность составляет лишь 12 недель (из них 61500 евро – стоимость

софосбувира). Поскольку различия в частоте СВО не являются впечатляющими, крайне интересно, какой из методов лечения в конечном итоге победит.

Ранее используемая двухкомпонентная терапия на основе интерферона обеспечивала частоту ответа на лечение не более 80 % при генотипах 2 и 3 и не более 40 % при генотипе 4 (Torriani 2004, Nunez 2007). Продолжительность терапии составляет 48 недель. При крайне хорошем ответе на лечение (получение отрицательного результата анализа на РНК HCV на 4 неделе) и носительстве вирусных генотипов 2 и 3 продолжительность лечения можно уменьшить до 24 недель. Тем не менее, при носительстве неблагоприятного генотипа 4 и наличии замедленного ответа на лечение (определяемый уровень РНК HCV на 4 неделе) оно должно продолжаться в течение 72 недель (Nunez 2007).

Опасения относительно того, что интерферонотерапия может оказать неблагоприятное влияние на лечение ВИЧ-инфекции, не было подтверждено ни в одном из исследований. Наоборот: собственный противовирусный эффект интерферона чаще всего способствует снижению уровня РНК ВИЧ на 0,5 log<sub>10</sub>. При временной лейкопении может наблюдаться некоторое снижение абсолютного количества клеток CD4, однако процентное значение, как правило, остается стабильным или даже повышенным. До настоящего времени ни в одном из исследований не наблюдалось значительного ухудшения течения ВИЧ-инфекции (Soriano 2007).

## Практическая тактика

### Противопоказания

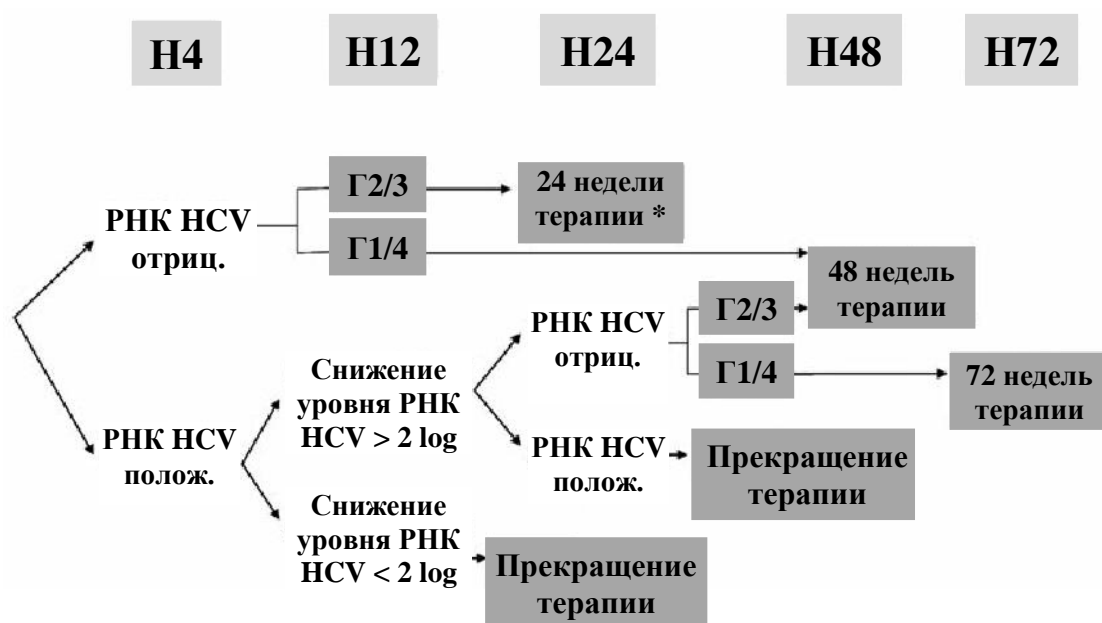
Основные противопоказания к терапии, содержащей интерферон/рибавирин, являются следующими:

- Декомпенсированный цирроз печени или декомпенсация в анамнезе (но не компенсированный цирроз, соответствующий классу А по Чайлд-Пью!)
- Лейкопения (<1500 клеток/мкл), тромбоцитопения (<50 000 клеток/мкл), анемия (<10 г/дл)
- Тяжелое нарушение функции щитовидной железы, по поводу которого до настоящего момента лечение не проводилось
- Уровень CD4 < 200 клеток/мкл (относительное противопоказание, см. ниже)
- Тяжелые психические заболевания
- Симптомное течение заболеваний сердца
- Активные оппортунистические инфекции
- Активное употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем
- Применение DDI для лечения ВИЧ-инфекции (также следует избегать AZT и D4T)

Получение заместительной терапии метадонном и поламидоном **не** считается противопоказанием при адекватном наблюдении. Пациенты, активно принимающие наркотики или злоупотребляющие алкоголем, должны сначала пройти соответствующий курс лечения.

### Схема лечения

В настоящее время есть два зарегистрированных препарата пегилированных интерферонов для двухкомпонентной терапии. Дозировка препарата ПЕГ-Инtron® корректируется по массе тела и составляет 1,5 мкг/кг, препарат Пегасис® имеет четкую дозировку, которая составляет 180 мкг. Оба препарата вводятся подкожно один раз в неделю и должны храниться в холодильнике.



\* У пациентов с исходно низкой вирусной нагрузкой и минимальной степенью выраженности фиброза печени

Рисунок 4: Алгоритм лечения гепатита С 2, 3 и 4 вирусного генотипа при ВИЧ-инфекции (согласно рекомендациям EACS, октябрь 2013 года)

При генотипе 1 двухкомпонентная терапия IFN/RBV должна проводиться только в случае недоступности ПППД или наличия противопоказаний к ним, а также при наличии высокой вероятности ответа на лечение даже без ПППД: генотип IL28B-CC, уровень РНК HCV <600000 ME/мл и отсутствие значимого фиброза печени.

Суточная доза рибавирина должна корректироваться в зависимости от массы тела: при массе тела менее 75 кг она составляет 1000 мг, при массе тела более 75 кг – 1200 мг, независимо от генотипа. Рибавирин принимается два раза в сутки. Ввиду длительного периода полувыведения также возможен прием препарата один раз в сутки, что изучается в многочисленных исследованиях. Стоимость лечения покрывается медицинской страховкой (терапия пегилированным интерфероном в течение 48 недель стоит около 13500 евро, стоимость рибавирина – около 10 000 евро). Пациентам необходимо указывать на то, что интерферон и рибавирин являются потенциально тератогенными препаратами. В связи с этим крайне важно использовать надежный метод контрацепции на протяжении как минимум 6 месяцев после лечения. Все пациенты во время лечения должны подвергаться клиническому наблюдению, на начальном этапах – каждые 2 недели, в последующем – как минимум каждые 4 недели. Лабораторный контроль включает в себя выполнение следующих анализов (см. Таблицу 1):

- Развернутый ОАК и оценка уровня трансаминаз каждые 2-4 недели
- Оценка функции щитовидной железы каждые 12 недель (при наличии функциональных нарушений – чаще)
- Оценка иммунного статуса каждые 12 недель
- Для пациентов, одновременно принимающих D4T, – оценка плазменной концентрации лактата каждые 4 недели
- Уровень РНК HCV – это важнейший показатель успеха терапии, он оценивается после 4, 12 и 24 недель лечения и влияет на решение о продолжительности терапии.

Продолжительность лечения зависит от ответа на него. При получении отрицательного результата анализа на РНК HCV через 4 недели и носительстве генотипов 2 и 3 продолжительность лечения может быть уменьшена (при исходно низкой вирусной нагрузке, т.е. <600 000 ME/мл, и слабовыраженном фиброзе). Во всех остальных случаях: если уровень

РНК HCV через 12 недель не снизился как минимум на 2 Log, или результат анализа уже стал отрицательным, терапию необходимо прекратить, поскольку последующего долгосрочного ответа ожидать не следует («стоп-правило двух логарифмов»).

### **Лечение побочных эффектов**

Лечение побочных эффектов часто имеет решающее значение для успеха терапии (см. Таблицу 4). Высокая частота случаев прекращения лечения в более старых исследованиях, достигающая до 30 %, не в последнюю очередь объясняется небольшим опытом. Достаточный уровень лечения обеспечивает снижение частоты случаев прекращения терапии приблизительно до 15 %, повышая, таким образом, вероятность успешного лечения. До начала терапии с пациентом необходимо провести подробную разъяснительную беседу о потенциальных побочных эффектах. Часто помогает указание на то, что побочные эффекты исчезают сразу после прекращения терапии. Кроме того, нужно определенно обратить внимание на следующие факты:

Почти все пациенты на момент начала терапии ощущают гриппоподобные симптомы или отмечают нарушения общего состояния. Поскольку тяжесть этих симптомов ранее не оценивалась, называть пациенту какие-либо сроки (в частном или профессиональном порядке) не следует. В первые дни терапии пациент должен иметь возможность связаться с лечащим врачом. Кроме того, врач должен выписать рецепт на парацетамол, который пациент должен принимать по мере необходимости (разовая доза – 1000 мг). Чаще всего уменьшение выраженности симптомов наблюдается в течение первых 2–4 недель.

Большинство пациентов переносят терапию хорошо и могут осуществлять свою обычную повседневную деятельность без ограничений. Тем не менее, в самом начале терапии трудоспособность часто может быть ограничена в течение нескольких дней. В редких случаях побочные эффекты могут быть настолько выраженными, что это ведет к ограничению трудоспособности во время всего курса лечения. Это также следует предварительно обсудить.

Гемолитическая анемия, частота которой на фоне приема рибавирина достигает 20 %, может купироваться снижением дозы препарата. Тем не менее, поскольку применение более высокой дозы ассоциировано с повышением частоты ответа на лечение, чаще всего врачи стараются не снижать ее либо удерживать на высоком уровне максимально долго. Особое внимание необходимо обращать на снижение уровня гемоглобина у пациентов с заболеваниями сердца; к группе особого риска относятся пациенты с заболеваниями почек и пациенты, получающие AZT. При сохраняющейся анемии, несмотря на снижение дозы рибавирина, также следует думать об интерферон-индуцированной аутоиммунной гемолитической анемии. В качестве альтернативы снижению дозы или отмене рибавирина можно рассматривать назначение эритропоэтина-альфа (Эрипо®), однако данные, четко свидетельствующие об улучшении ответа на лечение, отсутствуют. Стандартная доза данного препарата составляет около 100 МЕ/кг, он вводится 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций. С целью уменьшения выраженности анемии может также применяться введение препарата один раз в неделю в дозе 40 000 МЕ (Sulkowski 2005). Тем не менее, следует учитывать высокую стоимость эритропоэтина (6000 МЕ стоит около 50 евро), а также факт его использования вне официально утвержденной инструкции.

Выраженность интерферон-индуцированной лейкопении можно уменьшить как путем снижения дозы интерферона, так и путем назначения Г-КСФ. Тем не менее, четкие данные отсутствуют. Г-КСФ назначают при уровне нейтрофилов < 500 клеток/мкл, чтобы попытаться сохранить высокую дозу интерферона. Доза Г-КСФ должна подбираться индивидуально. Поскольку в большинстве случаев первичные нарушения гемопоэза отсутствуют, для получения эффекта чаще всего достаточно низкой дозы (к примеру, Нейпоген® в дозе 30 млн МЕ 1 р/нед.). Побочные эффекты со стороны психики должны оцениваться на каждом визите. При этом может потребоваться сбор объективного анамнеза путем опроса друзей или родственников. При легкой депрессии на фоне

интерферонотерапии могут применяться хорошо переносимые антидепрессанты, такие как пароксетин (к примеру, 20 мг препарата Сероксат®/сутки). При соответствующем анамнезе необходимо рассматривать возможность профилактического приема пароксетина. При тяжелой депрессии или суицидальных мыслях специфическую терапию HCV-инфекции следует немедленно прекратить.

Выраженность часто наблюдаемой потери массы тела можно уменьшить путем предварительного консультирования по вопросам питания. В первую очередь, должно быть гарантировано регулярное питание (к примеру, у наркозависимых пациентов). Следует учитывать, что снижение массы тела также может свидетельствовать о развитии липоатрофии. В связи с этим следует назначать НИОТ с меньшим риском развития липоатрофии.

Нарушение функции щитовидной железы не всегда приводит к прекращению терапии (см. выше). Чаще всего сначала развивается гипертиреоз, который может смениться гипотиреозом, при первых проявлениях которого большинство экспертов рекомендуют прекращение терапии. При быстрой отмене прогноз заболевания крайне хороший. Если лечение продолжается, существует опасность развития необратимого гипотиреоза и необходимости пожизненной заместительной гормональной терапии. При уже имеющемся гипотиреозе заместительную терапию практически всегда можно продолжать.

Таблица 4: Важные побочные эффекты, наблюдаемые на фоне применения пегилированного интерферона/рибавирина, и их лечение

Побочные эффекты	Лечение
<b>Интерферон-ассоциированные</b>	
Гриппоподобные жалобы	Парацетамол
Лейкопения, тромбоцитопения	Снижение дозы интерферона, возможно назначение Г-КСФ
Психические нарушения	Антидепрессанты, отмена интерферона
Потеря массы тела	Регулярное питание
Аутоиммунные проявления	Отмена интерферона
<b>Рибавирин-ассоциированные</b>	
Гемолиз	Снижение дозы рибавирина, возможно назначение эритропоэтина

#### Литература

- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999, 30:1054-8.
- Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009, 50:407-13.
- Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, et al. Simeprevir with Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Co-infected with Chronic Hepatitis C Virus and HIV-1: Week-24 Interim Analysis of the TMC435-C212. Abstract 154LB, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Dieterich D, Soriano V, Nelson M, et al. STARTVerso 4: High Rates of Early Virologic Response in Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients Treated with Faldaprevir + Pegylated Interferon and Ribavirin. Abstract 40LB, 20th CROI 2013, Atlanta.
- European AIDS Clinical Society -Guidelines Version 7.0, Oktober 2013, [http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf)
- Fontaine H, Hezode C, Dorival C, et al. SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 485 cirrhotic non responders treated in the French Early Access Program (ANRS CO20-CUPIC). EASL 2013 Gane E, Hyland T, Ding X, et al. ELECTRON: 100% Suppression of Viral Load through 4 Weeks' Post-treatment for Sofosbuvir + Ledipasvir (GS-5885) + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naïve and -experienced Hepatitis C Virus GT 1 Patients. Abstract 41LB, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009, 81:836-43.
- 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.
- Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, et al. Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really? *Internist (Berl)* 2007;48:1165-72
- Medrano J, Neukam K, Rallon N, et al. Modeling the probability of sustained virological response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2010, 51:1209-16.
- Mira JA, Rivero-Juárez A, Lopez-Cortés LF, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013, 56:1646-53.
- Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2011, 203:595-601 NEAT - The European AIDS Treatment



- Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2010 Dec 29. [Epub ahead of print]
- Nunez M, Miralles C, Berdun 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.
- Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007, 46:622-30.
- 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, Nelson M, Soirano V et al. STARTVerso 4 Phase III trial of faldaprevir plus peg interferon alfa-2a and ribavirin (PR) in patients with HIV and HCV genotype 1 coinfection: end of treatment response. Abstract 1099, The 64th annual meeting of the american association for the study of liver diseases 2013, Washington.
- Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus- infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat* 2007, 14:183-8.
- 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.
- Sulkowski MS, Dieterich DT, Bini EJ, et al. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV/Hepatitis C virus- coinfecting patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:504-506.
- Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007, 21:2209-16.
- Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2013 May 17.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014, 370(3):211-21.
- Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009;23:89-93
- Trevino A, Rivas P, Herrero-Mendoza M, et al. Newly Diagnosed HIV-1 Individuals in Spain since Year 2000. Non- B Subtypes, and Hepatitis C and B Virus Co-infections. Abstract 300, 16th CROI 2009, Montreal.
- Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008, 13:429-37.
- 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.
- Vogel M, Rockstroh JK. Treatment of acute hepatitis C in HIV infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010, 65:4-9. Woitas RP, Stoschus B, Terjung B, et al. Hepatitis C-associated autoimmunity in patients coinfecting with HIV. *Liver Int* 2005, 25:1114-21.

## ВИЧ и HBV-коинфекция

### Введение

Вирус гепатита В – это один из наиболее частых возбудителей заболеваний человека во всем мире. До 95 % всех ВИЧ-инфицированных пациентов переносят гепатит В, около 10-15 % имеют хронический гепатит В. В США проживает около 100 000 ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом В, в Германии – около 2800 (6 %). Распространенность варьирует в зависимости от региона и группы риска (Kopornicki 2005, Alter 2006). В странах, имеющих программы вакцинации, наблюдается снижение частоты передачи HBV-инфекции, прежде всего, среди молодого населения, поэтому в последующие годы эпидемиология данного заболевания должна измениться.

HBV-инфекция передается преимущественно половым путем. Также возможна передача вируса через кровь, что даже значительно вероятнее, чем для ВИЧ или HCV: при случайном уколе кожи иглой риск составляет около 30 % (HCV < 2 %, ВИЧ около 0,3 %). У иммунокомпетентных взрослых лиц острая HBV-инфекция приводит к хроническому гепатиту в 2-5 % случаев. У ВИЧ-инфицированных пациентов вероятность в 5 раз выше. Вероятной причиной этого является иммуносупрессия, в то время как вирусные факторы, такие как уровень виремии HBV и генотип, роли не играют (Bodsworth 1991). Вирус гепатита В в некоторых аспектах похож на ВИЧ, однако имеет кольцевую ДНК («ковалентнонепрерывная кольцевая ДНК» (сссДНК)). Вирус гепатита В – это один из немногих не-ретровирусов, в репликационном цикле которых участвует обратная транскриптаза, ввиду чего его репликация может ингибироваться под действием НИОТ. Несмотря на то, что элиминация вируса под действием специфических цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) принципиально возможна, в последние годы все чаще отмечаются случаи пожизненной персистенции вируса гепатита В. В связи с этим возможна реактивация вируса через несколько лет: к примеру, при иммуносупрессии, вызванной прогрессирующей ВИЧ-инфекцией или химиотерапией – независимо от серологической картины.

Диагноз хронического гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов выставляется так же, как и у ВИЧ-отрицательных пациентов. Потенциально возможные сочетания серологических показателей представлены в Таблице 1. Скрининг включает в себя анализы на HBsAg, анти-HBs и анти-HBc. Если анализ на HBsAg положительный, проводится дополнительная дифференциальная диагностика по результатам анализов на HBeAg, анти-HBe и ДНК HBV.

У ВИЧ-инфицированных пациентов относительно часто встречается такой результат, как изолированное выявление анти-HBc (у доноров, напротив, менее 2 %). В данном случае следует учитывать три ситуации: 1) ранняя фаза острой HBV-инфекции (речь идет о выявлении антител типа IgM), 2) так называемая «потеря» анти-HBs через много лет после перенесенного гепатита В или 3) гепатит В с низким уровнем репликации, при котором HBsAg связывается с анти-HBs, в связи с чем они не выявляются лабораторными методами. Клиническое значение данного феномена изучено в недостаточной степени. Чаще всего речь идет о потере анти-HBs, что не приводит к каким-либо клиническим последствиям. О скрытой инфекции свидетельствует выявление ДНК HBV (с анти-HBc или без них) при отсутствии HBsAg. Частота и клиническое значение данного феномена у коинфицированных пациентов также изучено в недостаточной степени.

У пациентов с хроническим гепатитом В и уже развившимся циррозом печени рекомендуется каждые 6-12 месяцев выполнять анализ на  $\alpha$ -фетопротеин (АФП) и УЗИ печени с целью своевременного выявления гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). У 10-30 % пациентов ГЦК развивается даже без цирроза, поэтому вышеуказанные рекомендации следует также применять в отношении следующих групп пациентов без цирроза: высокий уровень репликации HBV (>200 000 МЕ/мл), представители азиатской расы в возрасте >40 лет, представители негроидной расы в возрасте >20 лет, пациенты с ГЦК в

наследственном анамнезе. Пациенты с хроническим гепатитом В всегда должны обследоваться на наличие суперинфекции вирусом гепатита D.

Таблица 1: Интерпретация результатов серологического обследования на HBV-инфекцию

Интерпретация	HBsAg	анти-HBs	анти-HBc	HBeAg	анти-HBe	ДНК HBV
Отсутствие контакта с HBV	-	-	-	-	-	-
Острая инфекция	+	-	+ (IgM)	+	-	+
Излеченная инфекция с иммунитетом	-	+	+ (IgG)	-	+	-
Хронический гепатит В	+	-	+ (IgG)	+	-	+
Латентная/скрытая инфекция <sup>1</sup>	-	-	+/- (IgG)	-	-	+
Прекор-мутант	+	-	+ (IgG)	-	+	+
«Здоровый» носитель	+	-	+ (IgG)	-	+	-
Поствакцинальный иммунитет	-	+	-	-	-	-

<sup>1</sup> Спорный вопрос, см. текст.

## Течение гепатита В при ВИЧ-инфекции

Наличие ВИЧ-инфекции оказывает отрицательное влияние на течение хронического гепатита В. Смертность от причин, непосредственно ассоциированных с заболеванием печени, приблизительно в 15 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов. Снижение смертности от ВИЧ-инфекции привело к возрастанию смертности от заболеваний печени (Thio 2002, Kopornicki 2005). Кроме того, при этом ускоряется прогрессирование гепатита В и повышается риск развития циррозом печени. Описаны механизмы прямого повреждающего действия ВИЧ на гепатоциты, которые имеют патофизиологическую связь с изменением течения заболевания (к примеру, CCR5-опосредованный прямой цитопатический эффект и непрямой эффект, заключающийся в повышении уровня провоспалительных и апоптотических факторов). Несмотря на неблагоприятное влияние ВИЧ-коинфекции на течение гепатита В, на начальном этапе заболевания часто наблюдается его более легкое течение, даже при высоком уровне вирусной репликации. Причина этого парадокса заключается в ограничении клеточного иммунитета, которое способствует повышению уровня вирусной репликации при одновременном поражении гепатоцитов. Так у HBV/ВИЧ-коинфицированных пациентов часто наблюдается лишь незначительное повышение уровня трансаминаз, хотя уровень ДНК HBV при этом выше, чем у иммунокомпетентных пациентов. В соответствии с этим, несмотря на более низкую активность воспалительного процесса, у данной категории пациентов чаще развиваются фиброз и цирроз печени. Этот феномен также наблюдается у других пациентов с иммуносупрессией, к примеру, перенесших трансплантацию органов.

Существует прямая связь между степенью иммуносупрессии и контролем вирусной репликации HBV: даже в случае внешне излеченного гепатита В (анти-HBe – положительный анализ, ДНК HBV – отрицательный анализ) возможна реактивация инфекции при ослаблении иммунной системы (Sogiano 2005). Интересен тот факт, что было описано несколько случаев реактивации гепатита В на фоне иммунного восстановления после начала АРТ.

Течение ВИЧ-инфекции на фоне сопутствующего гепатита В также может ухудшиться. У пациентов с ВИЧ/HBV-коинфекцией описано повышение уровня общей смертности и частоты СПИД-индикаторных заболеваний (Nikolopoulos 2009, Chun 2012). Кроме того, приблизительно в три раза возрастает риск проявлений гепатотоксичности при приеме антиретровирусных препаратов.

Вопрос об изменении прогноза заболевания у коинфицированных пациентов на фоне АРТ и терапии HBV-инфекции остается открытым. Согласно данным некоторых исследований,

таких как, изучение французской когорты GERMIVIC, эффективная терапия HBV-инфекции значительно снижает HBV-ассоциированную смертность (Puoti 2007, Rosenthal 2009).

## Профилактика

ВИЧ-инфицированные пациенты с отрицательными результатами серологического обследования на гепатит В должны обязательно быть вакцинированы. Тем не менее, в данном случае вакцинация может быть несколько менее эффективной, приблизительно в 30 % случаев наблюдается отсутствие первичного ответа на лечение (только 2,5 % у иммунокомпетентных пациентов). Ответ на вакцинацию зависит от уровня клеток CD4 и уровня вирусемии ВИЧ. В связи с этим пациентам, имеющим уровень CD4 менее 200 клеток/мкл, но еще не получающим АРТ, рекомендуется начать АРТ и ждать восстановления иммунитета. Вакцинация должна проводиться по стандартной схеме (доза 20 мкг; на 0, 1 и 6 месяце). Если ответ на вакцинацию не достигнут (т.е. анти-HBs <10 МЕ/мл через 12 недель после курса вакцинации), можно рассмотреть вопрос о повторной вакцинации. Ответ на вакцинацию можно улучшить путем увеличения отдельных доз и повышения частоты вакцинации (доза 40 мкг; на 0, 1, 6 и 12 месяце) (Fonseca 2005, Launay 2011).

Поскольку ВИЧ-инфицированные пациенты, успешно вакцинированные против гепатита В, утрачивают приобретенный иммунитет приблизительно в 30 % случаев в течение года, необходима ежегодная оценка анти-HBs-статуса, при необходимости – повторная вакцинация (если титр анти-HBs <100 МЕ/л). У пациентов без успешной иммунизации в анамнезе необходимо ежегодное (1 раз в год) скрининговое обследование на гепатит В с целью своевременного распознавания первичной инфекции. ВИЧ/HBV-коинфицированные пациенты, серонегативные по гепатиту А, должны быть вакцинированы против гепатита А (две дозы на 0 и 6 месяце), поскольку в случае заражения гепатитом А возможно тяжелое или фульминантное течение заболевания. У пациентов, серонегативных по HBV и HAV, целесообразна комбинированная вакцинация (0, 1 и 6 месяц).

Обязательно должна проводиться разъяснительная беседа по профилактике инфицирования (безопасный секс, избегание пользования общими иглами и т. д.) и прогрессирования заболевания печени. Последнее включает в себя избегание алкоголя, никотина (спорно) или растительных препаратов, которые могут быть гепатотоксичными. С осторожностью должны назначаться гепатотоксичные лекарственные препараты (к примеру, туберкулостатическая терапия). Новорожденные дети, родившиеся от пациенток с хроническим гепатитом В, должны получить иммуноглобулин против гепатита В и быть подвергнуты активной иммунизации.

## Лечение

Ввиду нарушения иммунной функции у коинфицированных лиц лечение хронического гепатита В является проблематичным. Потеря HBsAg с образованием протективных антител анти-HBs практически недостижима. В связи с этим необходимо ставить реальные цели лечения: сероконверсия HBeAg в анти-HBe (антитела, обеспечивающие подавление уровня ДНК HBV путем связывания), нормализация уровня трансаминаз, улучшение гистологической структуры печени. Потенциально полезными эффектами являются также снижение риска передачи инфекции и риска развития АРТ-ассоциированных проявлений гепатотоксичности. Как уже сказано выше, необходимо учитывать, что эффективное ингибирование репликации HBV также способствует снижению HBV-ассоциированной смертности.

## Лекарственные препараты, проявляющие активность против HBV

В нашем распоряжении сегодня есть нуклеозидные аналоги, нуклеотидные аналоги и интерферон (см. Таблицу 2). Максимальное значение имеет тенофовир, все остальные препараты, в сравнении с ним, играют второстепенную роль.

В отношении ВИЧ и HBV также активны такие препараты, как ЗТС, FTC и в некоторой мере энтекавир. Адефовир и телбивудин активны только в отношении HBV. Тем не менее, один из клинических случаев также свидетельствует о том, что телбивудин потенциально может проявлять активность в отношении ВИЧ (Low 2009). Клиническое значение данного феномена (к примеру, селекция мутаций резистентности ВИЧ?) осталось неизученным, тем не менее, *in vitro* активность ВИЧ стала неопределяемой (Lin 2010). При HBV-моноинфекции иногда применяется интерферон, который, однако, практически не играет роли при HBV/ВИЧ-коинфекции.

Таблица 2: Препараты для лечения хронического гепатита В у пациентов с ВИЧ/HBV-коинфекцией

Препарат	Торговое наименование	Дозировка
Адефовир	Гепсера®	10 мг/сутки
FTC	Эмтрива®, а также Трувада®, Атрипла®, Эвиплера®	200 мг/сутки
Энтекавир	Бараклюд®	0,5 мг (ЗТС-наивные пациенты) 1 мг (ранее получавшие ЗТС)
ЗТС	Эпивир®, а также Комбивир®, Тризивир®, Кивекса®, с осторожностью Зеффикс®	300 мг/сутки Внимание: Зеффикс® (не при ВИЧ-инфекции: слишком низкая доза!)
Телбивудин	Себиво®	600 мг/сутки
Тенофовир	Виреад®, а также Трувада®, Атрипла®, Эвиплера®	300 мг/сутки
Интерферон-а	Интрон А® Роферон-А®	5 МЕ/сутки или 10 МЕ 3 x /нед.
Пегилированный интерферон	Пегасис® ПЕГ-Интрон®	Пегасис® 180 мкг 1 x /нед. ПЕГ-Интрон® 1,5 мкг/кг 1 x /нед.

Наиболее эффективным с клинической точки зрения препаратом является тенофовир. Более чем у 95 % пролеченных пациентов вирусологический контроль сохраняется и через 5 лет. До настоящего времени не описаны мутации, которые однозначно могли бы быть ассоциированы с фенотипической резистентностью (фенотипическая резистентность может быть потенциально обусловлена наличием мутации A194T). В отличие от тенофовира, другие препараты характеризуются наличием относительно выраженной проблемы резистентности: Так на фоне монотерапии ЗТС происходит селекция мутаций в локусе YMDD гена полимеразы, вероятность появления которых может составлять не менее 20 % в течение года (при мутациях в этом локусе образование HBeAg может происходить как у прекор-мутанта). Существует вероятность развития перекрестной резистентности между ЗТС, FTC, энтекавиром и телбивудином, которая лишь частично может компенсироваться повышением дозы (к примеру, путем повышения дозы энтекавира у пациентов, ранее получавших ЗТС). Несмотря на то, что адефовир относится к нуклеотидным аналогам и имеет другие механизмы развития резистентности, у пациентов, уже имеющих резистентность к ЗТС, описаны случаи формирования мутации A181T, наличие которой способствует поддержанию вирусной репликации.

Применение комбинации двух HBV-активных препаратов может потенциально замедлять процесс развития резистентности или блокировать его полностью. В небольшой клинической серии до настоящего времени случаев развития резистентности при комбинации нуклеозидного аналога с нуклеотидным описано не было. Доказательства более высокой эффективности комбинированной терапии до настоящего времени отсутствуют. Тем не

менее, сегодня некоторые эксперты рекомендуют ее на основании потенциальной пользы и опыта лечения ВИЧ-инфекции.

Интерферонотерапия могла бы быть предпочтительной формой терапии в описанной группе коинфицированных пациентов, которые не нуждаются в АРТ и имеют следующие маркеры, свидетельствующие о хорошем ответе на интерферонотерапию: высокий уровень клеток CD4, положительный результат анализа на HBeAg, повышенный уровень АлАТ, низкий уровень ДНК HBV. Тем не менее, применение интерферонотерапии ограничено ввиду ее побочных эффектов (см. выше + см. часть, посвященную лекарственным препаратам). Пациентам с декомпенсированным заболеванием печени интерферон противопоказан, при прогрессирующем процессе также следует соблюдать осторожность. В качестве альтернативы медикаментозной терапии при циррозе печени следует подумать о трансплантации (см. соответствующую главу).

### Рекомендации по лечению

Принципиальную возможность терапии необходимо рассматривать во всех случаях, поскольку ее отсутствие при коинфекции сопряжено с ускорением процесса прогрессирования заболевания и повышением смертности. Согласно современным рекомендациям (EACS, октябрь 2013), терапия целесообразна в следующих случаях:

- Цирроз печени или значительная степень фиброза (F2-F3)
- Репликация HBV >2000 МЕ/мл (1 МЕ/мл приблизительно соответствует 5 копиям/мл, в зависимости от используемого метода анализа): существует прямая связь между уровнем виремии и риском прогрессирования с развитием цирроза печени и ГЦК. В связи с этим репликация HBV является важнейшим показателем, определяющим принятие решения о назначении терапии.
- Стойкое повышение АлАТ > 2 нормальных значений (высокие значения до лечения коррелируют с улучшением ответа на интерферонотерапию и ЗТС)
- В трех вышеуказанных ситуациях в сочетании с уровнем Т-хелперов более 500 клеток/мкл назначение АРТ является обязательным ввиду ускорения процесса прогрессирования фиброза при коинфекции. Если количество Т-хелперов <500 клеток/мкл, тенофовир-содержащая терапия должна проводиться, независимо от вышеназванных факторов.

Для принятия решения о назначении терапии биопсия печени чаще всего не требуется. Тем не менее, она может позволить получить дополнительную информацию, необходимую для дифференциальной диагностики (к примеру, проявлений гепатотоксичности) и оценки воспалительной активности. Оценка степени фиброза печени может проводиться различными неинвазивными методами. Особое значение имеет система Фиброскан, которая предусматривает использование модифицированной ультразвуковой техники (трансэластография) для оценки плотности печени, определяющей степень фиброза. Следует понимать, что значения показателей для ВИЧ/HBV-инфицированных лиц, очевидно, должны интерпретироваться иначе, чем для HBV-моноинфицированных или ВИЧ/HCV-инфицированных лиц (Lacombe 2012).

На Рис. 1 и 2 обобщены современные рекомендации по лечению: сначала осуществляется оценка показаний к лечению гепатита В (Рис. 1), затем – уточняется соответствие терапии текущему статусу ВИЧ-инфекции (Рис. 2). При этом не нужно делать ставку на АРТ: в комбинации с препаратами, активными в отношении ВИЧ, всегда следует назначать ВИЧ/HBV-активные препараты, такие как ЗТС/ФТС, тенофовир и энтекавир. Другие препараты (адефовир, телбивудин), напротив, проявляют активность лишь в отношении HBV, поэтому не могут быть включены в АРТ.

- У пациентов с уровнем CD4 более 500 клеток/мкл вариантом первого выбора также является начало АРТ (включающей TDF+FTC) – на фоне АРТ наблюдается высокая частота сероконверсии, прежде всего, у пациентов азиатского происхождения.

- Препараты, не проявляющие активности в отношении ВИЧ (к примеру, адефовир, телбивудин или интерферон) могут назначаться в качестве альтернативы в случае отказа от АРТ или при непереносимости тенофовира.

После начала лечения часто наблюдается временный подъем уровня трансаминаз умеренной степени выраженности. Это признак восстановления иммунитета и усиленной воспалительной активности. При резко выраженном или стойком подъеме необходимо рассмотреть другие возможные причины (усиленная репликация HBV, резистентность HBV, лактацидоз, гепатотоксичность антиретровирусных препаратов, суперинфекция другими вирусами гепатита).

На начальном этапе практически всегда достигаются нормальные показатели трансаминаз (АсАТ, АлАТ) и значительное снижение уровня ДНК HBV. Тем не менее, значения АлАТ в недостаточной мере коррелируют с воспалительной активностью, поскольку находятся под влиянием других факторов, таких как гепатотоксичность антиретровирусных или других препаратов, употребление алкоголя и восстановление иммунитета. Таким образом, эти показатели имеют небольшое значение для контроля успешности лечения.

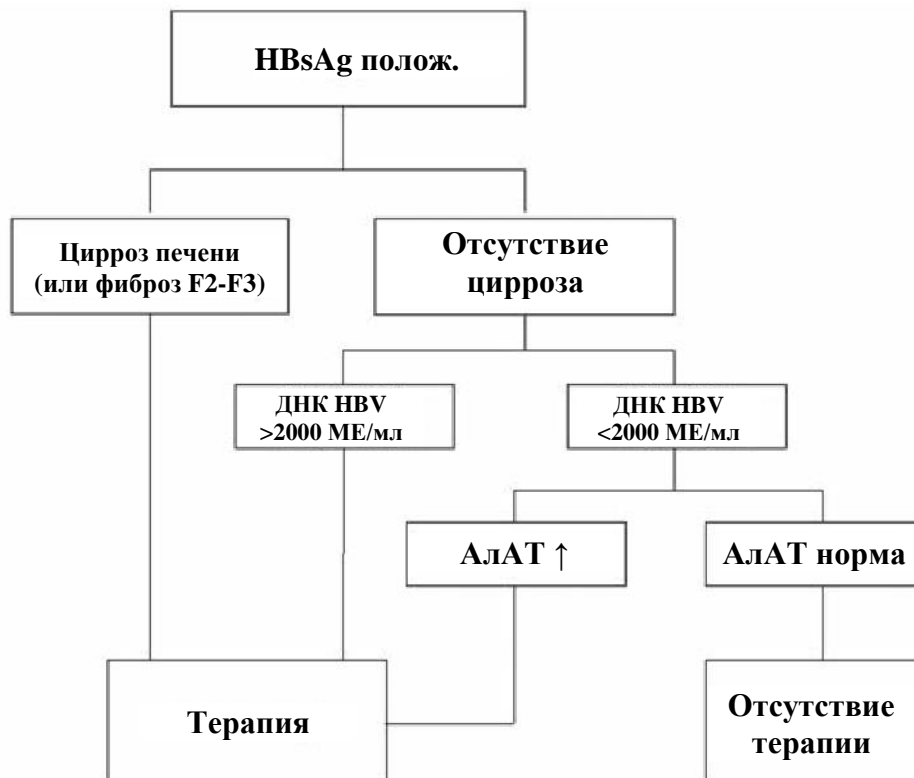


Рисунок 1: Оценка показаний к назначению терапии гепатита В при ВИЧ/HBV-коинфекции (согласно рекомендациям EACS, октябрь 2013 года)

\* 1 МЕ/мл соответствует приблизительно 5 копиям/мл, в зависимости от используемого метода анализа

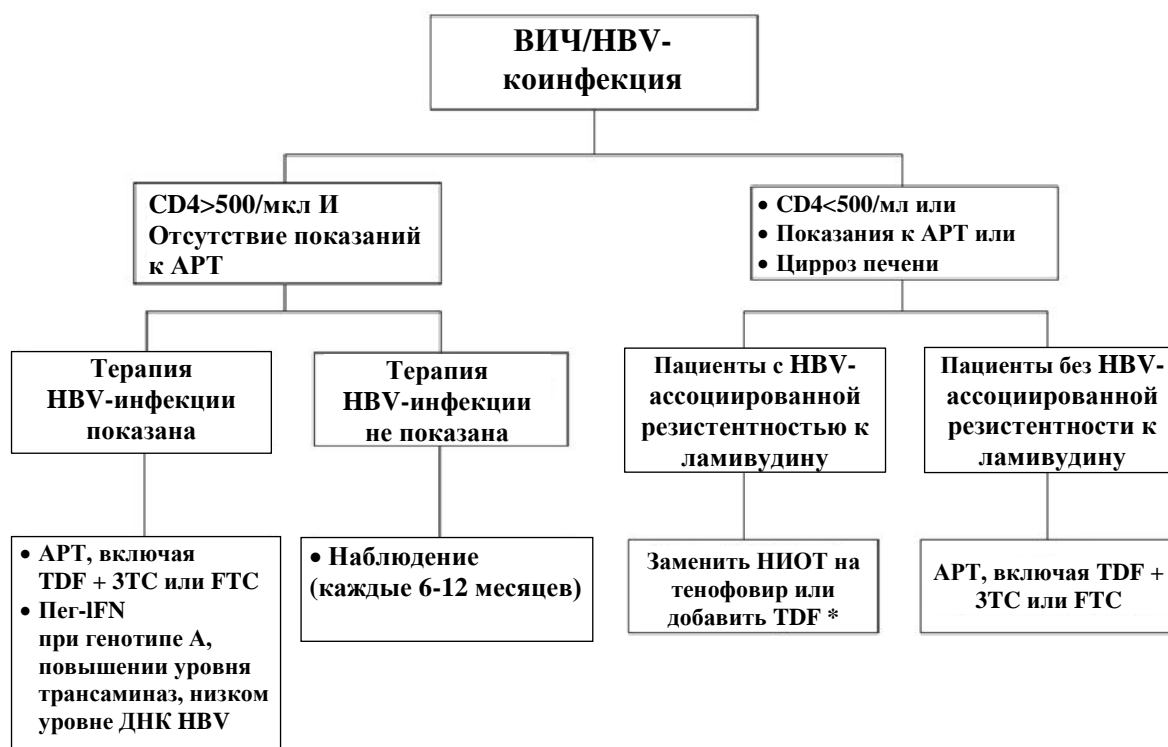


Рисунок 2: Тактика при ВИЧ/НВУ-коинфекции (рисунок модифицирован согласно рекомендациям EACS, октябрь 2013 года).

\*Если это согласуется с тактикой лечения ВИЧ-инфекции.

Необходимая продолжительность лечения гепатита В остается неустановленной. Поскольку по всем правилам ориентироваться на эрадикацию инфекции не следует, предположительной целью лечения является стойкое подавление репликации вируса, как и при ВИЧ-инфекции. При ВИЧ/НВУ-коинфекции в схему АРТ должны быть на длительный срок включены препараты, активные в отношении НВУ. Внимание: при их отмене может развиваться клиническая картина острого гепатита с летальным исходом от печеночной недостаточности. В связи с этим каждый перерыв в лечении у НВУ/ВИЧ-коинфицированного пациента необходимо тщательно обдумывать. В частности, у пациентов с циррозом печени необходимо избегать отмены НВУ-активных препаратов, чтобы не вызвать декомпенсацию. При потере активности в отношении НВУ их, наоборот, можно отменить: после этого быстрого ухудшения клинической картины гепатита не ожидается. Следует также учитывать необходимость коррекции дозы всех нуклеоз(т)идных аналогов при почечной недостаточности.

Сероконверсия НВеАg на фоне приема тенофовира может достигаться приблизительно в 40 % случаев, потеря НВsАg – приблизительно в 10 % случаев проведения терапии продолжительностью 5 лет. В настоящее время при стойко низкой виремии НВУ на фоне приема тенофовира других однозначно эффективных методов лечения нет. Поскольку случаев развития резистентности при низкой репликации описано не было, терапию следует продолжать. Дополнительное назначение других препаратов, к примеру энтекавира, в этой ситуации не рекомендуется.

Лечение *острого* гепатита В в настоящее время не рекомендуется ввиду высокой вероятности спонтанного излечения (однако она ниже, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов) и отсутствия достаточных данных (опасность быстрого развития резистентности при ранней терапии с последующим отсутствием возможностей лечения?).

#### Литература

Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006; 44: 6-9.



- Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991, 163:1138-40.
- Chun H, Roediger M, Huppler Hullsiek K, et al. Hepatitis B Virus Coinfection Negatively Impacts HIV Outcomes in HIV Seroconverters. *Journal of Infectious Diseases* 2012:185-93.
- European AIDS Clinical Society -Guidelines Version 7.0, Oktober 2013, [http://www.eacsociety.org/Portals/07/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/07/Guidelines_Online_131014.pdf)
- Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV- infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 23:2902-2908.
- 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.
- Lacombe K et Rockstroh JK. HIV and viral hepatitis co-infections : advances and challenges. *Gut* 2012; 61 Suppl 1:i47-58.
- Lin K, Karwowska S, Lam E, et al. Telbivudine exhibits no inhibitory activity against HIV-1 clinical isolates in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54:2670-3.
- Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009, 23:546-7.
- McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; 356:2614-2621
- Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1763-71. Puoti M, Cozzi-Lepri A, Arici C, et al. Impact of lamivudine on the risk of liver-related death in 2,041 HBsAg- and HIV-positive individuals: results from an inter-cohort analysis. *Antivir Ther* 2006, 11:567-74.
- Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network. *HIV Med* 2009, 10:282-9.
- 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.

## 23. Инфекция GBV-C

MATTHIAS STOLL

Гиппократ (5 в. до н. э.) был первым, кто обратил внимание на двойственную природу воспалительного процесса: с одной стороны, это повреждение тканей и развитие заболевания, с другой стороны, это индикатор возможного излечения. Эдвард Дженнер (XVIII в.) своими инновационными экспериментами дал начало иммунологии как науке, поскольку смог установить, что искусственно вызванная инфекция безвредной коровьей оспы может предотвратить развитие потенциально смертельной человеческой оспы. Уильям Коли (XIX в.) впервые применил бактериальные токсины для иммунной стимуляции в рамках адьювантной терапии злокачественных опухолей. Австрийский невролог Юлиус Вагнер-Яурегг в начале XX века достиг улучшения у пациентов с нейросифилисом путем их инфицирования плазмодиями, являющимися возбудителями малярии. За это странное с сегодняшней точки зрения открытие он в 1927 году получил Нобелевскую премию по медицине. Многие из этих опытов привели ученых к впечатляющей мысли о том, что инфекция, даже вызванная облигатно патогенным возбудителем, может оказывать и положительное действие.

### Инфекция GBV-C: обзорная информация

Вирус GBV-C – это флавивирус, являющийся крайне близким родственником вируса гепатита С. Акроним «GB» - это инициалы больного гепатитом, который, к сожалению, стал носителем этой инфекции, после чего его именем были названы гепатотропные вирусы приматов GBV-A и GBV-B (Deinhardt 1967). Синонимичный термин «вирус гепатита G», который начали применять в 1990-х годах для носителей данной инфекции, был в сущности неверным: он не вызывает гепатит и не ухудшает течение уже имеющегося гепатита (Berenguer 1996, Tillmann 1998, Rambusch 1998, Stark 1999). Ввиду его высокой распространенности у человека, остается удивительным, что, несмотря на интенсивное изучение, до сегодняшнего дня не обнаружено ни одного заболевания человека, которое было бы вызвано GBV-C-инфекцией. В эпидемиологическом исследовании случай-контроль, проведенном в Канаде, описан высокий риск развития неходжкинских лимфом на фоне виремии GBV-C (Krajden 2009). Тем не менее, в других исследования эти данные не были подтверждены (Ernst 2011, Nicolosi Guidicelli 2012).

Частота обнаружения специфических антител к GBV-C у доноров крови составляет около 10-30 %. В исследованиях по распространенности было установлено, что в индустриально развитых странах репликационно активная GBV-C-инфекция имеется менее чем у 5 % здорового населения, в то время как в некоторых развивающихся странах ее частота достигает 20%. Помимо апатогенности, это также говорит о том, что GBV-C и человек могли пройти долгий путь совместной коэволюции. К настоящему моменту в мире описано 6 генотипов GBV-C, характеризующихся резко выраженными локальными различиями в отношении распространенности. Есть указания на то, что различные генотипы характеризуются различными вирусологическими и иммуномодулирующими свойствами (Schwarze-Zander 2006, Stapleton 2011). Существуют также два серологических маркера GBV-C-инфекции, которые практически никогда не встречаются совместно: GBV-C-виремия (определяется методом ПЦР) и E2-антитела к оболочечному белку GBV-C (определяются методом ELISA). GBV-C-инфекция может сопровождаться хронической репликацией в течение нескольких десятков лет. При сероконверсии, характеризующейся появлением E2-антител, виремия прекращается, и формируется иммунитет против инфекции, который предположительно не всегда сохраняется в течение всей жизни (Таблица 1). Поскольку вирус не вызывает заболевания, до настоящего времени от рутинного обследования на GBV-C-инфекцию отказываются.

GBV-C передается через контакт слизистых оболочек, а также парентеральным и вертикальным путем, как и ВИЧ, HBV, HCV. В отличие от родственных ему гепатотропных вирусов приматов GBV-A и -B и вируса HCV человека, GBV-C является преимущественно лимфотропным вирусом (Tucker 2000). На основании описанных свойств неудивительно, что GBV-C-инфекция часто обнаруживается у ВИЧ-инфицированных пациентов и характеризуется хроническим репликационным течением.

Таблица 1: Стадии и серологические маркеры GBV-C-инфекции

Тип маркера/ метод определения	GBV-C-виремия (РНК) ПЦР/метод разветвленной ДНК	Анти-E2-антитела ELISA
Отсутствие GBV-C-инфекции	Нет	Нет
Репликация GBV-C	Да	Нет
Перенесенная GBV-C-инфекция	Нет	Да / (нет)*

## ВИЧ и GBV-C: дуэт

На конгрессе EACS, который состоялся в Гамбурге в 1997 году, междисциплинарная рабочая группа из Ганновера представила первые научные данные, которые свидетельствовали о том, что наличие GBV-C-инфекции ассоциировано с благоприятным течением ВИЧ-коинфекции. Опубликованные в ближайшее время после этого первые описания случаев GBV-C-виремии у ВИЧ-инфицированных пациентов практически не вызвали интереса (Toyoda 1998, Heringlake 1998), тем не менее, у этих пациентов, в отличие от пациентов без GBV-C-виремии, были обнаружены такие особенности, как более низкая плазменная виремия ВИЧ, более высокий уровень клеток CD4, замедленное прогрессирование заболевания с развитием картины СПИДа, более низкая смертность. Внимание к этим наблюдениям усилилось после того, как другие рабочие группы (Lefrere 1999, Yeо 2000, Xiang 2001) подтвердили эти данные в долгосрочных исследованиях, в том числе на фоне ВААРТ (Tillmann 2001, 2004, 2006, Nunnari 2003, Williams 2004, Vahidina 2012, Ernst 2014), а также у пациентов с множественной лекарственной резистентностью (Sahni 2014). Вышеуказанные модулирующие эффекты наблюдались в подгруппе, имеющей персистирующую GBV-C-виремию, но не наблюдались у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих только E2-антитела или не имеющих серологических указаний на контакт с GBV-C. GBV-C-виремия также сопровождалась улучшением качества жизни (Tillmann 2004), улучшением ответа на ВААРТ и увеличением продолжительности жизни (Zhang 2006), причем на фоне длительной эффективной АРТ дополнительные преимущества существования GBV-C-инфекции в течение 20 лет были менее выраженными (Ernst 2014).

В некоторых других исследованиях, в том числе двух исследованиях, проведенных исключительно на женщинах (Kaye 2005, Williams 2005), были получены противоречивые данные (обзор: Battharai 2012a): какого-либо положительного влияния GBV-C-виремии на ВИЧ-инфекцию выявлено не было (Birk 2002, Bjorkman 2004, Kaye 2005, Williams 2005). Тем не менее, в одном из исследований не учитывались различия между GBV-C-виремией и носительством анти-E2 (Sabin 1998). Еще в одном исследовании статус GBV-C-виремии оценивался только на момент начала исследования, без оценки его дальнейшей динамики (van der Bij 2005). Однако при изолированном наблюдении за пациентами, имеющими стойкую репликацию GBV-C, было зафиксировано благоприятное течение ВИЧ-инфекции. Также было выявлено ослабление данного эффекта у лиц женского пола, вероятно, полоспецифическое (Kaye 2005, Williams 2005). Тем не менее, еще в эру до ВААРТ у беременных женщин, имеющих низкую ВИЧ-виремию, было описано снижение риска вертикальной передачи ВИЧ при наличии GBV-C-виремии (Handelsmann 2006). Причем риск вертикальной передачи ВИЧ имел обратную связь с GBV-C-репликационным статусом ребенка, а не матери. Поразительным было и то, что риск вертикальной передачи GBV-C-

инфекции ребенку повышался в том случае, если ВИЧ-/GBV-C-коинфицированная мать получала АРТ (Bhanich Supapol 2009). В одной из педиатрических когорт ВИЧ-инфицированных пациентов с гемофилией также наблюдалось более благоприятное течение заболевания в случаях наличия GBV-C-репликации (Tenckhoff 2012). Особенностью данной когорты было то, что большинство GBV-C-положительных детей приобрели данную инфекцию лишь в ходе исследования.

Результаты одного из многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что коинфекция GBV-C 2 генотипа ассоциирована с увеличением количества клеток CD4 (Schwarze-Zander 2006), что может объяснять региональные различия, наблюдаемые в когортных исследованиях.

Если обобщить эти данные, во многих исследованиях было выявлено более или менее положительное иммунологическое и клиническое влияние GBV-C-репликации на течение ВИЧ-инфекции. Лишь в нескольких исследованиях подобных различий выявлено не было. До настоящего времени ни в одном из исследований не наблюдалось отрицательного влияния GBV-C-виремии на течение ВИЧ-инфекции.

Таблица 2: Благоприятные эффекты РНК GBV-C у ВИЧ-инфицированных пациентов

Подъем / увеличение	Снижение / уменьшение
• Количество Т-клеток CD4+	• Уровень плазменной виремии ВИЧ
• Ответ на ВААРТ	• Риск вертикальной передачи инфекции (мать → ребенок)
• Продолжительность жизни	• Скорость прогрессирования заболевания в СПИД
• Качество жизни	• Иммунная активация (Т-клетки и ЕК-клетки)

## GBV-C, ВИЧ и HCV: трио

Все три вируса имеют одни и те же пути передачи. В этом отношении принципиально соблюдение осторожности относительно выделения искажающих статистических факторов. Установлено, что лица, коинфицированные ВИЧ, HCV и GBV-C, менее склонны к прогрессирующему течению заболеваний печени, в отличие от лиц, не экспрессирующих РНК GBV-C (Barbosa 2009, Verzsényi 2009), также у них наблюдался более благоприятный ответ на терапию интерфероном и рибавирином (Hofer 2011). Это можно объяснить взаимным подавлением обоих флавивирусов (HCV и GBV-C) и их влиянием на ВИЧ-инфекцию. Положительное влияние GBV-C на течение ВИЧ-инфекции наблюдалось также у детей с гемофилией, несмотря на то, что дети GBV-C+/ВИЧ+ имели более высокую частоту репликационно активного гепатита С, чем GBV-C-отрицательные/ВИЧ+ дети (Tenckhoff 2012). В этом отношении поднимался вопрос о том, следует ли по возможности поддерживать персистирующую GBV-C-виремию у ВИЧ-инфицированных лиц.

На практике сообщается о следующих особенностях динамики РНК GBV-C у ВИЧ-инфицированных лиц: как при естественном течении, так и на фоне интерферонотерапии происходит конверсия, при которой анализ на РНК GBV-C становится отрицательным, а анализ на анти-Е2 – положительным. Это сопровождается изменением течения заболевания на неблагоприятное (Williams 2004, Bjorkman 2004, van der Bij 2005), что может стать причиной для потенциального предубеждения против интерферонотерапии гепатита С, которая по достоверным данным может приводить к временному или стойкому прекращению репликации GBV-C (Yu 2011, Hofer 2011). Это было подтверждено в крупных многоцентровых исследованиях: у GBV-C-РНК-положительных пациентов на фоне интерферонотерапии происходило прекращение репликации GBV-C, тем не менее, это не сопровождалось ухудшением исхода заболевания (Schwarze-Zander 2006).

## Потенциальные механизмы патогенеза

Как до сегодняшнего дня не решен вопрос о том, что появилось раньше: курица или яйцо», все еще не установлено, является ли репликация GBV-C феноменом, сопутствующим благоприятному течению ВИЧ-инфекции, или его причиной.

Ввиду дефицита первичных данных, описывающих взаимосвязь между GBV-C-виремией и улучшением клинического состояния при одновременном наличии ВИЧ-инфекции, не было оснований для выдвижения адекватных патофизиологических гипотез, объясняющих, почему эффект инфекции GBV-C противоположен наблюдаемому при сочетании ВИЧ-инфекции с любыми другими инфекциями. Тем не менее, в настоящее время наблюдается ситуация, практически обратная прежнему дефициту данных: сегодня существует настолько большое количество информации, свидетельствующей о наличии различных патофизиологических механизмов, лежащих в основе взаимодействия между ВИЧ, GBV-C и организмом хозяина, что возникают сомнения относительно того, могут ли все они действительно играть роль *in vivo*. К настоящему моменту модулирующий эффект GBV-C (Таблица 3) в многочисленных исследованиях объяснялся ингибированием процессов прикрепления и проникновения, уменьшением количества рецепторов CD4 и хемокиновых рецепторов, активацией лигандов хемокиновых рецепторов, усилением естественного иммунитета, ослаблением процессов апоптоза и Т-клеточной активации, сдвигом Т-клеточного иммунного ответа от Тх2-опосредованного в сторону Тх1-опосредованного. Полная картина того, каким образом GBV-C осуществляет все эти плеiotропные эффекты, еще не сформирована, однако установлено, что в этом задействованы различные механизмы, опосредованные действием E2-белка, NS5A-белка и анти-E2-антител.

Большое количество разнообразных механизмов говорит об апатогенности вируса GBV-C для человека, а также о длительной совместной коэволюции человечества и данного вируса. Возможно, на протяжении длительного времени в ней принимали участие и ретровирусы, поскольку бросается в глаза высокая распространенность и вариабельность GBV-C именно в Африке, на Родине ВИЧ (Ghai 2013). Гипотетическим объяснением того факта, что ВИО в течение длительного времени существует у многих приматов, но именно ВИЧ, как его ближайший родственник, патогенный для человека, распространился среди людей в течение короткого времени, может быть конкурентное взаимодействие ВИЧ с двумя (как минимум) другими вирусами:

Согласно одной из гипотез, ввиду слабовыраженной миграции в прежние времена ранний переход ВИЧ на человека носил локализованный характер, поскольку значительная доля населения была инфицирована GBV-C, что обеспечивало относительную защиту в определенном кругу лиц. Таким образом, GBV-C затруднял распространение ВИЧ среди населения, особенно это касается вертикальной передачи инфекции (Handelsmann 2007, Bhanich-Suparol 2009). С другой стороны, эпидемии оспы, которые периодически возникали в этих регионах, приводили к крайне высокой смертности преимущественно среди лиц, имеющих даже незначительные нарушения Т-клеточного иммунитета. Таким образом, в прежние времена возможность потенциальной передачи вируса от ВИЧ-инфицированных лиц, выполнявших функцию резервуара инфекции, была в значительной мере затруднена, или эрадикация инфекции происходила задолго до того, как ВИЧ мог приобрести высокую распространенность в популяции.

Эта гипотеза могла бы не только объяснить, почему ВИЧ-инфекция приобрела всемирные масштабы уже на ранних этапах своего существования, но и стать поводом для потенциального утверждения уже существующей теории коэволюции и внесения дополнительных уточнений в тщательно проработанную концепцию разнообразных взаимодействий между ВИЧ и GBV-C. На основании этого можно будет вывести новую терапевтическую концепцию (Bagasra 2012).

История изучения коинфекции GBV-C-/ВИЧ берет свое начало от описательных, эпидемиологических исследований, уже на ранних этапах которых были получены

абсолютно неожиданные результаты о том, что GBV-C-виремия обеспечивает положительное клиническое воздействие на течение ВИЧ-инфекции. С тех пор изучение этой темы перешло из клиник в лаборатории вирусологов и теоретиков. Выявление почти неисчислимого количества разнообразных антиретровирусных и иммуномодулирующих патофизиологических механизмов поднимает большое количество дополнительных вопросов, но также создает основу для разработки новых успешных стратегий лечения. В последнее время появляются хорошие обзорные работы, посвященные все более комплексному изучению данной темы, которые можно рекомендовать интересующемуся читателю для дальнейшего изучения (Bhattarai 2012a, Maidana-Giret 2012, Schwarze-Zander 2012, Shankar 2011).

Таблица 3: Механизмы взаимодействия между GBV-C, ВИЧ и иммунной системой организма-хозяина

Механизм (действующий принцип)		Эффект / эффектор	Ссылка
Ингибирование проникновения ВИЧ в клетку (E2-белок вируса GBV-C)	E2-белок GBV-C напрямую блокирует молекулу ВИЧ-фузионного комплекса	Ингибирование посредством локальной пептидной последовательности E2-белка (269-286)	Jung 2007, Mohr 2009, Herrera 2009, Eissmann 2014
Нарушение регуляции CXCR4 и CD4 (NS5A-белок вируса GBV-C)	Снижение экспрессии рецепторов CD4 и CXCR4. Усиленное высвобождение лиганда SDF-1 к рецептору CXCR4	Ингибирование посредством локальной пептидной последовательности NS5A-белка (152-167)	Chang 2007, Ziang 2008, Schwarze-Zander 2010
Нарушение регуляции CCR5	Повышение уровня лигандов к рецептору CCR5 ( $\beta$ -хемокины: RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ )		Nattermann 2003, Xiang 2004, Tillmann 2002
Усиление неспецифического иммунитета	GBV-C является индуктором плазмоцитоидных дендритных клеток (пДК) и активирует интерферон-регуляторные гены.	Активация (CD80 <sup>+</sup> ) пДК, повышение концентрации мРНК, необходимой для осуществления функции IFN- $\gamma$ - и РНК-зависимой протеинкиназы R (PKR) на фоне GBV-C-виремии. Точный механизм неизвестен	Lalle 2008
Нормализация усиленного апоптоза	Нормализация уровня CD95 (Fas-лиганд) при GBV-C-виремии у ВИЧ-инфицированных лиц, не получающих ВААРТ	Снижение активности апоптоза Т-клеток	Mönkemeyer 2008
Сдвиг Т-клеточного иммунитета в сторону Th1-опосредованного иммунного ответа (частично с участием белка NS5A)	GBV-C-виремия приводит к стабилизации Th1-опосредованного цитокинового профиля (к примеру, ИЛ-2, ИЛ-12) и обратному снижению повышенного уровня Th2-опосредованных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).	Как и влияние на неспецифический иммунный ответ, это частично опосредовано активацией пДК. Данным эффектом частично объясняется тот факт, что при введении ИЛ-2 GBV-C-положительным лицам наблюдается слабовыраженная экспансия клеток CD4. Данный эффект частично опосредован белком NS5A.	Nunnari 2003, Ryzde 2012, Stapleton 2009

Таблица 3: Механизмы взаимодействия между GBV-C, ВИЧ и иммунной системой организма-хозяина (продолжение)

Механизм (действующий принцип)	Эффект / эффектор	Ссылка	
Нормализация усиленной Т-клеточной активности	Снижение экспрессии CD38+, CCR5+, CD69 и CD25 на Т-клетках на фоне GBV-C-виремии	GBV-C-виремия сопровождается снижением продукции ИЛ и ИЛ-2-индуцированной Т-клеточной пролиферации	Maidana-Giret 2009 Bhattarai 2012b
Нормализация повышенного уровня активации ЕК-клеток, моноцитов и В-клеток	Снижение экспрессии CD69 на ЕК-клетках, CCR5 – на моноцитах и CD86 – на В-клетках на фоне GBV-C-виремии	Неизвестный патофизиологический механизм	Stapleton 2013
Ингибирование процесса прикрепления к клетке (анти-Е2-антитела к вирусу GBV-C)	Анти-Е2-антитела нейтрализуют вирусные частицы ВИЧ <i>in vitro</i> и ингибируют репликацию CCR5- и CXCR4-тропных вирусов ВИЧ	Ингибирование процесса прикрепления ВИЧ к клетке-мишени, но при этом не ингибируется процесс проникновения в клетку	Mohr 2010

## Что делать с GBV-C-инфекцией?

Инфектология «кишит» жуткими микромонстрами, которые вызывают страшные заболевания. Но если существует вирусный «гамагочи» под названием GBV-C, который апатогенным образом реплицируется в организме и в случае инфицирования ВИЧ даже, вероятно, может защитить иммунную систему от повреждения, - это прекрасно. Тем не менее, эту метафору не следует воспринимать буквально, считается, что «естественный» вирус GBV-C никогда не будет играть роль непосредственного иммуномодулятора или антиретровирусного «пробиотика».

Информация о вирусе GBV-C указала новое направление научно-исследовательской деятельности, поскольку было установлено, что коинфекция реплицирующимся вирусом оказывает благоприятное влияние на основные клинические конечные точки ВИЧ-инфекции. Кроме того, данная инфекция оказывает дополнительный эффект, синергичный с антиретровирусной терапией.

Можно обобщить следующие принципы практической работы:

1. До настоящего времени анализы, позволяющие определить наличие РНК GBV-C или Е2-антител в повседневной клинической практике, отсутствуют. Таким образом, их разработка является целью клинических исследований, однако для некоторых авторов их практическое повседневное применение востребовано уже сегодня (Bhattarai 2012).
2. При индивидуальном консультировании пациента наличие GBV-C-инфекции не может играть особой роли, однако в будущем может иметь место необходимость ответа на прямые вопросы, поставленные хорошо информированными пациентами. В беседе с пациентом следует подчеркнуть, что (Tenckhoff 2012) данные об улучшении дальнейшего течения ВИЧ-инфекции при дополнительном заражении GBV-C отсутствуют (как минимум для взрослых людей). Имеющиеся данные позволяют сомневаться в пользе применения заражения данным вирусом в рамках терапевтической концепции (Xiang 2001). Кроме того, сам по себе контакт незащищенных слизистых оболочек с биологическим материалом или его парентеральное введение сопряжено с существенным общим риском.
3. GBV-C и HCV являются крайне близкими родственниками. Во времена быстрого развития перспективных методов лечения HCV-инфекции нет возможности сделать вывод о (потенциальном) воздействии данной терапии на существующую GBV-C-коинфекцию. И все

же сегодня считается неверным как то, что известная репликация GBV-C препятствует противовирусному лечению HCV-инфекции, так и то, что ей должен препятствовать неизвестный GBV-C-статус.

Таким образом, история с GBV-C продолжает оставаться загадочной. В связи с этим потенциально новые терапевтические концепции будут сохранять свое значение и в будущем, поскольку благоприятный эффект репликации GBV-C является очевидным даже на фоне применения уже имеющихся возможностей в течение нескольких десятков лет. Это потенциально свидетельствует о том, что мы не можем однозначно отказаться от применения данной стратегии в рамках дополнительного метода лечения ВИЧ-инфекции в будущем.

#### Литература

- Bagasra O, Bagasra AU, Sheraz M, Pace DG. Potential utility of GB virus type C as a preventive vaccine for HIV-1. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:335-47
- Barbosa Ade J, Baggio-Zappia GL, Dobo C, et al. Analysis of GB virus C infection among HIV-HCV coinfecting patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009, 42:591-3.
- Bhattarai N, Stapleton JT. GB virus C: the good boy virus? *Trends Microbiol* 2012(a);20:124-30.
- Bhattarai N, McLinden JH, Xiang J, Kaufman TM, Stapleton JT. GB virus C envelope protein E2 inhibits TCR- induced IL-2 production and alters IL-2-signaling pathways. *J Immunol* 2012(b);189:2211-6 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.
- Berzsenyi MD, Bowden DS, Roberts SK, Revill PA. GB virus C genotype 2 predominance in a hepatitis C virus/HIV infected population associated with reduced liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009, 24:1407-10.
- 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.
- Bhanich Supapol W, Remis RS, Raboud J, et al. Mother-to-child transmission of GB virus C in a cohort of women coinfecting with GB virus C and HIV in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2009:227-35
- Bjorkman P, Flamholz L, Naucner A, Molnégren 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. *Amer J Med 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: 67388.
- 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.
- Eissmann K, Mueller S, Sticht H, et al. HIV-1 fusion is blocked through binding of GB Virus C E2-derived peptides to the HIV-1 gp41 disulfide loop [corrected]. *PLoS One* 2013;8:e54452
- Ernst D, Pischke S, Greer M, Wedemeyer H, Stoll M. No increased incidence for GB-virus C infection in a cohort of HIV-positive lymphoma patients. *Int J Cancer* 2011;128:3013
- Ernst D, Greer M, Akmatova R, et al. Impact of GB virus C viraemia on clinical outcome in HIV-1-infected patients: a 20-year follow-up study. *HIV Med* 2014;15:245-50
- Ghai RR, Sibley SD, Lauck M, et al. Deep sequencing identifies two genotypes and high viral genetic diversity of human pegivirus (GB virus C) in rural Ugandan patients. *J Gen Virol* 2013;94:2670-8
- 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.
- 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.
- Herrera E, Gomara MJ, Mazzini S, Ragg E, Haro I. Synthetic peptides of hepatitis G virus (GBV-C/HGV) in the selection of putative peptide inhibitors of the HIV-1 fusion peptide. *J Phys Chem B*. 2009:7383-91.
- Hofer H, Aydin I, Neumueller-Guber S, et al. Prevalence and clinical significance of GB virus type C/hepatitis G virus coinfection in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2011;18:513-7 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.
- 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.
- Krajden M, Yu A, Braybrook H, et al. GBV-C/hepatitis G virus infection and non-hodgkin lymphoma: A case control study. *Int J Cancer* 2009
- 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.
- Maidana-Giret MT, Silva TM, Sauer MM, et al. GB virus type C infection modulates T-cell activation independently of HIV-1 viral load. *AIDS* 2009:2277-87.



- Maidana-Giret MT, Kallas EG. GBV-C: state of the art and future prospects. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:26-33. Monkemeyer M, Schmidt RE, Wedemeyer H, Tillmann HL, Heiken H. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fas-mediated apoptosis in HIV-1 infected patients. *J Med Virol*. 2008;1933-40.
- Mohr EL, Stapleton JT. GB virus type C interactions with HIV: the role of envelope glycoproteins. *J Viral Hepat* 2009;16:757-68
- Mohr EL, Xiang J, McLinden JH, et al. GB virus type C envelope protein E2 elicits antibodies that react with a cellular antigen on HIV-1 particles and neutralize diverse HIV-1 isolates. *J Immunol* 2010;185:4496-505. Nattermann J, Nischalke HD, Kupfer B, et al. Regulation of CC chemokine receptor 5 in hepatitis G virus infection. *AIDS* 2003; 17:1457-62.
- Nicolosi Guidicelli S, Lopez-Guillermo A, Falcone U, et al. Hepatitis C virus and GBV-C virus prevalence among patients with B-cell lymphoma in different European regions: a case-control study of the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Hematol Oncol* 2012;30:137-42
- 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.
- Rydze RT, Xiang J, McLinden JH, Stapleton JT. GB virus type C infection polarizes T-cell cytokine gene expression toward a Th1 cytokine profile via NS5A protein expression. *J Infect Dis* 2012;206:69-72
- Sahni H, Kirkwood K, Kyriakides TC, Stapleton J, Brown ST, Holodniy M. GBV-C viremia and clinical events in advanced HIV infection. *J Med Virol* 2014;86:426-32
- 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. Schwarze-Zander C, Neibecker M, Othman S, et al. GB virus C coinfection in advanced HIV type-1 disease is associated with low CCR5 and CXCR4 surface expression on CD4(+) T-cells. *Antivir Ther* 2010;15:745-52. Schwarze-Zander C, Blackard JT, Rockstroh JK. Role of GB virus C in modulating HIV disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:563-72
- Shankar EM, Balakrishnan P, Vignesh R, Velu V, Jayakumar P, Solomon S. Current Views on the Pathophysiology of GB Virus C Coinfection with HIV-1 Infection. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:47-52.
- Stapleton JT, Chaloner K, Zhang J, et al. GBV-C viremia is associated with reduced CD4 expansion in HIV-infected people receiving HAART and interleukin-2 therapy. *AIDS* 2009, 605-10.
- Stapleton JT, Fong S, Muerhoff AS, Bukh J, Simmonds P. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *J Gen Virol* 2011;92:233-46 Stapleton JT, Martinson JA, Klinzman D, Xiang J, Desai SN, Landay A. GB virus C infection and B-cell, natural killer cell, and monocyte activation markers in HIV-infected individuals. *AIDS* 2013;27:1829-32 Stark K, Doering CD, Bienzle 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.
- Tenckhoff S, Kaiser T, Bredeek F, et al. Role of GB virus C in HIV-1-infected and hepatitis C virus-infected hemophiliac children and adolescents. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:243-8
- Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV- infected patients. *NEJM* 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.
- Vahidnia F, Petersen M, Stapleton JT, Rutherford GW, Busch M, Custer B. Acquisition of GB virus type C and lower mortality in patients with advanced HIV disease. *Clin Infect Dis* 2012;55:1012-9
- 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, 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 JH, Chang Q, Jordan EL, Stapleton JT. Characterization of a peptide domain within the GB virus C NS5A phosphoprotein that inhibits HIV replication. *PLoS One* 2008;3: c2580
- 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.
- Yu ML, Chuang WL, Dai CY, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection in chronic hepatitis C patients with and without interferon-alpha therapy. *Antiviral Res* 2001;52:241-9.
- 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: 173-8

## 24. ВИЧ-инфекция и состояние почек

ANSGAR RIEKE

Увеличение возраста и количества сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов способствуют повышению частоты заболеваний почек. Так наличие сахарного диабета или артериальной гипертензии повышает риск почечной недостаточности (ПН) в 10 раз. В США этими двумя заболеваниями обусловлен 71 % случаев проведения заместительной почечной терапии (Winston 2008). Согласно данным когортных исследований, распространенность сахарного диабета среди ВИЧ-инфицированных пациентов мужского пола уже составляет около 12 %, что в 4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту ВИЧ-отрицательной популяции (Winston 2008). Повышение частоты ПН с возрастом у ВИЧ-инфицированных пациентов выражено особенно резко (Goulet 2007). Степень поражения почек, а также выраженность протеинурии у ВИЧ-инфицированных пациентов являются независимыми прогностическими факторами летального исхода, при этом половина всех пациентов умирает от сердечно-сосудистых причин (USRDS 2010). Индикатором развития заболевания почек является повышение уровня креатинина. Международная классификация ПН основывается на скорости клубочковой фильтрации – СКФ (измеряется в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):

Стадия I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	> 90
Стадия II	Поражение почек с легким снижением СКФ	60-89
Стадия III	Умеренное снижение СКФ	30-59
Стадия IV	Выраженное снижение СКФ	15-29
Стадия V	Почечная недостаточность	< 15

### Нефропротекция

Острая почечная недостаточность у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается в целом вдвое чаще, чем у неинфицированных, уровень летальности с поправкой при этом также значительно выше (Wyatt 2006). Несмотря на АРТ, частота проведения заместительной почечной терапии не снижается. Особенно характерно это для афроамериканцев, у которых риск почечной недостаточности при ВИЧ-инфекции в 10 раз выше, чем у неинфицированных лиц (Lucas 2007).

Утверждены следующие принципы нефропротекции: отказ от никотина, снижение АД до уровня менее 140/80 мм рт. ст. (или < 130/80 при протеинурии), а также профилактика и лечение сопутствующего сахарного диабета или метаболического синдрома. Ввиду ВИЧ-ассоциированных изменений клубочкового и канальцевого аппарата, при поражении почек лечение всегда следует начинать с назначения АРТ (Choi 2009).

### Клиническая картина и диагностика нефропатии

Клиническая картина поражения почек часто характеризуется неспецифическими проявлениями, такими как утомляемость, нарушения концентрации внимания, потеря аппетита, повышение артериального давления, также возможно появление отеков. Различают преренальную, интратренальную (клубочковую, канальцевую, интерстициальную) и постренальную почечную недостаточность. УЗИ позволяет быстро выявить постренальные нарушения оттока мочи (обструкция мочеточника, гипертрофия предстательной железы?) и оценить размер почек (при ХПН почки уменьшены в размере, паренхима истончена). Анамнез позволяет установить причину почечной патологии (НПВС, инфекция, сепсис, введение контрастного вещества?). Дополнительным методом диагностики является выполнение анализа мочи с помощью экспресс-полосок или микроскопическое изучение

осадка мочи, а также определение уровня креатинина, электролитов (калий, натрий, кальций) и фосфатов в крови. Выраженность таких проявлений, как анемия, метаболический ацидоз (по результатам анализа газового состава крови), нарушение кальций-фосфатного обмена, венозные тромбозы и впервые диагностированная артериальная гипертензия, напрямую зависит от продолжительности существования заболевания почек. Это позволяет от дифференцировать острую и хроническую почечную недостаточность.

## Креатинин, цистатин, СКФ

**Повышения сывороточного уровня креатинина** следует ожидать лишь при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более чем на 50 %. Однако сывороточный уровень креатинина зависит от мышечной массы и пола, поэтому сам по себе не является достаточным маркером оценки функции почек. Выделение креатинина осуществляется преимущественно путем клубочковой фильтрации, а также секреции в проксимальных канальцах. Долутеграви́р и кобицистат блокируют этот процесс (см. ниже). Обусловленное этим повышение уровня креатинина приблизительно на 0,14 мг/мл не свидетельствует о снижении СКФ. Цистатин С постоянно образуется из всех ядродержащих клеток, поэтому его клиническое значение у ВИЧ-инфицированных пациентов является спорным ввиду наличия процесса хронического воспаления на фоне вiremии (Dharnidharka 2002, Jaroszewicz 2006). Измерение клиренса охватывает ранние «креатинин-слепые» стадии почечной недостаточности и имеет особое значение в тех случаях, когда можно ошибочно переоценить функцию почек ввиду низкой мышечной массы пациента. Из четырех существующих методов измерения СКФ в научных исследованиях применяется преимущественно формула СКД-Ері, которая может использоваться лишь при умеренно выраженной почечной недостаточности. В исследовании EuroSIDA почти 125000 измерений у более чем 9000 ВИЧ-инфицированных пациентов было выполнено по формуле Кокрофта-Голта, однако формула СКД-Ері также характеризуется достаточной эффективностью в выявлении ПН (Mocroft 2013). Существует 4 следующих метода:

1. Формула Кокрофта-Голта:

- $(140 - \text{возраст}) \times \text{массу тела в кг} / \text{сывороточный креатинин в мг/дл} \times 72$ .  
У женщин результат необходимо умножить на 0,85.

2. Формула MDRD (точнее, но требуются дополнительные лабораторные данные):

- Клиренс креатинина [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:  $\times 0,762$ )

Или упрощенная формула, имеющая достаточную корреляцию для ВИЧ-инфицированных пациентов (Ravasi 2009):

- Клиренс креатинина [MDRD] =  $186 \times \text{креатинин [мг/дл]}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times (\text{для женщин: } \times 0,762) \times (\text{для цветных рас: } \times 1,212)$

3. Клиренс цистатина С: Цистатин С – это постоянно синтезируемый низкомолекулярный белок, степень свободной фильтрации которого не зависит от пола, мышечной массы и возраста, кроме того, его уровень имеет низкую внутрииндивидуальную вариабельность (< 5 %). Тем не менее, анализ на определение его уровня является дорогостоящим. Формула выглядит следующим образом:

- $78 \times 1 / \text{Цистатин С (мг/л)} + 4$  или:  $87 \times 1 / \text{Цистатин С (мг/мл)} - 6,9$

4. Формула СКД-Ері (Levey 2009):

- $\text{СКФ} = a \times (\text{сывороточный креатинин} / b)^c \times (0,993)^{\text{возраст}}$

Переменная *a* определяется в зависимости от расы и пола (женщины цветной расы = 166, женщины белой расы = 144, мужчины = 141), переменная *b* – в зависимости от пола (женщины 0,7, мужчины 0,9). Переменная *c* корректирует формулу в зависимости от сывороточного уровня креатинина: для женщин с уровнем < 0,7 мг/дл = -0,329; с уровнем > 0,7 мг/дл = -1,209, для мужчин: -0,411 и -1,209 соответственно.

Автоматически рассчитать СКФ по формуле можно на сайте [www.nephromatic.com/egfr.php](http://www.nephromatic.com/egfr.php).

## Протеинурия

Степень потери белка при протеинурии с последующим формированием дисбаланса фракций сывороточных белков, а также остаточная функция почек и уровень гидратации определяют такие клинические проявления, как отеки, снижение работоспособности, подверженность инфекционным заболеваниям и гиперлипидемия. Как и у больных сахарным диабетом, важнейшим индикатором летальности от заболеваний почек и ССС является наличие микроальбуминурии (анализ мочи Микрал) (Wyatt 2010). У ВИЧ-инфицированных пациентов с подтвержденной микроальбуминурией протеинурия развивается в 25 раз чаще, что сопровождается повышением риска летального исхода в два раза, несмотря на продолжение АРТ (Wyatt 2010). В связи с этим ВИЧ-инфицированные пациенты должны подвергаться тщательному обследованию на наличие почечных заболеваний, как и больные сахарным диабетом.

Протеинурия в сочетании с **«нефритическим осадком мочи»** является ведущим симптомом гломерулонефрита (ГН) и должна подвергаться количественной оценке. С клинической точки зрения различают нефритический синдром (потеря белка), острый нефритический синдром (акантоцитоз как признак ГН), быстро прогрессирующий ГН (развитие почечной недостаточности в течение нескольких дней), бессимптомную протеинурию или гематурию и хронический ГН. Эти нозологические формы требуют различного лечения совместно с врачом-нефрологом. ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧАН) – это гломерулонефрит, который чаще всего проявляется нефритическим синдромом с отеками, гипоальбуминурией, гиперлипидемией и протеинурией, которая превышает 3,5 г/сутки, однако может характеризоваться и легкой степенью тяжести.

## Анализ осадка мочи и анализ с помощью тест-полоски

Помимо солей, кристаллов (кристаллурия раньше наблюдалась, к примеру, на фоне приема индинавира) и эпителия, в моче можно обнаружить эритроциты, количество и форма которых имеют дифференциально-диагностическое значение. Сочетание протеинурии и эритроцитурии является патогномоничным признаком ГН и в сочетании с нефритическими изменениями в осадке мочи позволяет точно поставить диагноз. Кроме того, методом поляризационной микроскопии опытный специалист может подтвердить почечное (клубочковое) происхождение эритроцитов на основании обнаружения эритроцитов, деформированных при прохождении через клубочки (акантоциты). Наличие более пяти акантоцитов в поле зрения является достоверным признаком ГН. При выраженной эритроцитурии следует исключить кровотечение ниже уровня почек (опухоль мочевыводящих путей?) методом УЗИ и цистоскопии, особенно при отсутствии протеинурии как признака ГН. **Лейкоцитурия** должна быть первично подтверждена микробиологическим методом (культуральное исследование средней порции мочи), что позволяет впоследствии назначить антибиотик, соответствующий профилю резистентности возбудителя, поскольку у пациента может иметься сопутствующий интерстициальный нефрит бактериальной этиологии. При стерильной лейкоцитурии следует думать об урогенитальном туберкулезе. Это также может быть проявлением интерстициального поражения почек (к примеру, при приеме индинавира).

**Глюкозурия** (при нормальной гликемии свидетельствует о снижении почечного порога для глюкозы) или **фосфатурия** являются признаками поражения почечных канальцев, которое может иметь место при приеме определенных лекарственных препаратов, к примеру, тенофовира.

## Рутинные тесты на выявление патологии почек

Рутинное обследование ВИЧ-инфицированных пациентов включает в себя оценку сывороточного уровня натрия, калия, кальция, фосфата (каждые три месяца) и креатинина, а также СКФ. Выполнение стандартного анализа мочи каждые три месяца позволяет получить данные о наличии глюкозурии, протеинурии, эритроцитурии или лейкоцитурии.

При значительном подъеме уровня протеинурии или сывороточного уровня креатинина, а также падении СКФ ниже 60 требуется консультация нефролога (при необходимости – биопсия почек). Консультация должна быть проведена немедленно при быстром подъеме уровня креатинина (быстро прогрессирующий ГН?), при повышении уровня ЛДГ в сочетании с гипербилирубинемией и тромбоцитопенией (гемолитико-уремический синдром [ГУС] при ВИЧ-инфекции), а также при возникновении электролитных нарушений (особенно гиперкалиемии) или ацидоза, больше не поддающегося коррекции (в отличие от обычного лактацидоза на фоне терапии). Следует отметить, что легкая бессимптомная протеинурия без подъема уровня креатинина наблюдается почти у трети пациентов, не получающих терапию. Контроль должен проводиться каждые три месяца. Выраженность протеинурии может оцениваться путем расчета соотношения белка мочи и уровня креатинина в спонтанной пробе мочи, норма данного показателя  $< 1$  (пример: белок мочи 120 мг/дл, креатинин мочи 30 – протеинурия 4 г/сутки).

Нарушение функции почек также может быть симптомом ВИЧ-инфекции, поэтому его можно воспринимать как повод для начала АРТ. При выполнении визуализационных исследований следует избегать введения контрастных веществ, особенно при признаках нарушения функции почек и протеинурии, а также всех форм дефицита внутрисосудистой жидкости (включая цирроз печени). Это позволит избежать индукции развития почечной недостаточности.



Рисунок 1: Диаграмма, отражающая алгоритм оценки почечного риска при ВИЧ-инфекции.

## ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧАН)

ВИЧАН – это особая форма быстрого нарушения функции почек, наблюдаемая у пациентов афроамериканского происхождения. Данная патология была впервые описана в 1984 году, сегодня ВИЧАН является третьей по частоте причиной проведения диализа у афроамериканцев в возрасте 20-64 лет в США (Winston 2008). Существует генетическая предрасположенность к ВИЧАН, которая, вероятно, обусловлена взаимодействием человеческого гена MYH9 (тяжелая цепь немышечного миозина 9) с ВИЧ и соседним геном апополипротеина-L1, выполняющего функцию промотора. Мутации гена апо-L-1 дают эволюционное преимущество в выздоровлении от «сонной болезни», в связи с чем ВИЧАН обнаруживается практически исключительно у лиц негроидной расы и африканского происхождения (Као 2008, Копп 2008, Soleiman 2011). Даже на фоне гемодиализа одногодичная летальность без применения АРТ составляет около 50 %; АРТ снижает риск развития диализной стадии ВИЧАН на 40 %, кроме того, одногодичная выживаемость на фоне диализа и АРТ повышается с 25 до 75 % (Winston 2008). Эти пациенты чаще всего имеют плохой иммунный статус с уровнем CD4 < 100 клеток/мкл; лишь в 20 % случаев картина заболевания развивается при высоких показателях CD4. Сообщается об отдельных случаях внезапного развития почечной недостаточности в рамках острого ретровирусного синдрома. Какая-либо корреляция с уровнем вирусемии и продолжительностью существования ВИЧ-инфекции отсутствует.

Клинически чаще всего выявляется нефротический синдром с уровнем протеинурии более 3,5 г/сутки, однако он может быть и ниже. Заболевание быстро прогрессирует и может привести к потребности в диализе в течение нескольких месяцев (Szczech 2001). Артериальное давление при этом находится в пределах нормы или повышается лишь в умеренной степени, по УЗИ почки нормальных размеров.

Гистологическая картина ВИЧАН, согласно данным биопсии почек, приблизительно в 70 % случаев соответствует фокально-сегментарному склерозирующему гломерулонефриту (ФСГН), также наблюдаются дегенеративные кистозно-канальцевые изменения. На фоне ВИЧ-инфекции возможно также развитие других форм ГН, вплоть до амилоидоза почек (Daugas 2005). Описания клинических случаев позволили подтвердить прямое инфицирование ВИЧ базальной мембраны клубочков и положительное действие АРТ на гистологические изменения почек (Bruggemann 1997, Winston 2001).

На основании опыта лечения других форм ФСГН можно сказать, что лишь раннее начало АРТ, еще до рубцевания клубочков, дает надежды на успех лечения. При ВИЧАН необходимо быстрое назначение АРТ, независимо от иммунного статуса и вирусной нагрузки; если это удастся сделать до развития СПИДа, прогноз в отношении состояния почек улучшается (Lucas 2004)! Конкретные рекомендации относительно выбора схемы АРТ отсутствуют, тем не менее, следует учитывать почечную элиминацию определенных лекарственных препаратов (при снижении СКФ < 60 требуется коррекция дозы НИОТ). По этой причине TDF-содержащая схема терапии, как правило, не подходит (сравнительные данные в Таблице 2). В дополнение к АРТ необходимо назначить ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину. Необходимость применения стероидов, напротив, является спорной (1 мг/кг/сутки в течение 2-11 недель). В США признан положительный эффект стероидной терапии, наряду с АРТ, особенно при волчаночноподобном течении ВИЧАН (Gupta 2005, Naas 2005, Choi 2009).

Продолжает обсуждаться спорный вопрос об обязательном выполнении биопсии почек при ВИЧАН. Если этническая принадлежность пациента позволяет считать диагноз вероятным, оправдано немедленное начало АРТ с последующим ожиданием успеха в лечении в течение трех месяцев. В течение этого периода должно быть достигнуто полное подавление вирусной нагрузки с нормализацией артериального давления, при необходимости проводится лечение сахарного диабета и липидоснижающая терапия (к примеру, прием правастатина, аналогично кардиологическим рекомендациям при инфаркте миокарда) (Szczech 2009). Часто это

сопровождается улучшением функции почек и уменьшением выраженности протеинурии. Решение о биопсии и процедуре ее выполнения принимает врач-нефролог. На момент консультации должна учитываться степень выраженности протеинурии и снижения СКФ ( $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Для уточнения причины поражения почек и прогноза заболевания пунктат ткани почки подвергается тройному диагностическому исследованию: световая микроскопия, электронная микроскопия и иммуногистохимический анализ.

## Другие типы гломерулонефрита при ВИЧ-инфекции

У пациентов европеоидной расы типичными ВИЧ-ассоциированными заболеваниями являются прежде всего IgA-нефропатия, мембранозный и мембранопротролиферативный ГН. У ВИЧ-инфицированных пациентов, не относящихся к африканской расе, наблюдается значительное повышение частоты распространенности (5,6 - 32 %) протеинурии, по сравнению с неинфицированными пациентами (Soleiman 2011). Многие возбудители могут или вызывать постинфекционный ГН, или поддерживать хроническое течение других форм ГН. Это характерно для ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ, а также вируса гриппа, аденовирусов, хантавирусов и парвовируса В19. Острый постинфекционный ГН также может встречаться после перенесенной малярии, сифилиса и других инфекций, вызываемых такими возбудителями, как стафилококк, пневмококк, легионелла, сальмонелла. Профузная диарея, возникающая в рамках инфекционного заболевания кишечника, приводит к дополнительному повышению риска циркуляторной почечной недостаточности.

При **мембранозном гломерулонефрите** следует исключить классический «вторичный ГН» при злокачественных новообразованиях, а также гепатиты В и С. Следует помнить, что хронический гепатит С может приводить к мембранопротролиферативному ГН или криоглобулинемии, которая вызывает васкулит с поражением почек.

Самым частым заболеванием почек в Германии является IgA-нефропатия, индуктором развития которой также может выступать ВИЧ-инфекция, респираторные инфекции или инфекционный гепатит. При постинфекционном ГН первичное значение придается лечению основного инфекционного заболевания. В зависимости от течения заболевания, врач-нефролог и специалист по лечению ВИЧ-инфекции могут обсудить необходимость дополнительной иммуносупрессии.

Наличие ГН, ассоциированного с гепатитом С, может считаться поводом для начала терапии HCV-инфекции, независимо от степени выраженности фиброза печени, особенно при наличии криоглобулин-ассоциированного васкулита (рассмотреть необходимость коррекции дозы). Тем не менее, при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рибавирин должен назначаться только в сниженной дозе (к примеру, чередование суточных доз 200 мг и 400 мг) ввиду существования риска развития стойкой анемии. При применении новых ПППД, таких как боцепревир, телапревир, софосбувир и т. д., коррекция дозы не требуется, поскольку элиминация данных препаратов осуществляется печенью.

У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ, может наблюдаться развитие **гемолитико-уремического синдрома (ГУС)** или синдрома тромботической тромбоцитопенической микроангиопатии (**ТТП**), который характеризуется комбинацией таких проявлений, как повышение уровня креатинина, признаки гемолита (повышение уровня ЛДГ, тромбоцитопения), неврологические симптомы и почечная недостаточность. Патологический механизм, вероятно, основывается на индукции прокоагуляторного воздействия поверхностного гликопротеина ВИЧ gp120 на клетки эндотелия (Mikulak 2010). В этих случаях, чтобы приостановить прогрессирование заболевания до диализной стадии, обязательно выполнение плазмафереза или иммуносорбции.

## Принципы лечения гломерулонефрита

При любых формах постинфекционного ГН первичное значение придается лечению основного заболевания. Это касается гепатита В и С, а также, разумеется, ВИЧ-инфекции. В случае почечной недостаточности, вызванной хантавирусами (переносятся мышами и крысами), можно допустить спонтанное течение заболевания ввиду того, что в Европе его прогноз благоприятен.

Также особое значение имеет стабилизация АД до целевых значений ниже 140/80 мм рт. ст. или ниже 130/80 мм рт. ст. при протеинурии. Для этого используются, прежде всего, ингибиторы АПФ или блокаторы АТ-1, чаще в комбинации с диуретиками. При протеинурии, независимо от АД, необходимо назначать ингибиторы АПФ, при необходимости – в высоких дозах. При протеинурии более 0,5-1 г/сутки рекомендуется назначение блокаторов АТ-1. Потребление белка с пищей следует снизить до 0,6-0,8 г/кг/сутки; также целесообразно рекомендовать пациентам «итальянскую диету». При выраженной протеинурии (> 3,5 г/24ч) чаще всего требуется прием антикоагулянтов. При снижении сывороточной концентрации альбумина менее 25 г/л это обязательно, поскольку потеря определенных факторов системы гемостаза через почки (АТ III и многие другие) приводит к гиперкоагуляции и создает риск развития тромбозов (на фоне приема маркумара или введения низкомолекулярных гепаринов целевые значения МНО = 2-3, при необходимости – введение фактора Ха).

Потребление жидкости должно быть ограничено 1,5-2 л/сутки с учетом массы тела и наличия отеков. Особое значение имеет отказ от курения, поскольку содержание никотина в организме «дозозависимым образом» способствует повышению риска прогрессирования ГН. При гиперлипидемии требуется назначение диеты, при ее неэффективности – медикаментозное лечение. Для этого используются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, тем не менее, следует обращать внимание на потенциальные лекарственные взаимодействия (см. главу, посвященную лекарственным взаимодействиям). При нарушении функции почек прием фибратов или комбинации фибрат + статины должен осуществляться с осторожностью (кумулятивный эффект).

От анальгетиков следует отказаться, это особенно относится к «легким» анальгетикам, таким как НПВС. Врач-нефролог должен быть включен в лечебный процесс не позднее снижения клиренса креатинина менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, особенно при наличии показаний к пункции почек и иммуносупрессивной терапии.

## Тактика медикаментозной нормализации АД при ВИЧ-инфекции

Следует обращать внимание на побочные эффекты, характерные для определенных лекарственных препаратов. При приеме ингибиторов АПФ существует риск гиперкалиемии; при повышении уровня креатинина до 1,4 мг/дл назначение калийсберегающих диуретиков противопоказано; при повышении уровня креатинина > 1,8 мг/дл должны назначаться петлевые диуретики, такие как Лазикс<sup>®</sup> или Торасемид<sup>®</sup>.

Таблица 1: Коррекция артериального давления

Класс активного препарата	Препараты	Дозировка (примеры)
Ингибиторы АПФ	Лизиноприл, беназеприла гидрохлорид, фозиноприл-натрий, эналаприл и т. д.	Динацил <sup>®</sup> 5 мг/1 р/сутки утром, медленно повышать дозу до 20 мг/сутки
Бета-блокаторы	Метопролол, бисопролол	Белок-Зок <sup>®</sup> (мите) 1 x 1 таб.
Блокаторы рецепторов к АТ II	Валсартан, кандесартан телмисартан и т. д.	Блопресс <sup>®</sup> , начальная доза 2-4 мг/сутки, осторожно повышать до 16 мг/сутки
Диуретики	Гидрохлоротиазид + триамтерен	Дитид Н <sup>®</sup> 1 x 1 таб.
Антагонисты кальция	Амлодипин	Норваск <sup>®</sup> 5 мг 1 x 1 таб., по прошествии 1 недели при необходимости повысить дозу до 2 x 1 таб.



## Лекарственно-индуцированное токсическое поражение почек

Спектр медикаментозно-аллергических и аутоиммунных реакций с поражением почек не отличается от аналогичных реакций с поражением кожи или других внутренних органов. К почечной недостаточности могут привести реакции, обусловленные гуморальным или Т-клеточным иммунным ответом. Даже однократный прием некоторых анальгетиков (ибупрофен) может привести к почечной недостаточности. Об этом следует думать всегда, независимо от схемы антиретровирусной терапии. В связи с этим при коррекции схемы терапии обязателен контроль функции почек. При наличии патологических отклонений со стороны почек и факторов риска (сахарный диабет, гипертензия, гепатит, принадлежность к негроидной расе, плохой иммунный статус) контроль должен выполняться каждые 14 дней, в остальных случаях – каждые 4-6 недель в течение первого года, особенно тщательный мониторинг необходим при приеме TDF.

Острая почечная недостаточность или острый канальцевый некроз могут наблюдаться вследствие приема ацикловира, ганцикловира, адефовира, аминогликозидов или пентамидина. Канальцевая дисфункция может также возникать на фоне приема DDI, D4T или ЗТС. Острый интерстициальный нефрит аллергической этиологии может развиваться в рамках реакций гиперчувствительности к абакавиру. Описаны случаи развития мембранопролиферативного гломерулонефрита вследствие применения атазанавира и Т-20. Ритонавир или эфавиренз также могут вызывать поражение почек (Winston 2008). Среди специфических типов поражений почек при АРТ, индуцированных лекарственной токсичностью, следует особо выделить следующие:

### Кристалл-ассоциированная нефропатия

Проблемы с почками, обусловленные кристаллурией и нефролитиазом, на фоне приема современных усиленных ИП наблюдаются редко. Ранее при приеме индинавира часто отмечались случаи образования почечных камней, которые становились рентгенконтрастными при включении в их состав кальция, что позволяет спутать их с кальций-оксалатными камнями. Уратные камни, напротив, нерентгенконтрастны.

Кристаллурию могут вызывать многие препараты, поэтому их комбинация часто приводит к развитию нефролитиаза. Сюда относятся, к примеру, ампициллин, ацикловир, аспирин, ципрофлоксацин, метотрексат, витамин С, сульфаниламиды и другие препараты, повышающие уровень мочевой кислоты. В большинстве случаев острый приступ почечной колики можно купировать амбулаторно путем введения большого количества жидкости, приема бускопана и анальгетиков. Если требуется выполнение урографии, следует учитывать риск, связанный с введением контрастного вещества.

Случаи повышения сывороточного уровня креатинина на фоне долгосрочной терапии индинавиром регистрировались уже давно (Boubaker 2001, Fellay 2001). Ведущим симптомом *индинавир-нефропатии* была стерильная бессимптомная лейкоцитурия с постепенным снижением функции почек (Gagnon 2000 Dielemann 2003). Она сопровождается повышением эхогенности паренхимы почек при сохранении их нормальных размеров. Отмена препарата чаще всего приводила к полному восстановлению, поэтому именно это лечебное мероприятие является основой рекомендаций, даваемых врачом при поражении почек (EACS 2013). Поскольку каждый препарат, индуцирующий развитие кристаллурии, может приводить к интерстициальному поражению канальцев почек, для оценки степени риска со стороны почек важно собрать анамнез в отношении предшествующей АРТ. При дифференциальной диагностике стерильной лейкоцитурии следует также рассматривать такое заболевание, как урогенитальный туберкулез.

## Механизмы канальцевого транспорта и токсическое поражение канальцев почек, синдром Фанкони

Наряду с клубочковой фильтрацией веществ типа креатинина, возможен и альтернативный путь их выведения через канальцы почек. В проксимальных канальцах транспортер OAT-2 осуществляет захват креатинина из крови клетками эпителия проксимальных канальцев, после чего транспортер MATE-1 обеспечивает его секрецию в мочу. Ингибитор интегразы долутегравир блокирует OAT-2, фармакоэтансер кобицистат, напротив, блокирует MATE-1. Таким образом, оба препарата блокируют альтернативный путь выведения креатинина через эпителиальные клетки почечных канальцев, что приводит к незначительному повышению его сывороточного уровня (0,14 мг/дл) или к снижению рассчитанной скорости СКФ приблизительно на 15 мл. Естественно, реальная СКФ при этом не изменяется ввиду отсутствия действия на клубочковый аппарат почек. Таким образом, Тивикей® может применяться у пациентов с нарушенной функцией почек. Тем не менее, следует соблюдать осторожность в комбинации с тенофовиrom, поскольку в этом случае при определенных обстоятельствах может быть затруднена диагностика истинного нарушения функции почек, а при снижении СКФ менее 60 мл/мин требуется снижение дозы TDF. В связи с этим комбинированный препарат Стрибилд® должен назначаться только пациентам, имеющим рСКФ > 90 мл/мин, а при уровне менее 70 мл/мин его назначения следует избегать.

Помимо элиминации путем клубочковой фильтрации, тенофовир захватывается транспортером OAT-1 и попадает в клетки эпителия почечных канальцев, после чего активно (АТФ-зависимым образом) секретруется в мочу проксимальных канальцев при участии транспортеров MRP 2 и 4. При снижении истинной клубочковой фильтрации (например, при острой почечной недостаточности) большее количество TDF элиминируется посредством клеток канальцевого эпителия (повышение активности OAT-1). Это приводит к повышению концентрации TDF в данных клетках, что посредством нарушения функции митохондриальной полимеразы-гамма приводит к снижению АТФ-зависимой транспортной способности MRP 2 и 4. Это может привести к повреждению канальцев (Perazella 2010), которое прямо пропорционально концентрации TDF; в связи с этим к группе риска относятся пациенты с низкой массой тела (Nishijima 2012).

Если содержание веществ, отфильтрованных в клубочке из первичной мочи, превосходит способность клеток канальцевого эпителия к обратной резорбции, эти вещества выделяются в мочу. Типичным примером является глюкозурия. Нарушение функционирования системы канальцевого транспорта может также быть обусловлено приемом таких препаратов, как цидофовир и тенофовир. В этом случае говорят о вторичном (лекарственно индуцированном) синдроме Фанкони. Он характеризуется нарушением функционирования канальцевой системы без изменений СКФ. При этом наблюдается увеличение содержания фосфатов, аминокислот и глюкозы в моче и уменьшение содержания фосфатов в крови. Потеря аминокислот, фосфатов, глюкозы, бикарбонатов, других органических и неорганических веществ и воды может клинически проявляться учащенным мочеиспусканием, жаждой, утомляемостью, болями в костях и слабостью, позже развиваются вторичные изменения костного метаболизма.

Не каждый случай **гипофосфатемии** (< 0,8 ммоль/л) – это синдром Фанкони. Тем не менее, в подобных случаях следует соблюдать особую осторожность при назначении новых комбинированных препаратов (Стрибилд®):

При снижении сывороточной концентрации фосфата < 0,48 ммоль/л (1,5 мг/дл) или снижении клиренса креатинина < 70 мл/мин на фоне приема препарата Стрибилд® необходим повторный контроль функции почек в течение одной недели. Сюда входит оценка уровня гликемии, содержания калия в крови, а также концентрации глюкозы в моче. При продолжающемся снижении клиренса креатинина < 50 мл/мин или снижении сывороточной концентрации фосфата до 1,0 мг/дл Стрибилд® необходимо отменить, поскольку

обязательная коррекция интервала между приемами доз для комбинированного препарата невозможна.

Гипофосфатемия также может развиваться на фоне избыточного употребления алкоголя, сахарного диабета, кахексии, диареи или нарушений метаболизма витамина D, а также гиперпаратиреоза. Частота данного явления у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ, составляет около 10 %, у пациентов, получающих АРТ, она составляет около 23 %, а при приеме тенофовира его частота достигает 31 % (Day 2005). Причины могут быть различными, к примеру, низкое потребление фосфатов с пищей (норма около 1200 мг/сутки). При получении патологических показателей ( $< 0,8$  или  $0,6$  ммоль/л [по разным источникам]) должен выполняться контрольный анализ, наличие других признаков является основанием для обследования на синдром Фанкони. С целью выявления других причин гипофосфатемии можно выполнить анализ на уровень интактного паратгормона и витамина D, а также уточнить анамнез относительно приема диуретиков, рвоты или онкологических заболеваний. Изменение соотношения, в формуле которого учитываются концентрации фосфата и креатинина, также может быть признаком поражения почечных канальцев, однако при этом, несмотря на гипофосфатемию, более 10 % фильтруемого фосфата выводится почками (Jamison 1982).

Формула соотношения: 
$$\frac{(\text{фосфат мочи в мг/дл}) \times (\text{сывороточный креатинин в мг/дл})}{(\text{сывороточный фосфат в мг/дл}) \times (\text{креатинин мочи в мг/дл})}$$

Описанные эпизоды развития почечной недостаточности относятся, прежде всего, к случаям предшествующего наличия патологии почек. Чаще всего подобные эффекты наблюдаются при приеме комбинаций антиретровирусных препаратов, состоящих из усиленного ИП и тенофовира, а также при наличии сопутствующих заболеваний, таких как цирроз печени или гепатит. В связи с этим выбор схемы АРТ при протеинурии, нефротическом синдроме, циррозе печени и/или дислипотеинемии должен осуществляться тщательно, с учетом мнения врача-нефролога; также следует отказаться от потенциально нефротоксичных препаратов, таких как цидофовир, адефовир, тенофовир или комбинаций фиксированных доз. Прием НИОТ принципиально возможен (к примеру, абакавир или АВС+ЗТС при СКФ  $> 50$  мл/мин).

## Почечная недостаточность и АРТ

При прогрессирующей ПН, если позволяет профиль резистентности, в качестве «варианта, нейтрального в отношении почек», можно рассмотреть возможность назначения комбинации ИП/г + ралтегравир, двух усиленных ИП, комбинации ННИОТ/ИП, а также комбинаций, содержащих долутегравир или маравирик. Применение НИОТ часто является невозможным. Рекомендуются тщательный мониторинг сывороточного уровня креатинина и фосфата, а также протеинурии, эритроцитурии, глюкозурии.

## Тенофовир

Ввиду широкого использования тенофовира, особый интерес вызывает его долгосрочная нефротоксичность. Повышение риска поражения почек при приеме данного препарата уже в течение длительного времени регистрируется в крупных когортных анализах, однако последние данные свидетельствуют об уменьшении выраженности данного явления. По-видимому, это обусловлено тем, что в настоящее время врачи стали отменять TDF (либо вообще перестали его назначать) уже на ранних этапах выявления нарушений функции почек или возникновении факторов риска (пожилой возраст, протеинурия, СКФ  $< 80$  мл/мин). Результаты исследований указывают на то, что повышение риска поражения канальцев при приеме TDF (Dauchy 2011) более выражено, чем при приеме АВС+ЗТС (Moyle 2010). Даже с

учетом данных метаанализа результатов 17 исследований, свидетельствующих лишь о незначительном снижении СКФ (-3,92 мл/мин) и лишь о незначительном повышении риска почечной недостаточности (+0,7 %), назначение TDF требует критического подхода и регулярного мониторинга функции почек (Cooper 2010). В крупной когорте DAD (n=22603) снижение СКФ более чем на 20 мл или ниже 70 мл/мин коррелировало с приемом TDF, усиленного атазанавира и лопинавира (Derek 2013). Аналогичная картина наблюдалась в когорте EuroSIDA: частота ПН составила 1,05 случая на 100 пациенто-лет. Здесь также существовала взаимосвязь с приемом TDF, атазанавира/г и лопинавира/г. Следует отметить, что пациенты с ПН, относящиеся к когорте EuroSIDA, не исключались из исследования, в отличие от пациентов когорты DAD (Derek 2013). Частота сообщений о нежелательных явлениях со стороны почек, полученных фирмой-производителем, составила 29,2 случая на 100000 пациенто-лет (Nelson 2006). В проспективном исследовании GS903E/934, проведенном на пациентах со здоровыми почками, подъем уровня креатинина > 1,5 мг/дл за 144 недели наблюдался менее чем в 1 % случаев, а протеинурия более 100 мг/дл – в 5 % случаев (Gallant 2008).

Ведущим нежелательным явлением со стороны почек при приеме тенофовира считается синдром Фанкони (частота 22,4/100000 пациенто-лет). Это нарушение функции почек, которое проявляется в виде **гипофосфатемии** в сочетании с нормогликемической глюкозурией и протеинурией средней степени тяжести (см. выше). Данное состояние развивается в среднем через 7-9 месяцев от начала лечения (Izzedine 2004). Полного восстановления функции почек после отмены препарата можно ожидать в 42 % случаев, для этого требуется в среднем 5 месяцев (Wever 2010). Изолированная гипофосфатемия без глюкозурии при ВИЧ-инфекции – это не синдром Фанкони. Данное состояние может быть обусловлено неправильным питанием, диареей, дефицитом витамина D, гиперпаратиреозом, приемом диуретиков, злоупотреблением алкоголем. Отмена тенофовира при этом не требуется.

Риск поражения почек при приеме TDF повышается при его сочетании с другими нефротоксичными препаратами, наличии в анамнезе почечной недостаточности или других заболеваний почек, сепсисе, дегидратации или выраженной гипертензии (Nelson 2006). В ходе когортного анализа был также зарегистрирован случай пациента, имеющего уровень CD4 менее 50 клеток/мкл, возраст старше 45 лет, сахарный диабет и длительную АРТ в анамнезе (Moore 2007). TDF элиминируется почками, в связи с чем при почечной недостаточности его дозу следует корректировать. Комбинация TDF с усиленными ИП считается возможной, даже с учетом ранее зарегистрированных клинических случаев, подтверждающих тот факт, что ритонавир повышает C<sub>max</sub> и AUC тенофовира приблизительно на 30 % (Izzedine 2005, Ray 2005). В когортных исследованиях было зафиксировано снижение СКФ на 7-10 мл/мин/год, при этом общее значение СКФ оставалось в пределах нормы. Следует отметить, что при использовании комбинации TDF +ИП СКФ снижалась быстрее, по сравнению с использованием ННИОТ (Goicoechea 2008, Winston 2008). Применение тенофовира во время беременности, по-видимому, не вызывает поражения почек у новорожденного (Linde 2010, pers. Mitteilung).

У пациентов, не имеющих патологии почек в анамнезе, мониторинг почечных показателей при приеме тенофовира должен проводиться ежемесячно в течение первого года терапии, а в последующем – каждые три месяца. Мониторинг должен включать в себя расчет СКФ, а также оценку содержания креатинина, фосфата и глюкозы как в сыворотке крови, так и в моче (анализ на протеинурию, глюкозурию и эритроцитурию с помощью тест-полоски). У пациентов с исходным нарушением функции почек мониторинг должен проводиться чаще. Это также относится и к другим нефротоксичным препаратам, элиминация которых из организма осуществляется при помощи почечного транспортера OAT-1 (аминогликозиды, амфотерицин В, фамцикловир, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир, ИЛ-2). В этих случаях может потребоваться еженедельный контроль анализов.

## Стрибилд®

Особую осторожность следует соблюдать при приеме комбинированного препарата Стрибилд®: возможность его применения следует рассматривать лишь у пациентов со здоровыми почками, имеющих СКФ > 90 мл/мин. При снижении сывороточного уровня фосфатов < 0,48 ммоль/л (1,5 мг/дл) или снижении клиренса креатинина < 70 мл/мин на фоне терапии в течение недели необходимо выполнить контрольные анализы, в том числе анализ на уровень глюкозы в крови, сывороточный уровень калия, а также концентрацию глюкозы в моче. В случае снижения СКФ < 50 мл/мин или снижения сывороточной концентрации фосфата до уровня 1,0 мг/дл Стрибилд® необходимо отменить, поскольку при приеме комбинированного препарата возможность коррекции дозы отсутствует.

Особую осторожность при применении TDF-содержащей схемы терапии следует соблюдать в следующих случаях:

- Нарушение функции почек на момент начала терапии (СКФ < 80 мл/мин)
- Протеинурия > 1 г / 24 ч, независимо от причины
- Комбинация с ИП/г при нарушении функции почек на момент начала терапии
- Низкая масса тела или ИМТ < 19
- Плохой контроль артериальной гипертензии или сахарного диабета
- Сопутствующий прием нефротоксичных препаратов, особенно НПВС
- Активный прием наркотиков (ПИН), в том числе кокаина и героина
- Внепеченочные проявления гепатита с поражением почек (кроме гепатита В)

## Атазанавир и почки

Согласно данным когортного анализа, прием атазанавира также можно связать с потенциальными изменениями функции почек. Так в когорте EuroSIDA было зарегистрировано повышение риска развития ПН на 21 %, по сравнению с лицами, получавшими комбинацию препаратов, не содержащую атазанавира, тем не менее, эти изменения были обратимыми (Mocroft 2010, Dauchy 2011). Факт развития нефролитиаза при приеме атазанавира также оспаривается, поскольку данное нежелательное явление встречается достаточно редко (Calza 2012): FDA зарегистрировано 30 клинических случаев, причем после отмены препарата наблюдалось полное восстановление функции почек (Chan-Tack 2007). Для пациентов, имеющих в анамнезе нефролитиаз, почечные колики или гематурию, атазанавир не является предпочтительным препаратом (EACS 2013).

## Дозировка антиретровирусных препаратов при почечной недостаточности

Необходимо обратиться к специальным рекомендациям. Поскольку ННИОТ, ИП, ИИ (также долутегравир) и маравинок элиминируются практически исключительно печенью, при отсутствии сопутствующей печеночной недостаточности коррекция дозы требуется лишь для НИОТ. При применении маравинока в комбинации с ингибитором СУР3А4 у пациентов, имеющих нарушение функции почек, требуется коррекция дозы в зависимости от типа препарата и СКФ (см. соответствующую главу, посвященную АРТ). При приеме комбинированных препаратов (комбинация фиксированных доз, ФДК) определяющее значение имеет лекарственное средство с наиболее выраженной кумулятивной способностью, при СКФ < 50 мл/мин комбинированных препаратов следует избегать.

Таблица 2: Дозировка НИОТ, маравирока и ФДК при ПН

Препарат	Стандартная дозировка	КК (мл/мин)	Дозировка
AZT (Ретровир®)	2 x 250 мг	> 10 < 10	2 x 250 мг 300-400 мг
ЗТС (Эпивир®)	1 x 300 мг или 2 x 150 мг	> 50 30-49 < 30  < 5	Стандартная доза 1 x 150 мг Первая доза – 150 мг (15 мл), затем – 100 мг (10 мл)/сутки Начальная доза – 50 мг (5 мл), затем – 25 мг (2,5 мл)/сутки
AZT+ЗТС (Комбивир®)	2 x 1 таб.	> 50 < 50	Стандартная доза Не рекомендуется
Абакавир (Зиаген®)	2 x 300 мг	> 20 < 20	Стандартная доза Избегать
AZT+ЗТС+ABC (Тризивир®)	2 x 1 таб.	> 50  < 50	Стандартная доза  Не рекомендуется
DDI (Видекс®)	1 x 400 мг (> 60 кг) 1 x 250 мг (< 60 кг) С максимальной дозой TDF 1 x 250 мг	> 60 30-59 10-29  < 10	Стандартная доза Половина стандартной дозы 1 x 150 или 100 мг  1 x 100 или 75 мг Дополнительная доза после ГД не требуется
TDF (Виреад®)	1 x 245 мг	> 50 30-49 10-29 Пациенты на ГД	Стандартная доза 245 мг каждые 2 дня 245 мг каждые 72-96 часов 245 мг каждые 7 дней после ГД (при частоте ГД 3 x 4 ч/нед.)
FTC (Эмтрива®)	1 x 200 мг	> 50 30-49 15-29 < 15 и ГД	Стандартная доза 200 мг каждые 2 дня 200 мг каждые 72 ч 200 мг каждые 96 ч
ABC+ЗТС (Кивекса®)	1 x 1 таб.	> 50 < 50	Стандартная доза Не рекомендуется
TDF+FTC (Трувада®)	1 x 1 таб.	> 50 30-49 < 30 и ГД	Стандартная доза 1 таб. каждые 48 часов Не рекомендуется
TVD+EFV/RPV (Атрипла®, Эвиплера®)	1 x 1 таб.	> 50 < 50	Стандартная доза Не рекомендуется
TVD+EVG/COBI (Стрибилд®)	1 x 1 таб.	< 90  < 70	Стандартная доза  Не рекомендуется
MVC (Целзентри®)	2 x 300 мг	50-80 < 50-30 < 30	Снижение стандартной дозы только в комбинации с ингибиторами СУР 3А4: см. инструкцию
Долутегравир (Тивикей®)	1 x 50 мг	> 15 < 15 и ГД	Стандартная доза, мониторинг! Нет данных

Представлены суточные дозировки, если не указано иное. ГД = гемодиализ

В рамках лечения HCV-инфекции возможно применение ПППД, однако при СКФ менее 50 мл/мин следует отказаться от рибавирина (внимание: анемия!). Т-20 (Фузеон®) может применяться без коррекции дозы при снижении клиренса эндогенного креатинина до

30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Данные о применении при выраженной почечной недостаточности отсутствуют, это относится также к ингибиторам интегразы и ПППД.

## ОИ и почечная недостаточность

Далее в форме таблицы представлена информация о лечении важнейших ОИ.

Таблица 3: Лечение пневмоцистной пневмонии при почечной недостаточности

	Нормальная СКФ	СКФ >50 мл/мин	СКФ 10-50 мл/мин	СКФ <10 мл/мин	Коррекция дозы при диализе
Ко-тримоксазол	160/800 мг 3 x 3 или 4 x 2 (120 мг/кг – суточная доза)	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12-24 ч	50 % каждые 24 ч	ГД: + половина дозы после диализа НПД: коррекция дозы не требуется НАВГФ: СКФ 10-50 НВВГФ: СКФ <10
Дапсон	100 мг каждые 24 ч	50-100 %	50 %	избегать	избегать
Атовахон	750 мг каждые 12 ч	100 %**	100 %**	100 %**	ГД: коррекция дозы не требуется НПД: коррекция дозы не требуется* НАВГФ: (СКФ <10)**
Пентамидин	4 мг/кг каждые 24 ч	100 %	100 % каждые 24-36 ч	100 % каждые 48 ч	ГД: (СКФ <10)** НПД: (СКФ <10)** НАВГФ: (СКФ <10)** см. текст!!!

Исследования по подбору дозы не проводились,

\*рекомендуется обычная дозировка, \*\* рекомендуется дозировка как при СКФ < 10 мл/мин. ГД = периодический гемодиализ, НПД = непрерывный перитонеальный диализ; НАВГФ = непрерывная артерио-венозная гемофильтрация, НВВГФ = непрерывная вено-венозная гемофильтрация.

Внимание: ко-тримоксазол в высоких дозах нефротоксичен, возможность его назначения следует оценивать критически

Таблица 4: Лечение токсоплазмоза головного мозга при почечной недостаточности

	Нормальная СКФ	СКФ >50 мл/мин	СКФ 10-50 мл/мин	СКФ <10 мл/мин	Коррекция дозы при диализе
Пириметамин	50-75 мг каждые 24 ч	100 %	100 %	100 %	ГД, НПД и НАВГФ: коррекция дозы не требуется
Клиндамицин	150-300 мг каждые 6 ч	100 %	100 %	100 %	ГД: коррекция дозы не требуется НПД: (СКФ <10)* НАВГФ: (СКФ <10)* НВВГФ: как при нормальной СКФ
Сульфадиазин	2 г каждые 6 ч	избегать	избегать	избегать	избегать

\* Исследования по подбору дозы не проводились, рекомендуется дозировка как при СКФ <10 мл/мин.

ГД = периодический гемодиализ, НПД = непрерывный перитонеальный диализ; НАВГФ = непрерывная артерио-венозная гемофильтрация, НВВГФ = непрерывная вено-венозная гемофильтрация.

Таблица 5: Лечение вирусных инфекций, вызванных ЦМВ, ВПГ и ВЗВ, при почечной недостаточности

Препарат	Нормальная СКФ	СКФ >50	СКФ 10-50	СКФ <10	Коррекция дозы при диализе
		мл/мин	мл/мин	мл/мин	
Ацикловир	5-10 мг/кг каждые 8 ч	5 мг/кг каждые 8-12 ч	5 мг/кг каждые 12-24 ч	2,5 мг/кг каждые 24 ч	ГД: доза после диализа НПД: СКФ <10 НАВГФ: 6,5 мг/кг каждые 24 ч НВВГФ: 6,5-15 мг/кг каждые 24 ч
Ганцикловир	5 мг/кг каждые 12 ч	3 мг/кг каждые 12 ч при СКФ 25-50 мл	3 мг/кг каждые 24 ч при СКФ 10-25 мл	15 мг/кг каждые 24 ч	ГД: доза после диализа НПД: СКФ <10 НАВГФ: 3,5 мг/кг каждые 24 ч НВВГФ: 2,5 мг/кг каждые 24 ч
Валганцик- ловир	900 мг каждые 12 ч при индукционной терапии	СКФ 40-59 мл/мин: 450 мг (25-39: каждые 24 ч 10-24: каждые 48 ч)	каждые 12 ч	Не установлено	Не установлено
Фоскавир	90 мг/кг каждые 12 ч	50-100 %	10-50 %	избегать	ГД: доза после диализа НПД: 60 мг/кг каждые 48-72 ч НАВГФ: СКФ 10-50
Цидофовир	5 мг/кг каждые 7 дней	100 %	0,5-2 мг/кг каждые 7 дней	избегать	ГД: СКФ 10-50 НПД: СКФ 10-50 НАВГФ: избегать
Фамцикловир	250 мг каждые 8 ч внутри	каждые 12 ч	каждые 48 ч	50 % каждые 48 ч	ГД: доза после диализа НПД: ? НАВГФ: СКФ 10-50

ГД = периодический гемодиализ, НПД = непрерывный перитонеальный диализ; НАВГФ = непрерывная артерио-венозная гемофильтрация, НВВГФ = непрерывная вено-венозная гемофильтрация.

#### Литература

- Ando M, Tsuchiya K, Nitta K. How to manage HIV-infected patients with chronic kidney disease in the HAART era. Clin Exp Nephrol 2012;16:363-372.
- Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. Kidney tubular damage in the absence of glomerular defects in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. Nephrol Dial Transplant 2011, 26:3224-3229.
- 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: 74-78.
- Bonjoch A, Echeverria P et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. Antiviral Res 2012, 96:65-69.
- Bruggemann LA et al. Nephropathy in HIV-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. J Clin Invest 1997, 100: 84-92
- Calza L. Renal toxicity associated with antiretroviral therapy. HIV Clin Trials 2012, 13:189-211.
- Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Bimkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. AIDS 2007;21:1215-1218.
- Choi A, Shlipak MG, Hunt P et al. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful ART. AIDS 2009, 23: 2143-9.
- Cihlar T, Ho ES, et al. Human renal organic anion transporter (hOAT 1) and its role in nephrotoxicity of antiviral nucleoside analogs. Nucleos 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.
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV- infected patients. Clin Infect Dis 2010, 51: 496-505
- Crum-Cianflone N, Ganesan A, et al. Prevalence and factors associated with renal dysfunction among HIV-infected patients. AIDS Patient Care STDS 2010;24(6):353-360.
- Dauchy et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. Kidney International. 2011



- Dauchy FA, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2011, 80:302-309.
- 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 AIDS* 2005; 38: 301- 4.
- Del Palacio M, Romero S, Casado JL. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2012, 14:179-187.
- DeJesus E, et al. *Lancet*. 2012;379:2429-2438.
- Derek M., Gallant JE. Nephrotoxicity of Antiretroviral Agents: Is the List getting longer? *J of Infectious Diseases Advance Access* Febr. 4 2013
- 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
- Fernandez-Fernandez et al. *AIDS Research and Treatment*, Volume 2011, Article ID 354908
- Flandre P, Pugliese P, Cuzin L, et al. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1700-7.
- 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.
- Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reyne A, de Guzman 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.
- Guy M, et al. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46(Pt 6):468-76.
- 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.
- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviralnaive 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 antiretroviralnaive 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.
- Kao WH, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Net Genet* 2008; 40: 1185-1192
- Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.
- 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, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008, 40:1175-1184.
- Koteff J, et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:990-996.
- Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfurvitide in a patient with impaired renal function; *Clin Infect Dis* 2004; 39: e119-e121
- Levey AS, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604- 612 Lucas, GM, Metha SH, Atta MG, et al. End stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of african- american hiv-infected and at risk-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS* 2007, 24352443
- 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.
- Miro JM, Cofan F, Trullas JC, et al. Renal dysfunction in the setting of HIV/AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:187-99. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21:1119-27. 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
- Moyle G et al. Assessment of safety and efficacy of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine in treatmentnaive HIV-1 infected subjects. *ASSERT: 96-week results*. 12 th IWADR 2010
- Nelson M, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of TDF for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21:1273-81.
- Nishijima T et al. Abstract 872, 19th CROI 2012.
- Odden MC, Scherzer R, Bacchetti P, Szczech LA, Sidney S, Grunfeld C, et al. Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study. *Arch Intern Med* 2007;167:2213-9. Okparavero AA, Tighiouart H, Krishnasami Z, et al. Use of glomerular filtration rate estimating equations for drug dosing in HIV-positive patients. *Antivir Ther* 2013 Aug 20. [Epub ahead of print]
- 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.
- Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-743.

## 656 Основные проблемы ВИЧ-медицины

- Ravasi G, Lauriola M, Tinelli C, et al. Comparison of Glomerular Filtration Rate Estimates vs. 24-h-Creatinin Clearance in HIV-positive Patients. *HIV Medicine* 2009, 10: 219- 228
- Sax P et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379:2439-2448
- Scherzer et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012, 26:867-75
- 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.
- Soleiman AF. Pathophysiologie und Pathodiagnostik HIV assoziierter Nierenerkrankungen, *Nephro Script* 2011;14: 21 - 24.
- Szczecz 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.
- Szczecz LA. Renal diseases associated with HIV infection: epidemiology, clinical course, and management. *Clin Infect Dis* 2001;33:115-9.
- Szczecz LA. HIV-related renal disease and the utility of empiric therapy: not everyone needs to be biopsied. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 20-21.
- Szczecz LA. HIV-Management of renal Disease 2013 available in CCO: [www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/Management](http://www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/Management)
- US Renal Data System, USRDS 2010 annual Data Report; atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, NIH (Oct., 26th 2010); available at <http://www.usrds.org>
- 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
- Wever et al. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, 55:78-81.
- Winston JA, 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 et al. 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.
- Winston J, Deray G, Hawkins T, et al. Kidney disease in patients with HIV Infection and AIDS. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1449-1457.
- 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.
- Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, et al. Microalbuminur. is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *J AIDS* 2010, 55:73-7.

## 25. Трансплантация органов при ВИЧ-инфекции

CHRISTIAN HOFFMANN

С 2003 года рекомендации Федеральной палаты врачей допускают включение ВИЧ-инфицированных пациентов в очередь на трансплантацию органов «после проверки определенных обстоятельств» (согласно §16 Закона о трансплантации органов). К настоящему времени выполнено около 40 трансплантаций печени, преимущественно в таких городах, как Бонн, Гамбург, Гейдельберг и Эссен (Anadol 2012). Следует принять во внимание тот факт, что увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов само по себе приводит к увеличению количества пациентов, нуждающихся в трансплантации органов, по сравнению с прежними временами. Прежде всего, повышается потребность в трансплантации печени: из 40-60 тыс. ВИЧ-инфицированных пациентов в Германии около 15 % заражены HCV, около 10 % являются носителями HBs-антигена. В некоторых когортах печеночная недостаточность как причина смерти регистрируется чаще, чем СПИД. Так называемые «скандалы в сфере трансплантации», которые возникают в последнее время, не способствуют разрядке ситуации.

Существенную роль играют заболевания почек, такие как ВИЧ-ассоциированная нефропатия и гломерулонефриты, которые повышают потребность в почечных трансплантатах. Внедрение в практику АРТ привело к значительному улучшению ранее неблагоприятного прогноза для ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на диализе (Ahuja 2000, Trullas 2008); в связи с этим в лист ожидания вносится больше пациентов, чем раньше.

### Более низкая выживаемость среди ВИЧ-инфицированных пациентов?

Аргумент против выполнения трансплантации органов у ВИЧ-инфицированных пациентов, который приводится даже сегодня, – это предположительно более низкие шансы на выживаемость. Однако с этим нельзя согласиться как минимум по двум причинам:

Во-первых, по этическим соображениям теоретическое снижение шансов на выживаемость не может быть (абсолютной) причиной отказа, особенно с учетом того, что трансплантация органов проводится у многих пожилых пациентов или больных сахарным диабетом, хотя прогноз в данном случае значительно хуже. То же можно сказать о многих пациентах с хроническим гепатитом С, которые получают печеночный трансплантат даже с учетом почти достоверной вероятности его повторного инфицирования, после чего многие пациенты умирают от цирротического поражения трансплантата (или возникает потребность в повторной трансплантации). Трансплантологи включают в лист ожидания тех пациентов, которые, независимо от типа заболевания печени, имеют ожидаемую продолжительность жизни не менее 10 лет (PD Dr. J. Tepel, Klinikum Osnabrück, pers. Mitteilung). Кто из ВИЧ-инфицированных пациентов не сможет столько прожить? Общество не может применять политику двойных стандартов, выполняя трансплантацию в одних группах пациентов и отказывая другим (Halpern 2002).

Во-вторых, сегодня ситуация не такая, как раньше. Опыт, полученный в «эру до ВААРТ», без сомнения, был неблагоприятным: об этом свидетельствуют результаты анализа всех случаев трансплантации почки, выполненных в 1987-1997 гг. в США у 63210 пациентов, 32 из которых были ВИЧ-инфицированными (Swanson 2002). В последней категории даже при уменьшении возраста донора и реципиента и улучшении совместимости по системе HLA трехлетняя выживаемость была ниже, чем в категории ВИЧ-отрицательных пациентов. В ходе многовариантного анализа было установлено, что наличие ВИЧ-инфекции независимым образом ассоциировано с повышением смертности и уменьшением продолжительности жизни после трансплантации. Неблагоприятный опыт был получен и в

отношении трансплантации печени (Bouscarat 1994), которая, кроме того, оказывала неблагоприятное влияние на течение ВИЧ-инфекции (Erice 1991).

Как выглядит ситуация сегодня? К настоящему времени проведен ряд когортных исследований, опыт которых в большинстве случаев был благоприятным (Таблица 1). Описаны случаи, в которых продолжительность жизни после трансплантации почки достигала 13 лет (Roefs 2009), а также случаи одновременной трансплантации почки и печени (Ballarin 2008, Di Benedetto 2011). Хирургические осложнения встречаются не чаще, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов (Harbell 2012). Стала принципиально возможной повторная трансплантация (Gastaca 2012).

Критериями отказа от трансплантации в большинстве стран являются снижение уровня CD4 менее 200 клеток/мкл для трансплантации почки и менее 100 клеток/мкл для трансплантации печени, а также наличие неконтролируемой вирусной нагрузки (Trullas 2011). СПИД-ассоциированные заболевания, кроме ПМЛ, чаще всего не относят к критериям исключения.

Таблица 1: Отдельные исследования по трансплантации органов у ВИЧ-инфицированных пациентов

Источник	n	Течение, основные результаты
Landin 2010 (всемирное исследование)	254 N	1-годичная выживаемость 93 %, отторжение органа 36 % (метаанализ 12 серий клинических случаев)
Stock 2010 (США)	150 N	3-годичная выживаемость пациента и трансплантата 88 % и 74 % соответственно, относительно высокая частота отторжения органа
Locke 2009 (США)	100 N	1-годичная выживаемость трансплантата несколько меньше, чем у 36492 ВИЧ-отрицательных пациентов контрольной группы за 2004-2006 гг. (87,9 % и 94,6 % соответственно, p=0,03)
Duclos 2008 (Франция)	35 L	2-годичная выживаемость у пациентов с коинфекцией ВИЧ/НСV составила 73 % (по сравнению с 91 % у лиц с НCV-моноинфекцией). В ходе многовариантного анализа выживаемость была ассоциирована только с неблагоприятным значением индекса MELD (у ВИЧ-инфицированных пациентов печеночная недостаточность продолжала прогрессировать)
Terrault 2012 (США)	89 L	Проспективные данные: 3-годичная выживаемость у пациентов с коинфекцией ВИЧ/НСV составила 60 % (по сравнению с 79 % у лиц с НCV-моноинфекцией), 3-годичная выживаемость трансплантата составила 53 % (по сравнению с 74% у лиц с НCV-моноинфекцией)
Mindikoglu 2008 (США)	138 L	Ретроспективные данные: 2-годичная выживаемость составила 70 % (по сравнению с 81 % у ВИЧ-отрицательных пациентов). Неблагоприятный прогноз был характерен только для НCV-коинфекции
Miro 2012 (Испания)	84 L	5-годичная выживаемость при ВИЧ/НСV-коинфекции составила 54%, при НCV-моноинфекции – 71 %.
Anadol 2012 (Германия)	38 L	60 % пациентов через 61 месяц после трансплантации были еще живы, в течение первых трех мес. было зарегистрировано 6 летальных исходов. Повторное инфицирование трансплантата НCV наблюдалось у всех пациентов, повторного инфицирования HBV у 11/12 пациентов удалось избежать

Мес. = месяцы, N = трансплантация почки, L = трансплантация печени.

## Повторное инфицирование трансплантата HBV и HCV

Повторное инфицирование трансплантированного органа – это проблема не только ВИЧ-инфицированных пациентов, но и, прежде всего, больных гепатитом С и В. При гепатите С повторное инфицирование неминуемо, чаще всего, чтобы его избежать, применяется интерферонотерапия + рибавирин. Частота излечения при этом является относительно низкой (Miro 2011). Новые препараты, такие как боцепревир и телапревир, могли бы изменить ситуацию. Тем не менее, наличие НCV-коинфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших трансплантацию печени, остается независимым фактором

уменьшения продолжительности жизни (Mindikoglu 2008, Miro 2012, Terrault 2012). К факторам риска относятся, в том числе, пожилой возраст, HCV-инфекция у донора, неблагоприятное значение индекса MELD до трансплантации и низкий индекс массы тела. При HBV-инфекции чаще всего применяются иммуноглобулины и ЗТС. Как правило, подобное лечение позволяет предотвратить повторное инфицирование, в отличие от HCV-инфекции. При резистентности к ЗТС чаще всего могут успешно применяться нуклеоз(т)идные аналоги, такие как адефовир, тенофовир, телбивудин или энтекавир (Tateo 2009, Coffin 2010).

## **Ухудшают ли иммуносупрессанты состояние иммунной системы?**

Часто обращают внимание на риск, связанный с иммуносупрессивной терапией. Это особенно касается герпетических инфекций (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, ВГЧ-8), поскольку заражение этими вирусами или их реактивация могут представлять опасность как для ВИЧ-инфицированных пациентов, так и для других пациентов, перенесших трансплантацию (Fishman 2001). Тем не менее, на новых когортах пациентов это не подтверждено. В крупной когорте США было зарегистрировано лишь два случая тяжелых инфекций (1 случай ЦМВ-инфекции, 1 случай кандидозного эзофагита). У большинства пациентов уровень клеток CD4 остался стабильным. В немецком исследовании (Vogel 2004) у одного из пациентов было зафиксировано развитие саркомы Капоши, причем на фоне иммуносупрессивной терапии наблюдалось уменьшение выраженности проявлений болезни. Тем не менее, также были получены сообщения о повышении частоты инфицирования, прежде всего, это относилось к HCV-коинфекции. В серии клинических случаев, зарегистрированных в Испании, развитие оппортунистических инфекций наблюдалось в общей сложности у 9 из 84 пациентов, причем у 7 из 84 пациентов эти тяжелые инфекции стали причиной смерти (Moreno 2012). Факторами риска летального исхода послужили наличие СПИДа в анамнезе, неблагоприятное значение индекса MELD до трансплантации и применение других иммуносупрессантов, таких как такролимус.

Результаты лабораторных исследований свидетельствуют о том, что ВИЧ-инфицированные пациенты хорошо переносят иммуносупрессивную терапию. В плацебо-контролируемом исследовании по применению низких доз циклоспорина А (2 x 2 мг/кг/сутки) у пациентов с бессимптомной ВИЧ-инфекцией отрицательного влияния на уровень клеток CD4 и CD8, а также антиген-специфический иммунный ответ выявлено не было (Calabrese 2002). У 9 ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших трансплантацию почки, наблюдалось лишь временное снижение уровня наивных клеток CD4 при отсутствии существенного влияния на маркеры активации в течение последующего года (Roland 2003). ВИЧ-инфицированные пациенты также хорошо переносили микофенолат (Селлсепт®), который применяется у пациентов, перенесших трансплантацию почки, сердца и печени.

Чтобы подавить начинающуюся реакцию отторжения трансплантата у ВИЧ-инфицированных пациентов, можно применить пробную терапию тимоглобулином. Тем не менее, тимоглобулин вызывает долгосрочное снижение уровня CD4, что в одном из небольших исследований сопровождалось повышением частоты инфекций (Carter 2006). Вероятно, также снижается количество ЦТЛ, что может привести к реактивации ВЭБ-инфекции (Gasser 2009).

Общий риск отторжения трансплантата у ВИЧ-инфицированных пациентов несколько повышен (Locke 2014). У 516 ВИЧ-инфицированных реципиентов, перенесших трансплантацию почки в период с 2003 по 2011 год, риск отторжения был в 1,7 раз выше, чем у 93027 ВИЧ-отрицательных пациентов 1,7 (95 % ДИ 1,45-2,2).

## **Существует ли взаимодействие между иммуносупрессантами и АРП?**

Взаимодействие между иммуносупрессантами и антиретровирусными препаратами представляет собой важную проблему, которая, тем не менее, поддается коррекции. Ингибиторы кальциневрина циклоsporин и такролимус метаболизируются при участии фермента системы цитохрома р450 СYP3A4 (Sheikh 1999), в связи с чем возможны выраженные изменения их плазменной концентрации при применении в комбинации АРП, особенно ИП. В данном случае можно рекомендовать лишь тщательный контроль плазменной концентрации иммуносупрессантов и антиретровирусных препаратов.

**Такролимус:** При комбинации с лопинавиром/г плазменная концентрация такролимуса повышается в 10-100 раз, что иногда требует снижения дозы на 99 % (Teicher 2007). В комбинации с ННИОТ, напротив, может применяться стандартная дозировка такролимуса (Jain 2003, Teicher 2007).

**Циклоспорин:** в комбинации с ритонавиром также требуется снижение дозы (Vogel 2004). При комбинации с усиленным фосампренавиром требуется снижение дозы в 12 раз, без усиления – в 3,5 раза (Guaraldi 2006). Взаимодействие между ННИОТ и циклоспоринном выражено в меньшей степени, тем не менее, при приеме эфавиренза иногда требуется повышение дозы циклоспорина (Tseng 2002, Frassetto 2007). В одном из исследований биодоступность циклоспорина при пероральном приеме в течение 24 месяцев характеризовалась линейным ростом и прогрессирующим снижением потребности в дозе препарата – это предположительно обусловлено взаимодействием препаратов в кишечнике (Frassetto 2003). Вероятно, прием в комбинации с циклоспоринном А или такролимусом также влияет на плазменную концентрацию ИП (Frassetto 2003, Guaraldi 2005).

**Рапамицин:** данные по его применению являются ограниченными, однако вероятно наличие клинически значимых взаимодействий с ИП (Krown 2012).

По-видимому, какие-либо проблемы, связанные с взаимодействием данного препарата с ралтегравиром или Т-20, отсутствуют (Teicher 2009, Di Biaggio 2009, Tricot 2009, Cousins 2011, Miro 2011). В связи с этим следует рассмотреть возможность применения схем терапии на основе ралтегравира, не содержащих ИП.

Вывод: подбор схемы терапии у каждого пациента должен осуществляться индивидуально. Отмена и повторное назначение антиретровирусных препаратов, а также переключение терапии должны осуществляться лишь при тщательном мониторинге плазменных концентраций препаратов! Следует понимать, что терапия на основе ралтегравира не сложнее, чем терапия на основе ИП! В данной ситуации крайне важно сотрудничество врачей-специалистов в различных областях.

## **Другие органы: сердце, легкие, поджелудочная железа, роговица**

В июне 2003 года в Медицинском журнале Новой Англии была опубликована статья, ставшая сенсацией (Calabrese 2003). Необычным был даже список авторов: в качестве последнего автора фигурировал д-р Закин (Zackin), который описал первую в мире успешную трансплантацию сердца, выполненную командой врачей из Кливленда (США), у больного СПИДом пациента, причем этим пациентом был он сам. Закин узнал о том, что он ВИЧ-инфицирован в 1992 году, за период наблюдения у исследователя Гаварда (Navard) у него было зарегистрировано несколько СПИД-ассоциированных заболеваний на фоне выраженного иммунодефицита. В ходе лечения саркомы Капоши антрациклином у пациента развилась тяжелая сердечная недостаточность со снижением фракции выброса до 10 %. Закин нуждался в постоянном введении катехоламинов, а в последующем даже потребовалась внутриаортальная баллонная дилатация. Тем не менее, ВИЧ-инфекция находилась под контролем, уровень CD4 на фоне АРТ был выше 350 клеток/мкл, вирусная

нагрузка была неопределяемой. Ввиду ятрогенного поражения миокарда было, наконец, принято решение о необходимости поставить пациента в лист ожидания, в апреле 2001 года была выполнена трансплантация сердца. Несколько эпизодов отторжения трансплантата были купированы путем краткосрочной стероидной терапии. В настоящее время продолжают появляться публикации об успешной трансплантации сердца в различных ситуациях (Morgan 2003, Uriel 2009, Castel 2011, Uriel 2014). Также описаны случаи трансплантации роговицы (Vincenti 2002), легких (Bertani 2009, Kern 2014) и комбинированной трансплантации почки и поджелудочной железы (Toso 2003, Genzini 2010, Miro 2010, Grossi 2012).

## Практический подход к проблеме трансплантации

Рекомендуется иметь прямой контакт с крупными центрами трансплантации, имеющими опыт лечения ВИЧ-инфицированных пациентов (Бонн, Эссен, Гамбург, Гейдельберг). Основной задачей врача, осуществляющего лечение ВИЧ-инфекции, является достижение неопределяемой вирусной нагрузки, чтобы минимизировать риск инфицирования трансплантата. Существует также должность врача-консультанта, который должен заниматься вопросами поиска, обследования и информирования таких пациентов! Иногда трансплантологи могут быть не в курсе последних достижений ВИЧ-медицины и должны быть информированы о них (Uriel 2014). В случае необходимости можно обратиться за консультативной помощью в Немецкое общество трансплантологии, контактная информация представлена на сайте <http://www.d-t-g-online.de/>.

### Литература

- Anadol E, Beckebaum S, Radecke K, et al. Orthotopic liver transplantation in human-immunodeficiency-viruspositive patients in Germany. *AIDS Res Treat.* 2012,-2012:197501..
- Ballarin R, Di Benedetto F, Masetti M, et al. Combined liver-kidney transplantation in an HIV-HCV-coinfected patient with haemophilia. *AIDS* 2008, 22:2047-9.
- Bertani A, Grossi P, Vitulo P, et al. Successful lung transplantation in an HIV- and HBV-positive patient with cystic fibrosis. *Am J Transplant* 2009, 9:2190-6.
- Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P Bismuth H, Saimot AG. An observational study of 11 French liver transplant recipients infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 1994, 19:854-9.
- Calabrese LH, Albrecht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV-1-infected patient with advanced disease. *N Engl J Med* 2003, 348:2323-8.
- 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.
- Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 753-60.
- Castel MA, Pérez-Villa F, Miro JM. Heart transplantation in HIV-infected patients: more cases in Europe. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30:1418.
- Coffin CS, Stock PG, Dove LM, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfectd transplant recipients. *Am J Transplant* 2010, 10:1268-75.
- Cooper C, Kanters S, Klein M, et al. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *AIDS* 2011, 25:777-86.
- Cousins D, Topping K, Lee V, Sweeney J, Lawton M. Successful tacrolimus treatment following renal transplant in a HIV-infected patient with raltegravir previously treated with a protease inhibitor based regimen. *Drug Metabol Drug Interact* 2011, 26:139-41.
- Di Benedetto F, D'Amico G, De Ruvo N, et al. Combined liver-kidney transplantation in patients infected with human immunodeficiency virus. *Transpl Infect Dis* 2011,13:501-6.
- Di Biagio A, Rosso R, Siccardi M, et al. Lack of interaction between raltegravir and cyclosporin in an HIV-infected liver transplant recipient. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64:874-5.
- Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebagh M, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfectd with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008;47:407-17. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr. HIV infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991, 13:537-47.
- Fishman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: obstacles and opportunities. *Transplant Proc* 2001, 33:1310-4
- Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation* 2005, 80:13-7.
- Frassetto LA, Browne M, Cheng A, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV- 1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2816-20.
- Fruhauf NR, Koditz R, Radecke K, et al. Organ transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients. Results of a survey in German transplantation centres. *Chirurg* 2004, 75:681-6.

- Gasser O, Bihl F, Sanghavi S, et al. Treatment-dependent loss of polyfunctional CD8+ T-cell responses in HIV- infected kidney transplant recipients is associated with herpesvirus reactivation. *Am J Transplant* 2009, 9:794-803.
- Gastaca M, Aguero F, Rimola A, et al. Liver retransplantation in HIV-infected patients: a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2012, 12:2465-76.
- Genzini T, Noujaim HM, Mota LT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a human immunodeficiency virus-positive recipient: a case report. *Transplant Proc* 2010, 42:591-3.
- Grossi PA, Righi E, Gasperina DD, et al. Report of Four Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants in HIV-Positive Recipients With Favorable Outcomes. *Am J Transplant* 2012, 12:1039-1045.
- Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Pharmacokinetic interaction between Amprenavir/Ritonavir and FosAmprenavir on cyclosporine in two patients with human immunodeficiency virus infection undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 1138-40.
- Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Role of therapeutic drug monitoring in a patient with HIV infection and end-stage liver disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2005, 37:2609-10.
- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002, 347:284-7.
- Harbell J, Fung J, Nissen N, et al. Surgical complications in 275 HIV-infected liver and/or kidney transplantation recipients. *Surgery* 2012, 152:376-81.
- Jain AB, Venkataramanan R, Egtesad B, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2003, 9:954-60.
- Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl*. 2002, 8:841-5.
- Kern RM, Seethamraju H, Blanc PD, et al. The Feasibility of Lung Transplantation in HIV-Seropositive Patients. *Ann Am Thorac Soc* 2014, 11:882-9.
- Krown SE, Roy D, Lee JY, et al. Rapamycin with antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012, 59:447-54.
- Landin L, Rodriguez-Perez JC, Garcia-Bello MA, et al. Kidney transplants in HIV-positive recipients under HAART. A comprehensive review and meta-analysis of 12 series. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:3106-15.
- Locke JE, James NT, Mannon RB, et al. Immunosuppression regimen and the risk of acute rejection in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014, 97:446-50.
- Locke JE, Montgomery RA, Warren DS, Subramanian A, Segev DL. Renal transplant in HIV-positive patients: longterm outcomes and risk factors for graft loss. *Arch Surg* 2009, 144:83-6.
- Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2008;85:359-68.
- Miro J, Castells L, Valdivieso A, et al. Treatment with pegINF + RBV of 67 HIV+ patients with recurrent HCV infection after liver transplantation: FIPSE OLT-HIV Cohort Study, 2002-2008. Abstract 964, 18th CROI 2011, Boston.
- Miro J, Manzardi C, Brunet M, et al. Combination of RAL + 3TC or FTC + ABV or TDF is safe, effective, and prevents pharmacokinetic interactions with immunosuppressive drugs in HIV-1-infected solid organ transplant recipients Abstract 664, 18th CROI 2011, Boston.
- Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Outcome of HCV/HIV-Coinfected Liver Transplant Recipients: A Prospective and Multicenter Cohort Study. *Am J Transplant* 2012 Apr 4. - [Epub ahead of print]
- Miro JM, Ricart MJ, Trullas JC, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in HIV-infected patients: a case report and literature review. *Transplant Proc* 2010, 42:3887-91
- Moreno A, Cervera C, Fortun J, et al. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected liver transplant recipients: a FIPSE/GESIDA prospective cohort study. *Liver Transpl* 2012, 18:70-81.
- Morgan JA, Bisleri G, Mancini DM, Aberegg SK, Calabrese LH. Cardiac Transplantation in an HIV-1-Infected Patient. *N Engl J Med* 2003, 349: 1388-1389
- Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003, 9:239-47.
- Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV Transplantation 2001, 72:1684-8.
- Roefs A, van der Ende M, IJzermans J, Weimar W, van Gelder T. Long-term survival after kidney transplantation in an HIV-positive patient. *Clin Transplant* 2009, 23:278-81.
- Roland ME, Stock PG. Solid organ transplantation is a reality for patients with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006; 3: 132-8.
- Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, Goldberg R, Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation* 1999, 68: 307-309.
- Spital A. Should all HIV-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The views of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1998, 65:1187-91.
- Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010, 363:2004-14.
- Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the US in the pre HAART era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Infect Dis* 2002, 4:144-7.
- Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009, 23:1069-76.
- Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallée JC, et al. Enfuvirtide: a safe and effective antiretroviral agent for human immunodeficiency virus-infected patients shortly after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009,15:1336-42.
- Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:941-52.
- Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Outcomes of liver transplantation in HCV-HIV coinfecting recipients. *Liver Transpl* 2012 Feb 12. [Epub ahead of print]
- Toso C, Berney T, Oberholzer J, et al. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. *Am J Transplant* 2003, 3:631-3.
- Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant* 2009, 9:1946-52.



- Trullàs JC, Barril G, Cofan F, et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008, 24:1229-35.
- Trullàs JC, Cofan F, Tuset M, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney Int* 2011, 79:825-42.
- Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002,16:505-6.
- Uriel N, Jorde UP, Cotarlan V, et al. Heart transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28:667-9.
- Uriel N, Nahumi N, Colombo PC, et al. Advanced heart failure in patients infected with human immunodeficiency virus: Is there equal access to care? *J Heart Lung Transplant*. 2014 May 9
- Vincenti A, Meini M, Donati D, et al. Corneal transplantation in a patient with AIDS. Abstract A10163, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona
- Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004, 10:939-44.

## 26. ВИЧ-ассоциированные заболевания кожи и слизистых оболочек

STEFAN ESSER

### Общая информация

По сравнению со здоровой популяцией, у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще развиваются дерматозы (Rothengatter 2009), поэтому состояние кожи и слизистых оболочек должно оцениваться как на момент первичного установления диагноза ВИЧ-инфекции, так и при уточнении клинической стадии. Приблизительно в 10 % случаев поводом к обследованию на ВИЧ-инфекцию и установлению первичного диагноза служат именно изменения со стороны кожи и слизистых оболочек (Itin 2008). Результаты Европейского исследования по ВИЧ-индикаторным заболеваниям (HIV Indicator Diseases across Europe Study, HIDES I, Sullivan 2011) свидетельствуют о высокой распространенности ВИЧ-инфекции среди пациентов, имеющих заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП) и определенные кожные заболевания. Распространенность ВИЧ-инфекции при наличии ЗППП составляет 4,06 % (95% ДИ 2,78-5,71), при мононуклеозоподобной картине – 3,85 % (2,26-6,10), при герпес зостер – 2,89 % (1,07-6,21), при себорейной экземе/экзантеме – 2,06 % (0,25-7,24). При ВИЧ-индикаторных заболеваниях, характеризующихся распространенностью ВИЧ > 0,1 %, выполнение анализа соответствует медицинским показаниям и является экономически выгодным. Заболевания кожи и слизистых оболочек могут диагностироваться при простом осмотре без использования вспомогательных диагностических методов, в связи с чем скрининг на них уже соответствует рекомендуемой стратегии «тестирования на ВИЧ-индикаторные состояния». Пациентам с патологическими признаками следует предложить пройти тестирование на ВИЧ-инфекцию.

В зависимости от степени выраженности иммунодефицита, у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих терапию, могут наблюдаться заболевания, проявляющиеся поражением кожи и слизистых оболочек (Schöfer 1991). Спектр ВИЧ-ассоциированных дерматозов с момента внедрения АРТ в значительной мере изменился: саркома Капоши (Friedman-Kien 1981) и оппортунистические инфекции, сопровождающиеся поражением кожи и слизистых оболочек (к примеру, язвенная форма простого герпеса, кандидозная инфекция) стали встречаться реже, в то же время продолжает увеличиваться частота побочных эффектов лекарственных препаратов и непереносимости, эпителиальных опухолей, ассоциированных с вирусными инфекциями и воздействием УФ-лучей, а также заболеваний, передаваемых половым путем (Costner 1998, Kreuter 2002, Calista 2002). Прежде всего, следует обратить внимание на возможность развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета у пациентов, начавших АРТ на фоне прогрессирующего иммунодефицита. При этом могут проявиться скрытые оппортунистические инфекции кожи и слизистых оболочек, а также может наблюдаться обострение дерматозов, таких как атопический дерматит.

Кожа и слизистые оболочки – это самостоятельные «органы» иммунной системы. Иммунодефицит сам по себе способствует появлению на поверхности тела апатогенных сапрофитов, которые могут проникать в глубокие ткани через открытые фолликулы. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще встречаются инфекции раневых поверхностей и мягких тканей, а также пиодермии. Кроме того, для них характерно повышение частоты клинически значимых инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) (Burkey 2008, Imaz 2010). Наряду с дерматозами, которые часто диагностируются при иммунодефиците (к примеру, кандидоз полости рта, герпес зостер, себорейная экзема), есть и редко встречающиеся заболевания (кожный криптококкоз, бациллярный ангиоматоз, волосатая лейкоплакия полости рта, инфекции, вызванные *Penicillium marneffeii*).

Заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП), такие как генитальный герпес (Glynn 2009) и сифилис, способствуют заражению ВИЧ. Часто пациент не знает о риске инфицирования и путях передачи классических ЗППП. Самым надежным методом защиты от ЗППП остается постоянное использование презервативов (см. главу, посвященную ЗППП).

Функционирующее клеточное звено иммунного ответа защищает от развития многих злокачественных опухолей (Schöfer 1998). Чем дольше существует клеточный иммунодефицит, тем вероятнее развитие опухолевых поражений кожи и слизистых оболочек, чаще всего это эпителиальные опухоли (базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак), а также злокачественная меланома (Mitsuyasu 2008). Онкологические заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов встречаются чаще, даже в молодом возрасте (Mitsuyasu 2008). Носительство онкогенных вирусов на фоне иммунодефицита повышает риск развития таких злокачественных новообразований, как саркома Капоши (ВГЧ-8), неходжкинская лимфома (ВЭБ, ВГЧ-8), а также рак шейки матки и анального канала (ВПЧ-16 и -18) (Esser 1998). Частота ВПЧ-ассоциированных заболеваний повышается даже на фоне АРТ. Помимо уже упомянутых кольпоскопических обследований с целью раннего выявления рака шейки матки, ВИЧ-инфицированным пациентам показан регулярный осмотр проктолога (ввиду повышения частоты анальной карциномы). Это особенно важно для MSM и ВИЧ-инфицированных лиц с остроконечными кондиломами (Kreuter 2003). Коррекция факторов риска и профилактические обследования позволяют это предотвратить. Предраковые образования кожи и слизистых оболочек легкодоступны и должны быть своевременно удалены.

## Дерматологическое обследование и лечение

Регулярный осмотр должен включать в себя такие простые манипуляции, как осмотр всей поверхности кожи, слизистой оболочки рта, гениталий и анальной области, а также пальпацию лимфатических узлов. Проблемы с диагностикой патологических состояний у ВИЧ-инфицированных пациентов могут возникнуть даже у опытного врача, поскольку клиническая картина при этом может отличаться от «описанной в учебниках». Заболевания кожи и слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов часто протекают тяжелее, быстрее прогрессируют и бывают рефрактерными к лечению (Ameen 2010); спектр возбудителей также может отличаться от наблюдаемого у ВИЧ-отрицательных пациентов (Imaz 2010). При выраженном иммунодефиците характерно одновременное существование нескольких инфекционных заболеваний. В связи с этим по возможности до начала лечения необходимо получить достаточное количество материала для гистологического исследования с целью определения возбудителя. При сомнительных данных и изъязвляющихся дерматозах обязательно иссечение патологического образования для последующего гистологического исследования.

Причиной неэффективности стандартного лечения заболеваний кожи и слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще всего является прогрессирующий иммунодефицит и лекарственная резистентность. В таких случаях следует либо увеличить дозу и продолжительность лечения с учетом токсических побочных эффектов, либо обратиться к резервным препаратам (Osborne 2003). К примеру, следует обратить внимание на взаимодействие противогрибковых препаратов азольной группы или ароматических ретиноидов с антиретровирусными препаратами. Системная иммуносупрессивная терапия должна применяться с осторожностью. На фоне системной терапии фумаровой кислотой наблюдается выраженное снижение уровня CD4. Применение УФО-терапии также нуждается в особом контроле, поскольку облучение может потенциально провоцировать вирусные инфекции и рост злокачественных опухолей (Popivanova 2010).

Для диагностики и лечения всего спектра заболеваний, которые могут возникать у ВИЧ-инфицированных пациентов, может потребоваться обращение в специализированную

инфекционную клинику, где налажена совместная работа врачей-специалистов в различных областях медицины. Далее в алфавитном порядке представлено краткое описание отдельных ВИЧ-ассоциированных дерматозов и опухолей.

## **АРТ: Действие на кожу и слизистые оболочки**

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов часто проявляются поражением кожи и слизистых оболочек. Часто возникает сыпь, по внешнему виду которой тяжело отличить лекарственную реакцию от воспалительного синдрома восстановления иммунитета, сифилиса или вирусного заболевания (Beatty 2010). Кроме того, пациенты чаще всего получают несколько лекарственных препаратов, вследствие чего часто нельзя достоверно установить, какой именно из препаратов вызвал данную реакцию. Лекарственная экзантема является типичным побочным эффектом для класса ННИОТ. При приеме некоторых ННИОТ может развиваться липоатрофия, в то время как прием определенных ИП приводит к липогипертрофии (Carr 1998+2000). До назначения других лекарственных препаратов или применения оперативных мероприятий в рамках симптоматического лечения побочных эффектов необходимо рассмотреть вопрос о переключении АРТ. При этом следует учитывать профиль резистентности, сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия.

## **Специальная информация**

### **Лекарственные реакции и аллергии**

У больных СПИДом риск кожных лекарственных реакций повышается приблизительно в 9 раз (Hernandez-Salazar 2006), а риск тяжелых лекарственных реакций – более чем в 500 раз, по сравнению с общей популяцией (Ward 2002). У 86 % пациентов эти реакции развиваются в течение первых 4 недель после начала лечения (Rotunda 2003). При этом на первом месте стоит лекарственная экзантема (Pirmohamed 2001, Shibuyama 2006), клиническая выраженность которой может варьировать от макулезной сыпи до токсического эпидермального некролиза. Следует принимать во внимание, что причиной сыпи может быть прием принципиально любого препарата (Esser 2007). Вид экзантемы чаще всего не позволяет сделать вывод о типе аллергена, поэтому значение здесь скорее имеет наличие временной связи с первым приемом препарата (латентный период составляет в среднем  $9 \pm 2$  дня). Особенно часто лекарственная экзантема возникает на фоне приема ННИОТ (Van Leth 2005, Hartmann 2005) и абакавира (Clay 2000), но может быть вызвана и другими препаратами, такими как ко-тримоксазол. Лекарственные реакции невозможно предотвратить ни профилактической системной глюкокортикостероидной терапией, ни приемом антигистаминных препаратов (Montaner 2003, Launay 2004).

Стандартное обследование до назначения абакавира включает в себя фармакогенетическое тестирование на HLA-B\*57:01. Реакции гиперчувствительности (РГЧ) на фоне приема абакавира, которые до внедрения обязательного тестирования наблюдались приблизительно в 5 % случаев, сегодня могут быть практически полностью предотвращены путем строгого отказа от данного препарата при получении положительного результата анализа (Mallal 2008). Также изучаются фармакогенетические предикторы эффекта других лекарственных препаратов (Littera 2006, Wuen 2011).

При развитии лекарственных реакций легкой или средней степени тяжести АРТ часто может быть продолжена. Состояние пациентов при этом требует тщательного контроля, при необходимости может потребоваться краткосрочная местная или системная терапия глюкокортикостероидами (в дозе до 1 мг/кг массы тела), при зуде можно назначить антигистаминные препараты. Во многих случаях лекарственные реакции проходят, несмотря на продолжение АРТ.

Выраженная лекарственная экзантема часто сопровождается общими симптомами, такими как утомляемость, лихорадка и жалобы со стороны ЖКТ. Тревожными симптомами являются отслоение кожи на большой поверхности (ТЭН: токсический эпидермальный некролиз), образование пузырей, в том числе везикул и булл (ССД: синдром Стивенса-Джонсона), кровоизлияния (петехии, пурпура, васкулит) без предшествующей травмы, генерализованные высыпания бляшек и пустул, содержащих стерильный гной (ОГЭП: острый генерализованный экзантематозный пустулез), омертвление кожи с образованием струпа (некроз), а также внезапно появляющиеся и исчезающие пузыри на коже и задержка жидкости в тканях (отеки). Кроме того, опасным следует считать поражение слизистых оболочек (глаз, полости рта, гениталий). Эозинофилия крови может свидетельствовать о развитии DRESS-синдрома (=Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms [лекарственная сыпь с системными симптомами]). При появлении таких симптомов необходим непосредственный осмотр специалиста в соответствующей области. В особо тяжелых случаях необходимо пребывание в стационаре с проведением системной терапии, при этом прием отдельных препаратов, ранее входивших в схему терапии ВИЧ-инфекции, следует на время прекратить (или прекратить АРТ полностью).

Экзантема может сопровождаться общими симптомами, которые могут носить жизнеугрожающий характер и в отдельных случаях даже приводить к летальному исходу. В тяжелых случаях, таких как токсический эпидермальный некролиз, может потребоваться интенсивная терапия. После тяжелой реакции ни в коем случае нельзя повторно назначать препарат, вызвавший ее. При отмене АРТ следует учитывать различные периоды полувыведения лекарственных препаратов, поскольку на фоне функциональной монотерапии может быстро развиваться резистентность. Также следует принимать во внимание, что некоторые пациенты принимают другие лекарственные препараты, наркотики, растительные сборы, препараты, содержащие витамины и микроэлементы, и пищевые добавки, часто не ставя врача в известность. Многие препараты «альтернативной медицины» имеют клинически значимый потенциал развития аллергических и токсических реакций. Так, к примеру, зверобой вызывает фотосенсибилизацию кожи (Witkowski 2003).

У пациентов, одновременно начавших прием нескольких новых препаратов, вопрос о том, какой именно из них вызвал лекарственную реакцию, часто остается открытым. В таких случаях применяются методы «аллергологического» исследования. При реакциях I типа, к примеру, на пенициллин, в крови могут обнаруживаться специфические антитела класса IgE. Следует отметить, что тест, основанный на реакции бласттрансформации лимфоцитов, до сих пор методологически недоработан. Кожные скарификационные и внутрикожные пробы используются на первом этапе диагностики реакций гиперчувствительности I типа (реакции немедленного типа). Накожные и аппликационные (пластырные) пробы служат для подтверждения реакций IV типа и других реакций гиперчувствительности замедленного типа. Результат должен оцениваться через несколько дней. Следует понимать, что все кожные тесты на нативные формы лекарственных препаратов не позволяют выявить возможные реакции на их метаболиты.

Если все кожные пробы отрицательные, для окончательного установления факта лекарственной реакции на определенный препарат можно использовать ступенчатый системный провокационный тест, выполняемый в условиях стационара (выполняется строго по показаниям, при готовности к реанимационным мероприятиям) (Shear 2008). Эти пробы могут проводиться со всеми препаратами, включая антиретровирусные, в аллергологическом отделении. Диагностированные аллергические и другие реакции должны быть внесены в аллергический паспорт пациента.

## **Особые дерматологические побочные эффекты отдельных препаратов**

### **Реакции в месте инъекций (РМИ) энфувиртида (Т-20, Фузеон®)**

Почти у всех пациентов, получающих Т-20, в местах инъекций развиваются местные гранулематозные эозинофильно-гистиоцитарные реакции гиперчувствительности. К типичным проявлениям относятся гиперемия кожи, воспаление и уплотнение тканей, иногда возникает зуд или боль. РМИ развиваются в течение 3-40 часов после инъекции и разрешаются преимущественно через несколько дней или месяцев (Ball 2003). РМИ могут приобретать тяжелое течение, особенно при уменьшении количества жировой ткани (Maggi 2004). В этом случае может помочь целенаправленный инструктаж специально обученного медперсонала и изменение стандартных зон введения препарата, к примеру, выполнение инъекций под лопатку (см. главу *Побочные эффекты*). Тем не менее, при сохранении подобных явлений часто не удается избежать переключения терапии.

### **Ретиноидоподобные побочные эффекты на фоне приема индинавира (Криксиван®)**

При приеме индинавира часто встречаются ретиноидоподобные побочные эффекты, характеризующиеся поражением кожи и ее придатков, а также слизистых оболочек. Практически обязательными симптомами являются ксероз кожи и хейлит. В зависимости от концентрации индинавира, с частотой до 12 % наблюдается легкая, обратимая, диффузная алоpecia, в 1-2 % случаев потеря волосяного покрова на голове и/или теле становится выраженной. Типичным (4-9 % случаев) является врастание ногтя (чаще всего большого пальца ноги) вследствие паронихии, с соответствующей клинической картиной, а также образование пиогенных гранулем. После отмены часто наблюдается полная ремиссия (James 2001, Garcia-Silva 2002). При затянувшемся процессе выздоровления могут потребоваться оперативные мероприятия (Emmert или Haneke-Plastik).

### **Гипербилирубинемия на фоне приема атазанавира и индинавира**

Атазанавир и индинавир ингибируют активность уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансферазы (UGT1A1) печени, что часто приводит к повышению уровня непрямого (неконъюгированного) билирубина по типу болезни Мейленграхта. При достижении сывороточного уровня билирубина 2,0 мг/дл может стать видимой желтушность склер, тем не менее, в большинстве случаев повышение концентрации до уровня развития токсических эффектов не достигается (Zucker 2001, Smith 2006). Гипербилирубинемия может усиливаться при одновременном приеме ралтегравира, также взаимодействующего с UGT1A1.

### **Гиперпигментация на фоне приема зидовудина (AZT) или эмтрицитабина (FTC)**

В редких случаях при приеме AZT развивается синдром Ложье-Хунцикера-Баран, проявляющийся полосчатой медикаментозной меланонихией (пигментация ногтей в виде коричневых полосок) и лентиго слизистой оболочки внутренней поверхности щек (ДД с меланомой!) (Greenberg 1990). У почти 2 % (темнокожих) пациентов на фоне приема FTC возникает слабовыраженная ладонно-подошвенная гиперпигментация (Nelson 2004). Тем не менее, этим данным противоречат клинические случаи ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых развитие гиперпигментации ногтей, кожи и слизистых оболочек наблюдалось даже без АРТ (Granel 1997).

## **Краткая обзорная информация о важнейших ВИЧ-ассоциированных дерматозах (в алфавитном порядке) и их лечении**

**Острая ВИЧ-ассоциированная экзантема:** см. главу *Острая ВИЧ-инфекция*. Встречается приблизительно в 40-90 % случаев, возникает через 1-3 недели после заражения (Kassutto 2004, Sued 2006). Сыпь чаще всего носит макулезный характер, зуд выражен слабо или отсутствует, иногда может быть похожа на сыпь при мононуклеозе, кори или краснухе, может наблюдаться ладонно-подошвенная гиперемия и шелушение кожи. Возможно поражение слизистых оболочек с развитием афтозного стоматита и изъязвлений половых органов (Pogras-Luque 1998). При гистологическом исследовании кожи в верхней и средней части дермы обнаруживаются неспецифические интерстициальные и периваскулярные воспалительные инфильтраты (Barnadas 1997). Дифференциальный диагноз: инфекционный мононуклеоз, средиземноморская пятнистая лихорадка, вторичный сифилис, болезнь Бехчета, лекарственная экзантема (Necht 2002).

**Анальная карцинома:** см. главы *ЗППП* и *Не-СПИД-индикаторные злокачественные новообразования*.

**Афтозный стоматит:** Афты, не связанные с ВПГ/ЦМВ-инфекциями, имеют три различных формы: 1. В большинстве случаев это афты с хроническим рецидивирующим течением, болезненные, чаще единичные, возникают на местах, подвергающихся частому механическому воздействию, размеры от 3 до 10 мм, характеризуются спонтанным заживлением. 2. Реже (при выраженном иммунодефиците) возникают многочисленные афтозные изъязвления больших размеров (> 1 см), персистирующие в течение нескольких недель. 3. Афты при острой ВИЧ-инфекции (в полости рта или на гениталиях). Биполярные афты (полость рта и гениталии) являются диагностическим признаком острой ВИЧ-инфекции (дифференциальный диагноз с болезнью Бехчета). Лечение: симптоматическое, применение дезинфицирующих растворов, стероидсодержащих мазей, местных анестетиков. При афтах больших размеров возможна попытка лечения колхицином (Fontes 2002) или талидомидом (Shetty 2007). Необходимо рассмотреть возможность назначения АРТ, в остальном лечение симптоматическое (Kerr 2004).

**Бацилярный ангиоматоз:** см. соответствующую главу в части *СПИД*. Это многофакторное заболевание, вызываемое Bartonella, оно характеризуется образованием единичных или множественных васкуляризированных узлов красного или синеватого цвета, которые могут иметь как мягкую, гуммоподобную, так и твердую консистенцию, поверхность узлов гладкая или изъязвленная, может образовываться корка (Barankin 2005). После заживления узлы оставляют гиперпигментацию. При множественных, генерализованных папулезных высыпаниях они приобретают систематизированное или зостероподобное распределение. Часто в процесс вовлекаются слизистые оболочки (Plettenberg 2000). Состояние быстро улучшается на фоне антибиотикотерапии макролидами.

**Кандидозные инфекции:** см. *СПИД*.

**Остроконечные кондиломы:** см. главы *ЗППП* и *ВИЧ-инфекция и гинекология*

**Дерматофитозы (кожные микозы):** Инфекционные поражения кожи, волосных луковиц или ногтей плесневыми грибами (в Центральной и Западной Европе преимущественно обитают такие виды, как трихофитон, микроспорум и эпидермофитон) (Surjushe 2007). Клинически данное заболевание проявляется в виде поверхностных очагов шелушащейся кожи с подчеркнутыми краями, которые характеризуются центрифугальным расширением и тенденцией к заживлению в центральной части. Глубокие инфекционные поражения с массивным абсцедирующим разрушением тканей (вызываемые редкими возбудителями) в Европе встречаются редко. В типичных случаях пораженные ногти меняют цвет (они приобретают белую, желтую, зеленоватую или черную окраску), становятся ломкими и

утолщенными, нарушается их рост (ониходистрофия), возможна даже их отслойка от ногтевого ложа. Подтвердить наличие грибков можно путем обработки нативного препарата КОН (лучше всего с оптическими отбеливателями) или калькофлюором/бланкофором с последующей флуоресцентной микроскопии и культуральным исследованием (рост в течение 3 недель на содержащем глюкозу агаре Киммига или Сабуро). Основной дифференциальный диагноз: псориаз ногтей. Для лечения поверхностных микозов кожи чаще всего достаточно местного применения противогрибковых препаратов широкого спектра (азолы, циклопирокс) 2 р/сутки. При глубоких инфекционных поражениях (глубокий лишай) требуется системная терапия тербинафином (250 мг/сутки), флуконазолом (50-100 мг/сутки) или итраконазолом (100-400 мг/сутки) в течение 3-6 недель, возможно дольше (Millikan 2001). Следует обратить внимание на взаимодействие с АРП! Микозы ногтей лечатся по различным схемам в течение как минимум 3-6 месяцев (Johnson 2000).

Руководство по онихомикозам: <http://www.derma.de/75.0.html>, Руководство по стригущему лишайю: <http://www.derma.de/74.0.html>

**Фолликулиты:** Высыпания пустулезной, папулезной, серопапулезной или уртикарно-папулезной природы, связанные с поражением фолликулов, преимущественно на верхней части туловища и проксимальных участках конечностей. В качестве этиологии можно рассматривать заражение такими возбудителями, как стафилококк, *Malassezia furfur*, *Acinetobacter baumannii* (Bachmeyer 2005), *Demodex folliculorum*, чесоточный клещ (*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*), а также прием определенных лекарственных препаратов и атопический дерматит (Rudikoff 2002) (Budavari 2007). В зависимости от этиологии, лечение может включать в себя прием антибиотиков, действующих на стафилококки, противогрибковых препаратов, ДДС, изотретиноина, ивермектина. Местная терапия включает в себя применение такролимуса (Toutous-Trellu 2005) и низких доз УФО (с длиной волны 311 нм) (Holmes 2001). Также следует отменить препарат, вызвавший реакцию. На фоне АРТ подобные дерматозы, ассоциированные с выраженным нарушением клеточного иммунитета, стали встречаться реже. Назначение АРТ наивному пациенту может иметь положительный эффект, особенно при эозинофильном варианте заболевания (Hayes 2004).

**Простой герпес:** см. СПИД.

**Опоясывающий герпес:** см. СПИД.

**Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) с кожными проявлениями:** В первые дни и недели после начала АРТ, особенно при плохом иммунном статусе и высокой вирусной нагрузке, может развиваться воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ). Он характеризуется проявлением латентных (субклинических) оппортунистических инфекций (French 2000), таких как герпес зостер, простой герпес с поражением кожи и слизистых оболочек, микобактериозы, лейшманиоз, эозинофильный фолликулит, гранулема инородных тел, кожный саркоидоз, острая порфирия. Кроме того, описаны обострения уже существующих дерматозов, таких как атопический дерматит (Handa 2001, Hirsch 2004). Может наблюдаться развитие саркомы Капоши или ухудшение ее клинического течения (Bower 2005), а также развитие аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, синдромы Свита и Рейтера. Кроме того, восстановление иммунитета на фоне АРТ приводит к усилению реакции на туберкулиновую пробу (Girardi 2002).

**Саркома Капоши:** см. СПИД.

**Синдром липодистрофии:** см. раздел *Липодистрофия*.

**Венерическая лимфогранулема:** см. главу *ЗППП*.

**Злокачественная лимфома кожи:** Редкое заболевание (Biggar 2001, Wilkins 2006). Кожную В-клеточную лимфому, которая проявляется в виде узлов красного или синеватого цвета, можно спутать с саркомой Капоши. Каждый спорный случай образования «персистирующей гематомы» или бессимптомной папулы должен быть уточнен в ходе гистопатологического исследования. Установление диагноза кожной Т-клеточной лимфомы также является крайне затруднительным. В типичных случаях опухоль (фунгоидный микоз) развивается на фоне



экземы или бляшки неспецифического вида. Лейкемическая форма кожной Т-клеточной лимфомы (синдром Сезари) чаще всего выглядит как тяжелая эритродермия с вовлечением ладоней и подошв. При наличии выраженной гиперпигментации и отсутствии гистологических признаков кожной Т-клеточной лимфомы следует исключить так называемый псевдосиндром Сезари (Picard-Dahan 1996). Лечение: на экзематозной и бляшечной стадии применяются топические стероиды (к примеру, клобетазол), при единичных опухолевых очагах – облучение или фотодинамическая терапия с 5-аминолевулиновой кислотой (Paech 2002). При поражениях большой площади, множественных опухолевых очагах или синдроме Сезари применяется комбинированная терапия ретиноидами и интерферонами или химиотерапия.

**Злокачественные меланоцитарные (меланома) и немеланоцитарные (эпителиальные) опухоли кожи (базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак):** Не-СПИД-индикаторные злокачественные опухоли кожи и слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных пациентов встречаются чаще, чем у неинфицированных. Для пациентов американской когорты HOPS, включенных в онкологический регистр штата Иллинойс в 1992-2002 гг., относительный риск развития карциномы в области головы и шеи составил 10,0, анальной карциномы – 5,0, меланомы – 4,1 (Patel 2008). Среди 4144 ВИЧ-инфицированных американских военнослужащих в 1988-2003 гг. было зарегистрировано в общей сложности 133 случая первичных новообразований кожи. Чаще всего встречались базальноклеточный рак (32,3 %), плоскоклеточный рак кожи (12 %), анальная карцинома (7,5 %) и меланома (6,8 %) (Mitsuyasu 2008).

С увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается особое повышение риска развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи среди пожилых лиц. Это относится, прежде всего, к таким заболеваниям, как базальноклеточный рак и актинический кератоз (карцинома *in situ*), из которых может развиваться плоскоклеточный рак кожи (Wilkins 2006). Поражаются преимущественно участки кожи, подвергающиеся воздействию солнечной радиации (лицо, теменная область, шея, кисти рук). Реже диагностируется злокачественная меланома. Скорректированный с учетом возраста риск для ВИЧ-инфицированных пациентов в 5 раз выше, чем у неинфицированного населения, поэтому долгосрочное наблюдение за ВИЧ-инфицированными пациентами должно включать в себя регулярное дерматологическое обследование кожи всего тела с использованием микроскопа (Burgi 2005). Предраковые образования, такие как актинический кератоз, бовеноидный папулез, болезнь Боуэна, интраэпителиальные новообразования полости рта, шейки матки, влагалища, полового члена и ануса, а также клинически выраженные невусы должны подвергаться своевременному хирургическому лечению. Ряд опубликованных данных свидетельствует о выраженном повышении распространенности плоскоклеточного рака анального канала и его предраковых стадий у ВИЧ-инфицированных мужчин-гомосексуалистов (см. раздел *Анальная карцинома*).

Для развития УФ-ассоциированных опухолей в рамках иммунодефицита решающее значение имеет тип кожи (всего 6 типов, от светлой или рыжеватой до черной). Сюда же относятся региональные факторы, такие как географическая широта постоянного места жительства, высота над уровнем моря, продолжительность солнечного освещения в течение суток, а также индивидуальные факторы, такие как количество перенесенных солнечных ожогов, особенно в детстве, генетическая предрасположенность, никотиновая зависимость, вид используемой одежды и повседневной деятельности.

Эпителиальные опухоли кожи должны быть полностью удалены хирургическим путем под гистопатологическим контролем в пределах здоровых тканей. При гистологически подтвержденной опухоли поверхностной локализации следует также рассмотреть возможность местного лечения, включающего в себя фотодинамическую терапию, мягкое рентгеновское излучение, местную химиотерапию и иммунотерапию (интерфероны, имихимод, диклофенак, ингенолмебутат) (Lebwohl 2004+2013). Во время операции по

удалению меланоцитарных опухолей, в зависимости от глубины инвазии, необходимо отступить от краев опухоли со всех сторон по 0,5-2 см. При меланоме высокого риска (толщина опухоли >1,5 мм и/или метастазы в региональные лимфатические узлы) требуется, помимо лимфаденэктомии, проведение иммунотерапии; при неоперабельной или метастазирующей опухоли показана лучевая терапия, системная химиотерапия или химиоиммунотерапия, также возможно применение экспериментальных препаратов.

**Контагиозный моллюск:** Доброкачественный дерматоз вирусной этиологии вызывается поксвирусами. Болеют преимущественно дети с нейродермитом и взрослые с ЗППП. Экстрагенитальные поражения моллюском у взрослых указывают на иммунодефицит и считаются индикатором прогрессирующей ВИЧ-инфекции (количество CD4 при этом чаще всего ниже 100 клеток/мкл). Наряду с типичными «бородавками», имеющими центральное вдавление и рыхлую «кашицу» внутри, встречаются также конгломераты или образования с эндофитным ростом. В таких случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями: кожный криптококкоз, пенициллиноз, гистоплазмоз. Лечение: оперативное удаление кюреткой или пинцетом; экспериментальные методы: крем имихимод (Liota 2000), 5%-ный раствор КОН (Инфектоделл®) или фотодинамическая терапия с 5-аминолевулиновой кислотой.

**Волосатая лейкоплакия полости рта (ВЛПР):** см. главу *ВИЧ-инфекция и заболевания полости рта*. Это бессимптомное ВЭБ-ассоциированное заболевание (Walling 2004), которое проявляется наличием неснимаемых полосок гиперкератоза белого цвета по бокам языка, иногда также с поражением слизистой оболочки внутренней поверхности щек (лейкоплакия). ВЛПР – это патогномичное проявление ВИЧ-инфекции, которое чаще всего полностью разрешается на фоне АРТ (Ramirez-Amador 2006). Основной дифференциальный диагноз: лейкоплакия другой этиологии и кандидоз полости рта. Специфическая терапия в большинстве случаев не требуется; лечение ацикловиром и валацикловиром является эффективным (Walling 2004), однако сопровождается высокой частотой рецидивов. Также эффективен 25%-ный раствор подофилина (применяется местно 1р/нед.).

**Папулезные дерматозы:** Диффузные высыпания мноморфных папул, цвет которых варьирует от цвета кожи до красноватого цвета (2-5 мм), или комбинированное высыпание папул и пустул (стерильный эозинофильный пустулез Офуджи) с появлением крупных бляшек на верхней части туловища и конечностях. Заживление начинается с центральной части, при этом наблюдается гиперпигментация с папуло-пустулезными высыпаниями по краям. Этиология может быть различной (Ramos 2006): аутоиммунная реакция на фолликулярные антигены по типу эозинофильного фолликулита (см. раздел, посвященный фолликулитам), пруригинозный вариант атопического дерматита у взрослых пациентов, реакция гиперчувствительности к лекарственным препаратам, а также микробные возбудители, облигатные паразиты или сапрофиты. Диагностика: сбор медикаментозного анамнеза, специальное гистологическое окрашивание (PAS и т. д.), поиск клещей с помощью дерматоскопа (клещевые ходы?). Лечение: специфическое, в зависимости от типа возбудителя, санация очагов инфекции. В остальных случаях – симптоматическая терапия: антигистаминные препараты, итраконазол (200 мг/сутки в течение двух недель), изотретиноин, дапсон, легкая ПУВА- или УФВ(311)-терапия (наиболее эффективна), применение 5%-ного перметринового крема или местное применение такролимуса (Ellis 2004).

**Отрубевидный (разноцветный) лишай:** Один из наиболее часто встречающихся поверхностных микозов кожи, вызывается липофильными дрожжами рода *Malassezia* и развивается на фоне иммунодефицита; этому способствуют повышенное потоотделение и теплый, влажный климат. В области сальных желез образуются, в зависимости от степени воздействия УФО, макулы от белого до темно-коричневого цвета, иногда эритематозные, сопровождающиеся отрубевидным шелушением. Макулы склонны к разрастанию и слиянию с образованием рисунка «географической карты». «Репигментация» этих участков может

продолжаться в течение нескольких месяцев после успешной терапии. Подтвердить диагноз чаще всего можно путем получения препарата-отпечатка или путем забора отшелушенных частиц по краям очага. Для последующей микроскопии с 400-кратным увеличением применяется окрашивание раствором едкого кали (15%-ный раствор КОН), метиленовым синим или красителем Parker-Tinte. Для флуоресцентной микроскопии применяется окрашивание калкофлюором или бланкофором. При осмотре с лампой Вуда (источник УФО с длиной волны 365 нм) наблюдается желтовато-зеленое свечение пораженных участков кожи. Культуральное исследование в большинстве случаев не требуется. В рамках местной терапии эффективны азолы. При частых рецидивах показана системная терапия. Следует учитывать возможность взаимодействия с АРП (Aly 1996).

**Почесуха узловатая:** Кожное проявление ВИЧ-инфекции (Liautaud 1989). Характеризуется хроническим, персистирующим течением. Сопровождается образованием папул и узлов (0,5-3 см), чаще всего с экскориациями и выраженным зудом, преимущественно на разгибательной поверхности суставов конечностей. Периоды зуда и расчесов сопровождаются поражением кожных нервов, что поддерживает заболевание в течение нескольких лет. Сильные расчески приводят к увеличению размеров узлов. После заживления остаются геморрагические корки, пигментация, кератотические или бородавчатые наложения грязно-серого цвета, шрамы, очаги депигментации. Часто имеются сопутствующие психические заболевания и психосоциальные проблемы. Данное заболевание родственно простому хроническому лишая и является осложнением фолликулитов и других зудящих дерматозов. Лечение: местное применение мощных кортикостероидов, по возможности с окклюзионными повязками, полидоканол, кальципотриол, капсаицин; также применяется фототерапия (УФВ, УФА1) или ПУВА-терапия. Лечение стойких единичных поражений: введение шприцем суспензии с кристаллами триамцинолона, криотерапия, хирургическое удаление, дермабразия, электрокаустическое или лазерно-хирургическое удаление. Системная терапия: седирующие антигистаминные препараты (внимание: лекарственные взаимодействия!), психоактивные препараты (нейролептики, антидепрессанты), кортикостероиды, ретиноиды. Хорошие результаты получены при пероральном приеме талидомида в дозе, достигающей 400 мг/сутки (внимание: нейротоксичность, тератогенность!) (Matthews 1998). Лечение сопутствующих психосоматических нарушений. Повязки, не оказывающие раздражающего действия.

**Зуд:** Хронический, часто мучительный зуд – это частый клинический симптом ВИЧ-инфекции. Объяснить этиологию данного состояния так же трудно, как и лечить его (Singh 2003). Наряду с инфекционной этиологией (фолликулярные и нефолликулярные инфекции, вызванные бактериями, вирусами, грибами и паразитами, такими как *Sarcoptes scabiei* и лобковая вошь), следует учитывать такие причины, как сухость кожи (ксеродермия, экзема на фоне эксикоза), эритросквамозные дерматозы, системные заболевания (лимфомы, почечная недостаточность, гепатиты и гепатозы), а также, прежде всего, реакции на лекарственные препараты. Первым этапом диагностики является исключение кожных и системных заболеваний, прежде всего, чесотки. Диагноз «ВИЧ-ассоциированный кожный зуд» – это диагноз исключения. Отдельные авторы предполагают наличие прямой связи с уровнем вирусной нагрузки ВИЧ (Zancanogo 2006). В рамках лечения, наряду с антигистаминными препаратами (внимание: лекарственные взаимодействия!) и глюкокортикостероидами (чаще местного действия), можно использовать различные методы фототерапии (УФА, ПУВА, УФВ-311 нм) (Singh 2003).

**Обыкновенный псориаз** – это наследственное хроническое аутоиммунное заболевание (им страдает 0,2-2,8 % населения), индуктором развития которого являются физическое воздействие (к примеру, трение, недостаток УФ-излучения) и эндогенные факторы (инфекции, алкогольная зависимость, прием лекарственных препаратов [к примеру, бета-блокаторов] и «стресс»). Случаи первичного развития или обострения заболевания на фоне

ВИЧ-инфекции регистрируются приблизительно у 3 % инфицированных лиц. Чем более выражен иммунодефицит, тем тяжелее течение псориаза и тем выше вероятность рефрактерности к лечению.

Клинически псориаз может проявлять себя в виде резко возникшей экзантемы, длительно существующих высыпаний или форм с атипичной локализацией (поражение паховых складок, подмышечных впадин, ладоней, подошв, лица). Внешне высыпания выглядят как эритросквамозные бляшки, также могут наблюдаться экссудативные, пустулезные или эритродермические проявления. Характерно поражение кожи головы и ногтей (истончение и разрушение ногтей), поражение суставов и образование пустул.

Первым этапом лечения должно быть устранение этиологических факторов и начало АРТ. При ограниченных поражениях достаточно местной терапии, включающей в себя дитранол, кальципотриол, такальцитол (Даивонекс®, Псоркутан®, Куратодерм®), или применения топического ретиноида тазаротена (Зорак®). При локализации на волосистой части головы и ногтях можно использовать комбинированную кортикостероид-содержащую терапию, при поражении кожных складок показано назначение ингибиторов кальциневрина, таких как пимекролимус (Gisondi 2005). При генерализованных или экссудативных поражениях требуется системная терапия, к примеру, ацитретин (= неотигазон) в дозе 25-75 мг/сутки (Zander 2005) или фумараты в постепенно нарастающей дозе, в тяжелых случаях также назначают иммуносупрессанты: метотрексат, циклоспорин или гидроксимочевину (Kumar 2001). На фоне применения эфиров фумаровой кислоты происходит снижение уровня Т-клеток (как CD4, так и CD8). Также сообщается о повышении частоты случаев развития саркомы Капоши у пациентов, получающих длительную терапию, даже при отсутствии ВИЧ-инфекции (Philipp 2013). Альтернативное лечение включает в себя фото- и фотохимиотерапию (УФВ 311, УФВ, ПУВА: местная или системная терапия), которые характеризуются эффективностью и практически полным отсутствием неблагоприятного влияния на ВИЧ-инфекцию (Schoppelrey 1999). Тем не менее, данные, касающиеся взаимодействия антипсориазных препаратов с АРП, являются недостаточными (Schoppelrey 1999, Kumar 2001). От применения так называемых «биологических препаратов», которые оказывают целенаправленное действие на каскад воспалительных реакций (к примеру, ингибиторы ФНО- $\alpha$ ), следует отказаться ввиду повышения общего риска инфекционных заболеваний, тем не менее, опыт применения данных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов является небольшим. До назначения ингибиторов ФНО- $\alpha$  необходимо исключить такие сопутствующие инфекции, как туберкулез, гепатит В и другие оппортунистические инфекции. Следует помнить, что хронический гепатит С не является противопоказанием, а этанерцепт не повышает вирусную нагрузку (Ting 2006, Sellam 2007, Mogar 2010). При применении у ВИЧ-инфицированных пациентов ингибиторов ФНО- $\alpha$  и других биологических препаратов необходимо учитывать, что у данной категории пациентов имеется повышенный риск прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (хотя в целом данное заболевание встречается редко) (Bharat 2012).

**Болезнь Рейтера** характеризуется следующей триадой: уретрит (стерильные желтоватые выделения), конъюнктивит (серозный или гнойный) и артрит (с преимущественным поражением коленных суставов, суставов стопы и крестцово-подвздошного сочленения; сопровождается болевым синдромом, что приводит к затруднению движений). Играет роль генетическая предрасположенность (HLA B27) и связь с хламидийной инфекцией. Частота данного заболевания у ВИЧ-инфицированных мужчин составляет 6 %, в то время как в общей популяции – 0,6 %. Заболевание носит хронический рецидивирующий характер. Кожные симптомы: эритема со стерильными пустулами на поверхности ладоней и стоп, позже возникают изменения кожи по типу псориаза, гиперкератоз, шелушение, участки мокнутия (= бленоррагическая кератодермия), а также такое проявление, как цирциарный кольцевидный баланит (дисковидные, полициклические эрозивные очаги, не сопровождающиеся неприятными ощущениями). Лечение: при наличии признаков хламидийной инфекции назначают доксициклин (2 x 100 мг/сутки в течение 7 дней, при

необходимости – до 3 недель), в остальном – лечение симптоматическое (НПВС, возможен краткий курс стероидной терапии в высоких дозах). Может применяться ацитретин (25-75 мг/сутки) в комбинации с топическими фторсодержащими кортикостероидами, в качестве альтернативы – сульфасалазин. Описаны случаи ремиссии на фоне применения инфликсимаба (препарата химерных антител к ФНО- $\alpha$ ) (Gaylis 2003, Neumann 2003).

**Себорейный дерматит:** Частота данного заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ, составляет от 30 до 83 %, в зависимости от иммунного статуса (Chatzikokkinou 2008). Патогенез обусловлен инфицированием липофильным дрожжевым грибом *Malassezia furfur*, при этом значение имеет скорее подтип грибка, чем плотность обсемененности им кожи. Себорейный дерматит может быть маркером прогрессирования ВИЧ-инфекции, на фоне АРТ часто наблюдается улучшение. Клинически: поражаются участки, богатые фолликулами сальных желез (область бровей, носогубные складки, лоб, волосистая часть головы [здесь часто зуд], наружный слуховой проход, гениталии) – наблюдается мелко- или крупнопластинчатое шелушение жирно-желтого цвета, в большинстве случаев шелушение возникает на фоне эритемы с резко очерченными границами. Лечение: топические противогрибковые препараты, к примеру, кетоконазол-крем (крем Низорал®), циклопорикс (крем Батрафен®) или тербинафин-крем, в качестве альтернативы можно назначить дисульфид селена, метронидазол, дитранол в низких дозах, крем, содержащий лития сукцинат и сульфат цинка (Эфадермин®), а также ингибиторы кальциневрина (к примеру, пимекролимус) (Rigoroulos 2004). Тем не менее, они могут вызывать розацеаподобный дерматит лица (Gorman 2005). Для лечения поражений волосистой части головы используются противогрибковые шампуни или растворы (к примеру, Терзолин®, Кет®, Ципроцилокс). В тяжелых случаях применяется системная терапия итраконазолом (1 x 100 мг Семпера®/сутки) или тербинафином (250 мг/сутки) (Gupta 2004, Kose 2005).

**Чесотка:** Дерматоз, сопровождающийся зудом, который возникает преимущественно в ночное время. Излюбленные места локализации: межпальцевые промежутки, область суставов кистей руки, молочные железы, передняя подмышечная складка, область пупка, половой член. Признаками заболевания являются тонкие красные линии длиной в несколько миллиметров (чесоточные ходы), наряду с генерализованной экземой и расчесами (волосистая часть головы не поражается, исключение – *Scabies norvegica*), преимущественно на внутренней поверхности бедра и в области крупных сосудов. Кроме того, к типичным проявлениям относится образование зудящих узлов красновато-коричневого цвета в области паха и гениталий (половой член, мошонка) (= скабиозная гранулема), которые могут сохраняться даже через несколько месяцев после успешной терапии. Диагностические трудности возникают при обследовании «ухаженных» чесоточных больных, у которых при наличии сильного зуда визуальные признаки наличия клещей практически отсутствуют. При выраженном иммунодефиците развивается особая форма заболевания – крустовая (корковая) или норвежская чесотка, которая относится к ВИЧ-индикаторным заболеваниям. Она развивается в течение нескольких месяцев, вследствие чего постепенно образуются занимающие большую площадь экзематозные очаги с асбестоподобной поверхностью или покрытые коркой, характерно шелушение и вовлечение в процесс волосистой части головы (внимание: ДД с псориазом). Эти очаги могут не сопровождаться неприятными ощущениями, однако являются высококонтагиозными (до 10000 клещей/г отшелушенной кожи). При установлении диагноза следует учитывать наличие типичных случаев чесотки в окружении пациента. Осложнения: вторичная импетигнизация, постскабиозная экзема, присоединение протозойной инвазии. Диагностика: дерматоскопическое выявление клещей или их яиц и испражнений (скибалы), которые можно осторожно извлечь из чесоточного хода с помощью канюли или ланцета, поместить на предметное стекло и изучить под лупой. Местное лечение: 5 %-ный перметриновый крем (Инфектоскаб® [день 1 при необходимости + 8]); к альтернативным препаратам относятся бензоилбензоат, экстракт пиретрума или

аллетрин/пиперонилбутоксид. При необходимости применяются препараты для кератолиза, а также антисептические и противоэоземные препараты. При крустозной чесотке отделение отшелушенных частиц кожи занимает несколько дней, после чего требуется еще как минимум 3-4 дня местного противочесоточного лечения (5 %-ный перметриновый крем; используется, в том числе, для обработки волосистой части головы и дистальных краев ногтей пальцев рук). Системная терапия: применяется при поражении более 50 % кожи или нескольких рецидивах, включает в себя комбинацию из местных кератолитических/противочесоточных препаратов, а также системное применение ивермектина (2 таб. по 6 мг или 200 мкг/кг массы тела; в Германии препарат не зарегистрирован для использования по данным показаниям) (Alberici 2000). Поскольку ивермектин не действует на яйца паразитов, через 1-2 недели проводится повторный курс лечения. Для сопутствующей терапии зуда используются антигистаминные препараты (дезлоратадин, клемастин), которые следует принимать на ночь (внимание: взаимодействие с АРП!). Требуется дополнительная замена одежды и постельного белья (белье стирать при температуре 90° С или в течение 3-5 дней хранить в герметично закрытом целлофановом пакете); санация окружения пациента; обследование и одновременное лечение контактных лиц. Последующее лечение: местное применение глюкокортикостероидов и антисептиков. Крайне важно соблюдать гигиенические мероприятия и проводить одновременное лечение всех контактных лиц. После успешного лечения чесотки должно проводиться лечение экземы, в зависимости от клинической картины, оно может включать в себя, к примеру, дальнейшее местное применение глюкокортикостероидов (Paasch 2001, Рекомендации рабочей группы по дерматологической инфектологии и тропической дерматологии: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/013-052.htm>).

**Сифилис:** см. главу *ЗППП*.

**Вросший ноготь/паронихия:** врастание ногтя может наблюдаться, в том числе, при сахарном диабете, на фоне приема индинавира, бета-блокаторов или ретиноидов, а также при местном физическом воздействии, но может возникать и спонтанно. После отмены вышеуказанных препаратов возможна полная ремиссия (Colson 2001, Garcia-Silva 2002). При необходимости проводится оперативная коррекция (пластика Эммерта, модификация Ханеке) путем удаления грануляционных тканей и латеральной части ногтя.

**Кондиломы (бородавки):** Вирус папилломы человека (ВПЧ) вызывает развитие обыкновенных и подошвенных бородавок, плоских юношеских бородавок, бородавчатой эпидермодисплазии, остроконечных кондилом, гигантской кондиломы Бушке-Левенштайна, бовеноидных папул, папиллом слизистых оболочек (болезнь Хека), карциномы *in situ* и плоскоклеточного рака. В настоящее время идентифицировано более 100 типов вируса, которые, в зависимости от своего онкогенного потенциала, подразделяются на вирусы «низкого онкогенного риска» и «высокого онкогенного риска». ВПЧ инфицирует исключительно эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек, чаще всего проникая через микроповреждения. Вирус передается от человека к человеку, но возможна также и передача через предметы общего пользования. Симптомная ВПЧ-инфекция после неопределенно длительного латентного периода реактивируется, что приводит к образованию опухолеподобной гиперплазии из ороговевающего эпителия, окраска которой чаще всего соответствует цвету кожи, метод световой микроскопии часто позволяет выявить черные вкрапления (тромбированные сосуды при папилломатозе). Клеточный иммунный ответ при интактной иммунной системе приводит к спонтанной ремиссии с элиминацией соответствующего подтипа вируса приблизительно в 60 % случаев. Основной причиной высокой частоты рецидивов после терапевтических манипуляций является вирусная резистентность, при носительстве подтипа ВПЧ высокого онкогенного риска может происходить злокачественная трансформация клеток. Наряду с дополнительными предрасполагающими факторами (атопия, воздействие УФО, курение), решающее значение для течения заболевания имеет иммунный статус. У ВИЧ-инфицированных пациентов ВПЧ

чаще персистирует, чаще наблюдается ее симптомное течение, характерно рецидивирование и распространение инфекции на обширные участки тела путем аутоинокуляции. У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается более быстрый переход в злокачественный процесс и особенно высокая частота рефрактерности к лечению. Несмотря на наличие этой проблемы, в нашем арсенале есть большое количество методов лечения: можно назначать местную кератолитическую терапию, основанную на использовании препаратов, содержащих салициловую кислоту, а также веществ, оказывающих цито- и виростатическое действие, таких как смесь уксуса, селитры и молочной кислоты, подофиллин и 5-фторурацил, или иммуномодуляторов, таких как интерфероны или имихимод (Kreuter 2008). Еще одним эффективным методом лечения бородавок является местное применение сухого экстракта листьев зеленого чая. Что касается оперативных методик, в нашем распоряжении есть не только хирургическая эксцизия, но и удаление бородавок путем криовоздействия, а также лазерно-хирургическая и электрокаустическая методики. При изменении клинической картины следует как можно раньше исключить малигнизацию и инвазивный рост путем гистологического исследования. Согласно нашему опыту, у ВИЧ-инфицированных пациентов требуется повторное применение курсов комбинированной терапии. При этом все методы лечения менее успешны, чем у иммунокомпетентных пациентов. В отдельных случаях помогает системная терапия интерфероном- $\alpha$ , которая не всегда покрывается медицинской страховкой. В одном из сравнительных исследований удаление новообразований электрокаустическим методом характеризовалось превосходством над местной иммунотерапией и химиотерапией (Richel 2013). В настоящее время существует эффективная профилактическая вакцинация против наиболее часто вызывающих генито-анальные поражения вирусов ВПЧ-6/11 низкого онкогенного риска, а также ВПЧ-16/18 высокого онкогенного риска. В настоящее время в Германии покрывается медицинской страховкой только вакцинация девочек и молодых женщин, несмотря на то, что в ряде исследований уже доказана эффективность вакцинации юношей и молодых мужчин. Первое исследование по вакцинации ВИЧ-инфицированных детей и подростков подтвердило хорошую переносимость вакцины и ее высокую эффективность при достаточном уровне клеток CD4 (Weinberg 2012). К сожалению, еще не удалось разработать эффективную терапевтическую вакцину для лиц, уже инфицированных ВПЧ. Описаны отдельные клинические случаи, свидетельствующие о низкой частоте рецидивов после удаления ВПЧ-ассоциированных поражений и применения профилактической вакцины с лечебной целью, вне официально зарегистрированных показаний (Swedish 2012), стоимость вакцины в большинстве подобных случаев не будет покрываться медицинской страховкой.

**Ксеродермия/сухость кожи:** Является частым симптомом, сопутствующим иммунодефициту. Приблизительно в одной трети всех случаев ВИЧ-инфицированные пациенты предъявляют жалобы на сухость, зуд, шелушение кожи и ее гиперчувствительность к экзогенному воздействию. Есть данные о том, что ВИЧ-инфекция приводит к иммунологическим изменениям, вызывая клинические симптомы, которые могут напоминать атопический дерматит (нейродермит). Прием индинавира также способствует сухости кожи. Лечение: эмульсии для ухода за кожей (содержащие молочную кислоту и мочевины), декспантенол, масло для ванн. При резко выраженном воспалительном процессе – местное применение кортикостероидов в течение 3-5 дней (класс 3-4) (Garcia-Silva 2000, Rudikoff 2002).

**Рак шейки матки:** см. главу *ВИЧ-инфекция и гинекология*.

#### Литература

- 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, Suppl 2:S128- 32. Review.  
 Ameen M. Cutaneous markers of HIV infection and progression. Curr HIV Res 2010, 8:450-5.

- Bachmeyer C, Landgraf N, Cordier F, Lemaitre 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.
- Beatty GW. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2010, 28:393-407. Bharat A, Xie F, Baddley JW, Beukelman T, et al. Incidence and risk factors for progressive multifocal leukoencephalopathy among patients with selected rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):612-5 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.
- Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, 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-naive patients with HIV infection. *Drugs* 2004; 64:2101-24.
- Chatzikokkinou P, Sotiropoulos K, Katoulis A, Luzzati R, Trevisan G. Seborrheic dermatitis - an early and common skin manifestation in HIV patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2008;16:226-30.
- 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 intra-partum transmission of HIV-1: results of a case control study. *AIDS* 2008, 22:193-201. 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, Mchet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol* 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, Lenzo 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.
- Garcia-Silva J, Almagro M, Juega J, et al. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamative cheilitis and cutaneous xerosis. *AIDS* 2000; 14:1289-1291.
- Garcia-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.
- 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.
- Glynn JR, Biraro S, Weiss HA. Herpes simplex virus type 2: a key role in HIV incidence. *AIDS* 2009, 23:1595-8. Gorman CR, White SW. Rosaceiform 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, Bategay 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.
- Imaz A, Pujol M, et al.. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2010, 12:153-63.
- Itin PH, Bategay M. Mucocutaneous infections in immunosuppression. *Internist (Berl)*. 2008 Dec 21.
- James CW, McNelis KC, et al.. 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 seborrhoeic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J Eur Acad Derm Ven* 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 hydrxyurea: 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 viramune-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.
- Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L, et al. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol*. 2013, 149:666-70.
- Liautaud B, Pape JW, DeHovitz JA, et al. Pruritic skin lesions. A common initial presentation of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989, 125:629-32.
- 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.
- Matthews SN, Cockerell CJ. Prurigo nodularis in HIV-infected individuals. *Int J Dermatol* 1998, 37:401-9. 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.
- Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jul;10(7):470-8.
- Mostaf F, Esser S, Knechten H. Kaposi Sarkom, In: Wolfram Dempke (Hrsg.): *Lehrbuch Hämato-Onkologie, Hämatologie - Onkologie - Hämostaseologie*; Verlag Hans Huber, Hofgrete AG, Bern, 1. Auflage 2006, S. 395-401 Nelson M, Schiavone M. Emtricitabine (FTC) for the treatment of HIV infection. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 504510.
- 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. Part II: neoplasms and inflammatory disorders. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 235-40 Paasch U, Haustein 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, Efirde 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.
- Philipp S, Kokolakis G, Hund M, et al. Immunological changes in psoriasis patients under long-term treatment with fumaric acid esters: risk of Kaposi sarcoma occurrence?. *Eur J Dermatol*. 2013 Jun 17 Phillips A. Morbidity and mortality in the HAART Era. Abstract 8, 15th CROI 2008, Boston.

- Picard-Dahan C, Le Guyadec T, Grossin M, et al. Pigmented erythroderma in AIDS. 5 cases. *Ann Dermatol Venereol* 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, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients-an epidemiological and clinical study. *Dermatology* 2000; 201:326-31.
- Popivanova NI, Chudomirova KN, Baltadzhiev IG, Abadjieva TI. HIV/AIDS-associated Kaposi's sarcoma with multiple skin-mucosal disseminations following ultraviolet (puva) photochemotherapy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2010, 52:56-61.
- Porras-Luque JI, Valks R, Casal EC, Fernandez-Herrera JM. Generalized exanthem with palmo-plantar 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-patho- genesis evaluated by clinical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. *J Dermatol* 2005; 32: 549-56. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, et al. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):346-53.
- Rothengatter S, Sehr T, Gholam P, Durani H, Hartmann M. Skin diseases and sexually transmitted diseases in HIV- infected patients on HAART compared to a non-infected population - results of a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 7:527-32.
- Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of hiv medications. *Acta Derm Venereol* 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, 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: *Korting 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.
- 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;55:537-42.
- 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.
- Sullivan A, J Reekie, J Lundgren et al. on behalf of the HIV Indicator Diseases Across Europe Study Group. HIV Indicator Diseases across Europe Study (HIDES I): Results from the pilot phase. and the HIV in Europe initiative. Abstract PS8/5, 13th EACS 2011, Belgrad.
- Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012, 54:891-8.
- 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.
- 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, Erbedding 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.
- Weinberg A, Song LY, Saah A, et al.; IMPAACT/PACTG P1047 Team. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *J Infect Dis* 2012, 206:1309-18.
- 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.
- Wyen C, Esser S, Owen A et al. Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66:2092-8.
- 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.

Zhu L, Buttrick J, Persson A, et al. Pharmacokinetics and safety of twice-daily atazanavir 300 mg and raltegravir 400 mg in healthy individuals. *Antivir Ther* 2010, 15:1107-14.

Zucker SD, Qin X, Rouster SD, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12671-12676.

## 27. ВИЧ и заболевания, передаваемые половым путем

STEFAN ESSER

### Эпидемиология

Заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП) редко встречаются изолированно друг от друга. Все ЗППП у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдаются чаще, причем каждая из них способствует заражению ВИЧ или другими венерическими заболеваниями. Наличие ЗППП может способствовать появлению ВИЧ в генитальном секрете (в количестве, достаточном для заражения), даже при достижении длительно неопределяемой вирусной нагрузки в крови на фоне АРТ (Potlich 2012). И напротив, своевременное и последовательное лечение ЗППП снижает риск передачи ВИЧ-инфекции. В связи с этим половой партнер ВИЧ-инфицированного пациента должен быть информирован, обследован на ЗППП и пролечен при необходимости.

В последние годы наблюдается всплеск заболеваемости различными ЗППП. К примеру, с конца 90-х годов в Европе и США зарегистрировано резкое повышение частоты сифилиса. Число больных сифилисом пациентов мужского пола также увеличилось и в Германии. Приблизительно у 45 % пациентов с впервые диагностированным сифилисом одновременно обнаруживается ВИЧ-инфекция (RKI 2010). В связи с этим каждый пациент с сифилисом должен быть обследован на ВИЧ-инфекцию, приобретенную одновременно с сифилисом или еще до него (различный инкубационный период!). И наоборот: у каждого ВИЧ-инфицированного пациента необходимо регулярно проводить контрольное серологическое обследование на сифилис (повторное инфицирование / реактивация). Такое заболевание, как венерическая лимфогранулема (ВЛГ) в течение длительного времени считалась эпидемическим ЗППП преимущественно в тропических и субтропических странах. Тем не менее, в последние годы региональные эпидемии были описаны и в странах Европы, особенно в крупных городах (RKI 2005). Чаще всего заражаются мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ), преимущественно при анальных половых контактах (более 90 % случаев заражения ВЛГ, более 60 % случаев заражения сифилисом).

ВИЧ-инфицированные МСМ в Германии инфицируются ВЛГ и сифилисом сравнительно чаще, чем ВИЧ-отрицательные МСМ (RKI 2004). Поскольку каких-либо указаний на более опасное сексуальное поведение в группе ВИЧ-инфицированных пациентов в ходе опроса выявлено не было, считается, что ВИЧ-инфицированные лица более чувствительны к заражению ЗППП.

Существуют инфекции, которые в прежние времена вообще не передавались половым путем или передавались редко, в связи с чем их не относили к классическим венерическим заболеваниям. К примеру, гепатит С (Larson 2011, Obermeier 2011) и шигеллез (RKI 2005, Aragon 2007, Daskalakis 2007) распространились среди ВИЧ-инфицированных МСМ в крупных городах отдельных регионов вследствие использования особых сексуальных практик и связанного с ними травматизма.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) относятся к возбудителям, наиболее часто передаваемым половым путем, как у женщин, так и мужчин. В то время как у здоровых лиц эти инфекции чаще всего протекают бессимптомно и постепенно разрешаются, у ВИЧ-инфицированных лиц они часто персистируют и вызывают образование остроконечных кондилом. При дальнейшем течении ВПЧ-инфекции могут развиваться предраковые заболевания, интраэпителиальные неоплазии и инвазивный рак. Помимо рака шейки матки, у ВИЧ-инфицированных лиц возрастает частота выявления анальной карциномы и ее предшествующих стадий. В данной главе будут подробно обсуждаться важнейшие ЗППП. Такие инфекции, передаваемые половым путем, как гепатиты В и С, а также простой герпес и бактериальный вагиноз, описаны в другом разделе данной книги.

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается повышение распространенности инфекций, передаваемых половым путем. При скрининговом исследовании нередко выявляются даже бессимптомные ЗППП (Heiligenberg 2012). Несмотря на санитарно-просветительскую работу, люди часто практикуют рискованное сексуальное поведение, особенно это характерно для MSM, проживающих в крупных городах, и лиц, принимающих наркотики (Dirks 2011, Mayer 2012). Ввиду повышения распространенности классических и новых ЗППП, в том числе среди ВИЧ-инфицированных лиц, в Германии необходима профилактическая работа непосредственно с MSM, она должна включать в себя обсуждение возможности предотвращения передачи ВИЧ-инфекции путем применения антиретровирусной терапии и выдачу рекомендаций относительно использования презервативов. Следует отметить, что презервативы защищают сексуально активных людей не в 100 % случаев, но остаются наиболее эффективным методом борьбы со всеми ЗППП. Все ВИЧ-инфицированные лица должны обращать внимание на свое половое здоровье, в данной категории целесообразен регулярный скрининг на ЗППП (RKI 2010, Esser 2011, Heiligenberg 2012, Mayer 2012). В настоящее время всем ВИЧ-отрицательным пациентам, у которых выявляются другие ЗППП, предлагается сделать анализ на наличие ВИЧ-инфекции.

#### Литература

- Aragon TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007, 44:327-34.
- Daskalakis DC, Blaser MJ. Another perfect storm: Shigella, men who have sex with men, and HIV. *Comment on Clin Infect Dis* 2007, 44:327-34.
- Dirks H, Esser S, Potthoff A, et al. Kompetenznetz HIV/AIDS. Determinanten sexuellen Risikoverhaltens bei HIV- positiven MSM in spezialisierter ambulanter Behandlung. 5. DÖAK 15. bis 18. Juni 2011 Hannover, Deutschland (PW 4)
- Esser S. Erkrankungen im Wechselspiel mit HIV STDs: Freund und Helfer von HIV (STDs, mit HPV und Einfluss auf Viruslast): 5. DÖAK (Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress) 15. bis 18. Juni 2011 Hannover, Deutschland (INV 14)
- Esser S. HPV-Infektion: Von der Feigwarze bis zum Analkarzinom. 5. DÖAK (Deutsch-Österreichischer AIDS- Kongress) 15. bis 18. Juni 2011 Hannover, Deutschland (K 27/28)
- Heiligenberg M, Rijnders B, Schim van der Loeff MF, et al. High prevalence of sexually transmitted infections in HIV-infected men during routine outpatient visits in the Netherlands. *Sex Transm Dis* 2012, 39:8-15.
- Larsen C, Chaix ML, et al. for the steering committee of the HEPAIG study. Gaining Greater Insight into HCV Emergence in HIV-Infected Men Who Have Sex with Men: The HEPAIG Study. *PLoS One* 2011, 6:e29322.
- Mayer KH, Bush T, et al. Ongoing sexually transmitted disease acquisition and risk-taking behavior among US HIV-infected patients in primary care: implications for prevention interventions. *Sex Transm Dis* 2012, 39:1-7.
- Obermeier M, Ingiliz P, Weitner L, et al. Acute hepatitis C in persons infected with the human immunodeficiency virus (HIV): the "real-life setting" proves the concept. *Eur J Med Res* 2011, 16:237-42.
- Politch et al. Highly active antiretroviral Therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS* 2012, 26: 1535-43
- Robert Koch Institut. Syphilis in Deutschland im Jahr 2009. *Epid Bull* 13.Dezember 2010/ Nr.49 S487-91 Robert Koch Institut.
- Shigellose: Gehäuftes Auftreten bei Männern in Berlin im Jahr 2004. *Epid Bull* 25.Februar 2005/ Nr.8 S60-63
- Robert Koch Institut. Lymphogranuloma-venereum-Ausbrüche bei homosexuellen Männern in Europa und Nordamerika - aktueller Stand. *Epid Bull* 25.Februar 2005/ Nr.8 S65-66
- Robert Koch Institut. Zum gehäuften Auftreten von Lymphogranuloma venereum im Jahr 2003. *Epid Bull* 18.Juni 2004/ Nr.25 S197-98

## Сифилис (люэс)

Возбудителем сифилиса является бледная трепонема (*Treponema pallidum*), бактерия из семейства Spirochaetaceae. Трепонема чаще всего передается при прямых половых контактах, этому способствуют микротравмы слизистых оболочек и кожи. Даже поцелуи могут привести к заражению! При однократном незащищенном половом контакте риск передачи инфекции составляет от 30 до 60 %. Заражение гематогенным или перинатальным путем в Германии встречается редко.

## Клиническая картина

Инкубационный период в большинстве случаев составляет 14-24 дня. Около 40-50 % всех случаев инфицирования протекают бессимптомно или разрешаются спонтанно. При персистирующей инфекции развивается хроническое прогрессирующее системное

заболевание с поражением различных систем органов, в своем развитии оно проходит несколько стадий. Тем не менее, некоторые стадии могут «выпадать» или повторяться. На клинически симптомных стадиях **раннего сифилиса** (сифилис I и II), а также бессимптомной ранней **латентной стадии** (< 1-2 лет после инфицирования) риск передачи инфекции является максимальным. Это особенно типично для пациентов, у которых I стадия сопровождалась видимым первичным аффектом. На более поздних этапах латентной фазы (1-2 года после инфицирования) сифилис практически не заразен. Клинически симптомные **поздние стадии** (сифилис III и IV: 2-50 лет после инфицирования) считаются незаразными.

**Сифилис I (первичный сифилис):** через 2-3 недели после заражения в месте внедрения возбудителя возникает первичный аффект в виде язвы с плотным основанием (твердый шанкр, эрозивный шанкр). Это безболезненная плотная язва с инфильтрованными краями, из которой выделяется прозрачный секрет, содержащий большое количество трепонем. Ее образование сопровождается лимфаденитом, чаще всего односторонним, лимфоузел при этом становится плотным, это так называемый «бубон». При отсутствии лечения проявления первичного комплекса заболевания спонтанно разрешаются через 4-6 недель.

**Сифилис II (вторичный сифилис):** В интервале от 4 недель до 6 месяцев после заражения появляются различные симптомы общего характера, в том числе увеличение лимфатических узлов и симптомы со стороны отдельных органов. Нередко при вторичном сифилисе наблюдается подъем уровня печеночных проб. Также может наблюдаться поражение глаз в форме эписклерита или ирита. Часто на коже и слизистых оболочках появляются сифилиды, клинические формы которых в значительной мере варьируют: от типичной розеолезной экзантемы с вовлечением ладоней и подошв и сифилитической алопеции до «опаловых бляшек» (plaques muqueuses), специфической ангины, широких кондилом генитальной и перианальной области, изменений пигментации (специфическая лейкодерма) и даже злокачественных форм сифилиса. Ночные головные боли говорят о развитии цереброспинального менингита, характерного для ранних стадий сифилиса. У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается более частое и быстрое развитие нейросифилиса, в связи с чем при наличии соответствующих симптомов или неустановленного времени заражения рекомендуется люмбальная пункция с забором ликвора.

**Латентный серопозитивный сифилис:** на клинически симптомных латентных стадиях сохраняется серопозитивность, возможен рецидив или прогрессирование заболевания.

**Сифилис III (третичный сифилис):** Через несколько лет после первичного инфицирования могут появляться так называемые гуммы, которые могут напоминать туберкулезные или гранулематозные изменения с тенденцией к изъязвлению и заживлению с образованием рубцов в любых органах. Опасность представляют гранулематозные процессы в сосудах, которые могут привести к мезаортиту с образованием аневризмы. Поражение сосудов головного мозга может привести к цереброспинальным проявлениям сифилиса.

**Сифилис IV (четвертичный сифилис):** У пациентов, не получающих лечения в течение многих лет, развивается поздний нейросифилис. Он имеет несколько форм. Симптомами спинной сухотки (Tabes dorsalis) являются резкие боли, сенсорная атаксия, рефлекторная иридоплегия (симптом Аргилля-Робертсона) и атрофия зрительного нерва. При сифилитическом менингите наблюдается парез черепно-мозговых нервов, повышение внутричерепного давления, возникают другие неврологические симптомы. При прогрессивном параличе доминируют головные боли, выраженные изменения личности, нарушения речи, судороги, деменция, также может возникать апоплексический инсульт. Прогрессивный паралич без лечения приводит к смерти через 4-5 лет.

**Врожденный сифилис:** Чресплацентарная передача возбудителя происходит, как правило, на 4-5-ом месяце беременности. В зависимости от стадии сифилиса, у беременной женщины либо происходит спонтанный аборт, либо рождается мертвый плод, либо рождается ребенок с признаками врожденного сифилиса, который имеет две формы течения: ранний врожденный сифилис и поздний врожденный сифилис. К основным симптомам **раннего**

**врожденного сифилиса** у грудного ребенка относятся сифилитический ринит (*Coryza syphilitica*), интерстициальный гепатит, энцефаломенингит с открытой гиперсекреторной гидроцефалией, также характерен псевдопаралич Парро (эпифизеолит локтевых костей вследствие сифилитического остеохондрита). Типичные стигмы **позднего врожденного сифилиса** (проявляются с 3-его года жизни) – это седловидный нос, череп Парро и триада Гетчинсона: кистеобразные зубы, паренхиматозный кератит и нейросенсорная тугоухость. Заражение сифилисом может привести к временному повышению вирусной нагрузки ВИЧ и ухудшению иммунного статуса. У ВИЧ-инфицированных пациентов сифилис чаще характеризуется нетипичными проявлениями и фульминантным течением (Gregory 1990). Реактивация сифилитической инфекции происходит через более короткие промежутки времени. Укорочение латентного периода до развития проявлений поздних стадий, включая нейросифилис, приводят к тому, что у пациента одновременно можно наблюдать симптомы нескольких стадий. У 20 % пациентов с коинфекцией сифилис/ВИЧ нейросифилис может быть диагностирован уже на ранних стадиях болезни (Esser 2011). Показания к выполнению люмбальной пункции с анализом ликвора у ВИЧ-инфицированных пациентов, заразившихся сифилисом, являются противоречивыми и продолжают обсуждаться. Определения понятия «нейросифилис» и критерии интерпретации результатов анализа ликвора, разработанные CDC (2000) и AWMF (DGN 2012, DSTIG 2008), в некоторой мере различаются, при этом немецкие критерии установления диагноза «нейросифилис» более строгие. Вероятность развития нейросифилиса и плохого ответа на противосифилитическую терапию повышается при низком уровне CD4 (<350 клеток/мкл), определяемой вирусной нагрузке ВИЧ, отсутствии АРТ и наличии нейropsychических симптомов, а также поздней стадии сифилиса и реактивации сифилиса после терапии (Marra 2004, Ghanem 2008). В этих случаях всегда следует рассмотреть возможность выполнения люмбальной пункции.

## Диагностика

При подозрении на первичный аффект результаты серологического анализа чаще всего будут еще отрицательными, но возбудитель можно обнаружить непосредственно в отделяемом язвы. При микроскопии нативного препарата в темном поле хорошо заметны трепонемы серебристого цвета и спиральной формы, совершающие ротационные движения.

Первый положительный результат серологической реакции соответствует появлению антител класса IgM (скрининговый тест и тест с липоидным материалом будет еще отрицательным!). Диагностика сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов затруднена не только из-за часто неспецифичной клинической картины и атипичного течения заболевания, но и ввиду отсутствия надежных скрининговых тестов и атипичных результатов серологического исследования на сифилис при ВИЧ-инфекции. Это характеризуется поздним исчезновением IgM и колебаниями титра VDRL (тест научной лаборатории на венерические заболевания [Veneral-Disease-Research-Laboratory-Test], выявляющий наличие антител к фосфолипидам). В будущем количественная ПЦР может потенциально облегчить диагностику раннего сифилиса и мониторинг эффективности лечения.

Ввиду возможного «перекрывания» различных стадий болезни каждый пациент с серологическими признаками инфекции должен пройти неврологическое обследование. В данном случае существуют обширные показания к люмбальной пункции, поскольку ее результаты имеют терапевтические последствия (см. ниже). При интерпретации результатов анализа ликвора у лиц с коинфекцией ВИЧ/сифилис экспертам следует учитывать ITrA-индекс, отражающий количество интратекально образующихся антител к бледной трепонеме (рассчитывается следующим образом: титр РПГА в ликворе: титр РПГА в сыворотке крови x IgG в ликворе: IgG в сыворотке крови), показатели нарушения целостности ГЭБ, признаки лимфомоноцитарного плеоцитоза и неврологические симптомы.

## **Интерпретация результатов серологического обследования на сифилис ВИЧ-инфицированного пациента**

Серологическое обследование на сифилис базируется на выполнении **трепонем-специфического скринингового теста**. Для этого используются методики РПГА (реакция пассивной гемагглютинации с трепонемным антигеном), МГА-ТР (реакция микрогемагглютинации с трепонемным антигеном) или ИФА (иммуноферментный анализ). В случае положительного результата далее выполняются трепонем-специфические **подтверждающие тесты**, такие как IgM-ELISA, вестерн-блот на IgM и IgG или 19-S-IgM-РИФ-АБС (реакция иммунофлуоресценции с антителами к трепонемному антигену с абсорбцией). При первичном получении реактивного результата анализа 19-S-IgM-РИФ-абс у пациента, не получавшего лечения, или повторном получении реактивного результата у пролеченного пациента (не излеченный сифилис) всегда требуется повторное лечение.

Ложноотрицательные результаты могут быть получены при недостаточной продукции антител или подавлении продукции IgM при крайне высокой концентрации IgG. При наличии сомнений должны быть дополнительно выполнены специфичные тесты, такие как РИФ-АБС, тем не менее, их результаты также могут быть ложноотрицательными. При подтвержденном диагнозе сифилиса требуется количественное определение исходных **показателей не-трепонем-специфической активности** (липоидные антитела, к примеру, тест VDRL или KBR). Они коррелируют с активностью сифилитического процесса. Крайне высокий титр антител VDRL может сопровождаться нарушением взаимодействия между антигеном и антителом в виде феномена сверхдозового эффекта, что приводит к получению ложноотрицательного результата анализа (Smith 2004). И наоборот: анализ на VDRL может быть ложноположительным вследствие неспецифической В-клеточной активации, наблюдаемой при ВИЧ-инфекции.

Чем дольше существует нелеченый сифилис, тем дольше период нормализации серологических показателей после терапии. У ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших успешное лечение сифилиса, анализ на IgM может оставаться реактивным даже спустя несколько лет. Успех лечения в этой фазе проявляется лишь значительным снижением титра не-трепонем-специфических показателей активности (снижение уровня VDRL как минимум на две ступени в течение трех месяцев). При повторном подъеме показателей активности после изначального снижения возникает подозрение на реинфекцию или реактивацию инфекции (см. ниже). Однако отличить реинфекцию и реактивацию по серологическим показателям невозможно! Поскольку показатели активности являются не-трепонем-специфическими, у ВИЧ-инфицированных пациентов они часто могут быть нестабильными или характеризуются атипичной динамикой, прежде всего, это касается пациентов с сопутствующими инфекциями, потребителей инъекционных наркотиков и беременных женщин (Geusau 2005). Неправильная интерпретация повышения уровня показателей активности может привести к назначению ненужной противосифилитической терапии. При реактивации сифилитической инфекции для исключения непролеченного нейросифилиса требуется выполнение люмбальной пункции.

## **Лечение**

Время жизни поколения бледной трепонемы составляет 30-33 часа. В связи с этим продолжительность терапии для достижения трепонемоцидных концентраций должна составлять не менее 10-11 дней. Лечение сифилиса зависит от стадии заболевания. На всех стадиях терапия выбора предусматривает парентеральное введение пенициллина. Случаи резистентности бледной трепонемы к пенициллину до настоящего времени неизвестны.

Согласно современным рекомендациям DSTIG, терапия выбора при раннем сифилисе у ВИЧ-инфицированных пациентов также должна включать однократное введение бензатин-пенициллина в дозе 2,4 млн МЕ в/м (к примеру, по 1 амп. препарата Пендизин® или



Тардоциллин® в дозе 1,2 млн МЕ в/м в каждую ягодицу), при позднем сифилисе необходимо выполнение инъекций с недельным интервалом в течение как минимум 3 недель. В одном из недавно опубликованных исследований на ВИЧ-инфицированных жителей Азии было установлено, что однократное в/м введение ретардной формы пенициллина при раннем сифилисе по своей эффективности сравнимо с трехкратным введением препаратов с недельными интервалами (Taiwan 2013).

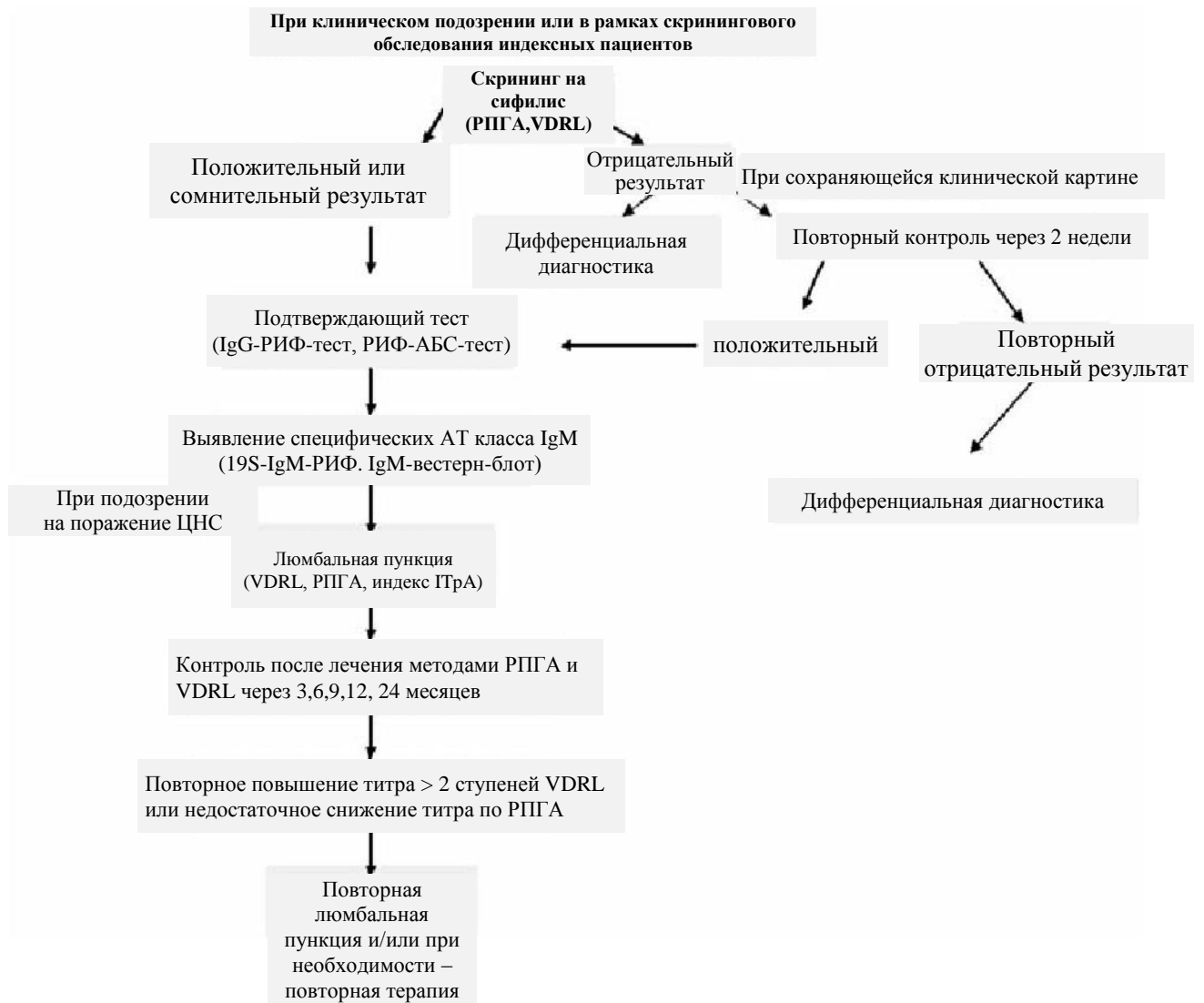


Рис.: Диагностический алгоритм при подозрении на сифилитическую инфекцию

Согласно рекомендациям, представленным в руководстве DSTIG, ВИЧ-инфицированным пациентам с ранним сифилисом также показано однократное в/м введение бензатин-пенициллина в дозе 2,4 млн МЕ. При отсутствии точных данных о времени заражения, лечение должно осуществляться как при позднем сифилисе – в течение трех недель.

При непереносимости пенициллина рекомендуется прием доксициклина в дозе 2 x 100 мг внутрь или эритромицина в дозе 2 г/сутки внутрь (генерические препараты) в течение как минимум двух недель, также могут применяться азитромицин или цефтриаксон (в/м, в/в). Тем не менее, предполагается, что эти альтернативные препараты, за исключением цефтриаксона, менее надежны, чем внутримышечное введение пенициллина. Уже зарегистрированы случаи резистентности бледной трепонемы к макролидам.

Бензатин-пенициллин G (= бензатин-бензилпенициллин; в Германии: Тардоциллин®, Пендизин®) в качестве препарата выбора для внутримышечного введения в рамках лечения

сифилиса в настоящее время применяется ограниченно. В тех случаях, когда бензатин-пенициллин G не может использоваться для лечения сифилиса, DSTIG, DAIG и DAGNÄ рекомендуют следующие схемы резервной терапии:

- Ранний сифилис: цефтриаксон 2 г/сутки в/в (короткие инфузии по 30 мин), 10 дней.
- Поздний сифилис цефтриаксон 2 г/сутки в/в (короткие инфузии по 30 мин), 14 дней.

В исключительных случаях следует рассмотреть возможность терапии препаратом третьего ряда доксициклином в течение 12 месяцев на фоне тщательного контроля течения заболевания (тем не менее, это не подходит беременным женщинам и детям в возрасте до 8 лет). Ввиду существующей сегодня резистентности, применение азитромицина и других макролидов не рекомендуется. При так называемом раннем сифилисе терапия доксициклином в дозе 2 x 100 мг/сутки продолжается 14 дней, при так называемом позднем сифилисе – 28 дней (DSTIG 2014).

Обязательными условиями успешного лечения сифилиса пероральными препаратами являются комплаентность пациента и избегание употребления в пищу молочных продуктов одновременно с приемом доксициклина. Перерыв в лечении или даже краткосрочное снижение плазменной концентрации препарата ниже эффективного уровня означает, что соответствующая противосифилитическая терапия должна быть начата повторно и проводиться непрерывно в течение всего указанного выше периода.

При нейросифилисе и сифилисе с поражением черепно-мозговых нервов стандартная доза пенициллина G составляет 3 x 10 млн МЕ или 6 x 5 млн МЕ внутривенно в течение 21 дня. При непереносимости пенициллина для лечения нейросифилиса можно использовать в/в введение цефтриаксона в дозе 2 г (Роцефин®) 1 р/сутки в течение приблизительно 10-21 дня. Согласно современным рекомендациям, первичная дозировка цефтриаксона составляет 4 г (Немецкое общество по ЗППП 2005).

Следует отметить, что возможно развитие перекрестной аллергии (< 10 %) к пенициллинам и цефалоспорином. В данном случае альтернативная схема терапии включает в себя доксициклин в дозе 2 x 100 мг/сутки или эритромицин (к примеру, Эритроцин®) в дозе 4 x 500 мг/сутки в течение как минимум 3 недель. Тем не менее, уже описан феномен резистентности к макролидам (Lukehart 2004). В связи с этим в специализированных центрах проводится изучение феномена «привыкания» к пенициллину в контролируемых стационарных условиях (при готовности к реанимационным мероприятиям), вплоть до введения полной терапевтической дозы даже при предполагаемой аллергии к нему.

В начале противосифилитической терапии, независимо от стадии, следует отличать аллергию на пенициллин от реакции Яриша-Герксгеймера, которая в любой стадии сифилиса может наблюдаться почти у 20 % пациентов. Она возникает в течение первых 48 часов после введения антибиотика вследствие высвобождения в кровь пирогенных, вазоактивных эндотоксинов, образующихся при быстром разрушении бактериальных клеток. При этом может возникать экзантема с гриппоподобными симптомами, такими как озноб, лихорадка, боли в суставах и мышцах. Реакцию Яриша-Герксгеймера можно предотвратить (или как минимум в значительной мере уменьшить ее проявления) путем однократного введения преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела внутрь или в/в до 1-й инъекции антибиотика.

Оценка успешности лечения должна проводиться путем контрольного клинического и серологического исследования через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после окончания терапии. Сначала наблюдается исчезновение клинических симптомов и значительное снижение титра не-трепонем-специфических показателей активности (снижение уровня VDRL как минимум на две ступени в течение трех месяцев). Повторное повышение показателей активности после изначального снижения может свидетельствовать о реинфекции или реактивации инфекции, требующей лечения. Об этом можно говорить в случае подъема титра антител после окончания лечения более чем на две ступени, по сравнению с исходным значением. После успешной противосифилитической терапии даже у ВИЧ-инфицированных лиц результат анализа на IgM должен стать отрицательным (ареактивным) не позднее, чем через два года. Получение положительного результата даже после однократного ареактивного

результата анализа на IgM свидетельствует о реинфекции или реактивации инфекции, требующей повторного лечения (см. выше раздел, посвященный интерпретации результатов серологического исследования на сифилис).

Несмотря на наличие антител к возбудителю сифилиса, даже успешное излечение не приводит к формированию иммунитета к данному заболеванию, в связи с этим непосредственно после снижения плазменной концентрации антибиотика возможно повторное заражение.

#### 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, Tying SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41:511-29.
- CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/STD-Treatment-2010-RR5912.pdf>: 27-40
- Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Staten M et al. 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.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-1011\\_S1\\_Neurosyphilis\\_2012.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-1011_S1_Neurosyphilis_2012.pdf)
- Deutsche STD-Gesellschaft: Diagnostik und Therapie der Syphilis., Stand 01.07.2008. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/059-002\\_S1\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Syphilis\\_07-2008\\_06-2012\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-002_S1_Diagnostik_und_Therapie_der_Syphilis_07-2008_06-2012_01.pdf)
- DSTIG: <http://www.dstig.de/aktuellespressekalender/146-empfehlung-alternative-syphilis-therapie.html> Esser S, Riehemann A, Jablonka R, et al. Diagnosis of Early Neurosyphilis (NSI) by Cerebrospinal Fluid (CSF) in HIV-infected Patients with Primary (LI) or Secondary (LII) Syphilis-Infection (SI). Abstract H1-1396, 51st ICAAC 2011, Chicago.
- Geusau A, Kittler H, Hein U, Dangl-Erlach E, Stingl G, Tschachler E. Biological false-positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 300,000 sera. *Int J STD AIDS* 2005, 16:722-6.
- Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM., et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *Zenilman, and Kelly A. GeboAIDS*. 2008 June 19; 22(10): 1145-1151.
- 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.
- Marra CM, Maxwell CL, Tantalos L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 1;38(7):1001-6.
- Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Clinical standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults. London, 2008. <http://www.bashh.org/documents/1316/1316.pdf>
- Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). UK national guidelines on the management of syphilis 2008. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14277>
- 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 2009. *Epid Bull* 13.Dezember 2010/ Nr.49 S487-91 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.
- Smith G, Holman RP. The prozone phenomenon with syphilis and HIV-1 co-infection. *South Med J* 2004, 97:379-382. Taiwan HIV and Syphilis Study Group, Comparison of effectiveness of 1 dose versus 3 doses of Benzathine Penicillin in treatment of early syphilis in HIV-infected Patients: Multicenter, prospective observational study in Taiwan. Abstract 872, 20th CrOI 2013, Atlanta.

## Гонорея (триппер)

Гонорея вызывается бактерией *Neisseria gonorrhoeae* (гонококк). Этот повсеместно распространенный возбудитель характеризуется региональными различиями в отношении изменений профиля резистентности. В типичных случаях гонорея поражает слизистые оболочки половых органов и передается практически только половым путем (исключение – конъюнктивит новорожденных). Инкубационный период составляет 2-10 дней.

## Клиническая картина

У мужчин первым признаком является уретрит, симптомами которого являются учащенное мочеиспускание, жжение при мочеиспускании и боли по ходу мочеиспускательного канала. Характерным признаком является капля «доброе утро» - выделение гнойного секрета из уретры после нескольких часов воздержания от мочеиспускания. Сопутствующим

симптомом часто является баланит. Нелеченая гонорея может привести к простатиту. Он сопровождается следующими симптомами: жжение в конце акта мочеиспускания, боли в области промежности, увеличение предстательной железы. Дополнительным осложнением является эпидидимит, сопровождающийся болями и припухлостью.

У женщин гонорея чаще всего протекает бессимптомно, тем не менее, также может наблюдаться уретрит. Колонизация влагалища возможна только у девочек, не достигших пубертатного возраста. Поражение шейки матки и ее придатков может привести к таким осложнениям, как перитонит и «воспалительные заболевания органов малого таза».

К экстрагенитальным проявлениям относится гонорейный фарингит или проктит. Сегодня перинатальное развитие гонококкового конъюнктивита стало редкостью вследствие чего в настоящее время в Германии стали отказываться от профилактики у новорожденных по Креде, которая раньше входила в стандарт медицинской помощи (изначально для этого применялся 1%-ный раствор нитрата серебра; позже – эритромицин-содержащие глазные капли и мази). Системные проявления инфекции, такие как общая симптоматика, лихорадка, артриты, эндокардиты и гонококковый сепсис, встречаются редко (Romalo 1987). У ВИЧ-инфицированных пациентов с гонореей приблизительно в 40 % случаев одновременно выявляется хламидийная инфекция. У ВИЧ-отрицательных лиц гонококковая инфекция также часто сочетается с другими ЗППП, особенно хламидийной инфекцией (Abraham 2013).

## Диагностика

Обнаружение *Neisseria gonorrhoeae* методом ПЦР или амплификации нуклеиновых кислот характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, однако не позволяет получить данных о резистентности возбудителя. При поражении урогенитального тракта в большинстве случаев его удастся обнаружить в моче. Также выполняется забор мазков из уретры, ануса и глотки, у женщин – дополнительный мазок из цервикального канала. При отсутствии спонтанного выделения гноя пациент с подозрением на урогенитальную гонорею не должен мочиться в течение 4 часов до взятия мазка из уретры. Диагноз можно поставить при микроскопическом обнаружении в мазке, окрашенном по Граму или метиленовым синим, внутриклеточных грамотрицательных диплококков. От серологического исследования или иммунофлуоресцентной микроскопии почти всегда можно отказаться. Культуральное исследование биологического материала служит, прежде всего, для оценки резистентности. В настоящее время существуют молекулярно-биологические методы мониторинга и идентификации резистентности, которые в будущем должны дополнить или даже заменить культуральное исследование.

Во всем мире в последние десятилетия наблюдается тенденция к возрастанию частоты резистентности *Neisseria gonorrhoeae* к антибиотикам с наличием региональных различий. Среди штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, выявленных у проституток Индонезии (Joesef 1994), до 89 % были пенициллиназо-продуцирующими, до 98 % были резистентны к тетрациклину, но хорошо реагировали на терапию цефалоспоринами и фторхинолонами. В то же время в США (CDC 1998) частота сниженного ответа на хинолоны достигает 24 %. Современные данные CDC за 2009-2011 гг. свидетельствуют о возрастании доли гонококковых изолятов с повышенной ингибирующей концентрацией (МИК) для цефиксима, а в отдельных случаях – также для цефтриаксона. Согласно международным данным, на региональном уровне все чаще встречается резистентность к цефалоспоринам 3-его поколения (Bala 2010, Ison 2010, Chisholm 2011). Появляются новые сообщения о резистентности к цефтриаксону (Carnicer-Pont 2012). Также стало известно о случаях резистентности к таким макролидам, как азитромицин (Chisholm 2009, Ison 2010).

В Германии до настоящего времени систематизированных исследований по региональной распространенности антибиотикорезистентных штаммов гонококка не проводилось. Многие врачи проводят лечение пациентов уже при наличии клинического подозрения, без предварительного культурального выявления возбудителя. Публикации из различных

регионов Германии свидетельствуют о наличии тенденции к возрастанию частоты резистентности. В Северной Германии уже в 1997-2000 гг. доля ципрофлоксацин-резистентных изолятов составляла 34 % (n=268) (Ungeheuer 2001). При анализе биологического материала, полученного путем забора мазков у 65 пациентов с неосложненной гонореей из регионов Гейдельберг/Штутгарт в период 2004/2005 гг. (Enders 2006), было установлено, что частота резистентности к пенициллину составляет 21,5 %, к тетрациклину – 29,2 %, к ципрофлоксацину – 47,7 %, к азитромицину – 7,7 %. Тем не менее, все изоляты были полностью чувствительны к цефтриаксону, цефиксиму и спектиномицину (спектиномицин отозван с рынка ввиду недостаточного спроса). Результаты исследования ESSTI свидетельствуют о том, что в некоторых регионах Германии доля изолятов, резистентных к ципрофлоксацину, в 2007-2008 гг. составляла от 59,5 % до 58,3 %, кроме того, с 2007 по 2008 год был зарегистрирован подъем частоты резистентности к азитромицину с 2 % до 8 % (Cole 2010). В Берлине в 2008 году были зарегистрированы случаи пациентов с ЗППП группы высокого риска развития резистентности к цефалоспорином (К. Schenkel, заявление Института Роберта Коха). Первый резистентный к цефиксиму штамм гонококка был выделен в 2011 году в Австрии: у пациента, который, согласно анамнестическим данным, должен был заразиться триппером в Мюнхене (Uneto 2011). В ходе анализа 50 положительных образцов бактериологических культур, полученных в 2001-2010 гг. в Дрездене, было установлено, что доля ципрофлоксацин-резистентных изолятов составляет 46 %, в то время как резистентность к цефотаксиму и цефтриаксону отсутствовала (Abraham 2013). Если обобщить вышесказанное, можно сказать, что в Германии резистентные к цефалоспорином гонококковые изоляты на настоящий момент встречаются редко, за исключением групп высокого риска.

## Лечение

Лечение должно проводиться с учетом профиля резистентности возбудителя в регионе, где предположительно произошло инфицирование (к примеру, страна, в которую пациент ездил в отпуск). В Германии до настоящего времени преобладает резистентность к пенициллину G, тетрациклином и фторхинолоном. Доля пенициллиназо-продуцирующих штаммов гонококка в Германии составляет 3-6 %, в то время как в США она составляет 25 %, в Азии – 30 %, а в Африке даже достигает 90 % (туристический анамнез!). Американские руководства (CDC 2012) при неосложненной гонококковой инфекции шейки матки, уретры и прямой кишки рекомендуют назначать следующее лечение: цефтриаксон в дозе 250 мг в/м, или цефиксим в дозе 400 мг в комбинации с азитромицином в дозе 1000 мг (Зитромакс®), или прием доксициклина в дозе 200 мг/сутки в течение 7 дней. Современные немецкие руководства рекомендуют прием аналогичных антибиотиков, однако в значительно более низких дозировках. В современных рекомендациях DSTIG в качестве терапии первого выбора указана следующая схема: однократное в/м или в/в введение цефтриаксона в дозе 1000 мг (Роцефин®) в сочетании с 1500 мг азитромицина (Зитромакс®) или прием доксициклина в дозе 200 мг/сутки в течение 7 дней. В качестве альтернативы парентеральному введению цефтриаксона рекомендуется однократный пероральный прием цефиксима в дозе 800 мг. Ввиду повышения частоты развития резистентности в последние годы и частого сочетания гонококковой и хламидийной инфекций в настоящее время рекомендуется комбинация цефалоспоринов с азитромицином или доксициклином. В группах риска одномоментной антибиотикотерапии отдается предпочтение по сравнению с терапией в течение нескольких дней.

### Литература

- Abraham S, Poehlmann C, Spornraft-Ragaller P. Gonorrhoea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013, 11:241-9.
- Bala M, Sood S. Cephalosporin Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Glob Infect Dis* 2010, 2:284-90.
- Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2012 Jan 14

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>, and <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6131.pdf>

Chisholm SA, Alexander S, et al.; on behalf of the GRASP Collaborative Group Emergence of a *Neisseria gonorrhoeae* clone showing decreased susceptibility to cefixime in England and Wales. J Antimicrob Chemother. 2011 Aug 16 Chisholm SA, Neal TJ, Alawattagama AB, et al. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. J Antimicrob Chemother 2009, 64:353-8.

Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lowndes CM, Ison CA; European Surveillance of Sexually Transmitted Infections Network. European surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Sex Transm Infect 2010, 86:427-32

Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006, 25:318-22.

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. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. Euro Surveill 2011, 16(p11

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.

Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. Euro Surveill 2011 Oct 27,-16(43). pii: 19998.

Ungeheuer J, Michalewski-Zietz I: Stark zunehmende Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin in Norddeutschland. Chemother J 2001

## Хламидийная инфекция, венерическая лимфогранулема

Частота генитальной инфекции, вызываемой *Chlamydia trachomatis*, приблизительно вдвое выше, чем гонореи, особенно часто хламидийная инфекция встречается у женщин. Существует несколько серотипов, вызывающих различные заболевания. Серотипы D-K широко распространены в Европе и вызывают урогенитальную инфекцию, передаваемую половым путем, а при перинатальном заражении – конъюнктивит и пневмонию у новорожденных. Серотипы L1, L2 и L3 являются возбудителями венерической лимфогранулемы (ВЛГ). Если ранее ВЛГ считалась болезнью тропических стран, то в последнее время она переживает подъем заболеваемости в Европе и США (Gotz 2004, Krosigk 2004). Хламидийная инфекция часто выявляется у молодых сексуально активных женщин (RKI 2013), в связи с чем скрининговое обследование беременных женщин и женщин до 25 лет покрывается медицинской страховкой.

## Клиническая картина

У мужчин генитальный хламидиоз, вызванный серотипами D-K, при симптомном течении проявляется преимущественно в форме уретрита. Однако, как и в случае с гонореей, может развиваться эпидидимит, простатит и проктит. Также возможно развитие реактивного артрита в рамках синдрома Рейтера.

У женщин симптомное течение инфекции наблюдается приблизительно в 20 % случаев, могут наблюдаться такие симптомы, как уретрит, цервицит, сальпингит, эндометрит, проктит и артрит. При цервиците чаще всего появляются гнойные выделения. Потенциальным последствием инфекции является сальпингит и бесплодие вследствие непроходимости маточных труб, также возможна внематочная беременность.

При инфицировании ВЛГ на месте внедрения возбудителя возникает первичный очаг поражения. Через несколько недель на этом месте развивается резко болезненная припухлость, обусловленная увеличением регионарных лимфоузлов (бубон), которая может изъязвляться. После заживления образуется рубец, который может приводить к образованию свищей и нарушению оттока лимфы путем блокады лимфатических сосудов. При инфицировании серотипами L1-3 ВИЧ-инфицированных MSM развиваются проктиты с резко выраженным болевым синдромом, часто рефрактерные к лечению, также наблюдаются пери- и интраанальные изъязвления (RKI 2004 und 2005, Peerenboom 2006). Более 90% случаев инфицирования L1-3, зарегистрированных в Германии, относятся к ВИЧ-

инфицированным МСМ и проявляются проктитом (Martin-Iguacel R 2010). Лишь около 10% пациентов страдают уретритом без проктита (Mohrmann 2011).

## Диагностика

Лучшим методом выявления *Chlamydia trachomatis* является метод амплификации (ПЦР). Он более чувствителен и как минимум так же специфичен, как и применявшийся ранее метод культуры клеток (Morre 2005). Процедура: мазок берут сухим ватным тампоном, при этом оказывая некоторое давление на слизистую в течение нескольких секунд, чтобы отделить эпителиальные клетки, после этого ватный тампон помещают в сухую пробирку и отправляют в лабораторию (это рутинный метод анализа, выполняемый сегодня в большинстве лабораторий). Рутинное исследование позволяет лишь выявить *Chlamydia trachomatis* в биологической пробе, без дополнительной дифференцировки на серотипы D-K и L1-3, что могло бы иметь значительные терапевтические последствия. До сих пор особый вид ПЦР, позволяющий выявлять серотипы L1-3, применяется только в особых случаях и в специальных лабораториях, причем не всегда покрывается медицинской страховкой. Положительный результат анализа на наличие всех описанных серотипов хламидий является показанием к лечению. Также возможно выявление хламидийного антигена методом ELISA или прямой иммунофлуоресценции. Тем не менее, несмотря на чувствительность данного метода более 75 % и специфичность 97-99 %, у пациентов с низкой обсемененностью хламидиями часто бывают получены ложноположительные результаты.

## Лечение

Для лечения заболевания применяется доксициклин (к примеру, Супрациклин®) в дозе 2 x 100 мг в течение 7-10 дней. В качестве альтернативы можно рассмотреть возможность применения офлоксацина (к примеру, Таривид®) в дозе 2 x 200 мг или эритромицина (к примеру, Эритроцин®) в дозе 4 x 500 мг в течение 7 дней. В неосложненных случаях также хорошо зарекомендовал себя прием азитромицина в дозе 1000 мг (Зитромакс®). Лечение венерической лимфогранулемы требует значительно больших сроков: доксициклин в дозе 2 x 100 мг необходимо принимать не менее 3 недель. Ввиду диагностических проблем с выявлением *Chlamydia trachomatis* неидентифицированных серовариантов, некоторые врачи рекомендуют всем ВИЧ-инфицированным пациентам с проктитом пройти 3-недельный курс терапии доксициклином (Mohrmann 2011). В настоящее время развитие резистентности *Chlamydia trachomatis* еще не является существенной проблемой.

### 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.
- Martin-Iguacel R, Libre JM, Nielsen H, Heras E, Matas L, Lugo R, Clotet B, Sirera G. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 Aug;29(8):917-25
- Mohrmann G, Noah C, Meyer T, Stellbrink H. J. Urogenitale und anorektale Chlamydien-Infektionen bei HIV- Infizierten: Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und Subtypenverteilung. 5. DÖAK 2011 Hannover Deutschland 15-18.06.2011 (PW85)
- 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 WI, 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.

## 694 Основные проблемы ВИЧ-медицины

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.

Robert Koch Institut. Lymphogranuloma-venereum-Ausbrüche bei homosexuellen Männern in Europa und Nordamerika - aktueller Stand. *Epid Bull* 25.Februar 2005/ Nr.8 S65-66

Robert Koch Institut. Zum gehäuften Auftreten von Lymphogranuloma venereum im Jahr 2003. *Epid Bull* 18.Juni 2004/ Nr.25 S197-98

RKI 2013: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/46\\_13.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/46_13.pdf?blob=publicationFile)

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

Образование мягкого шанкра обусловлено инфекцией *Haemophilus ducreyi*. Данный возбудитель является эндемичным для тропических и субтропических регионов. Согласно официальным данным, в 1999-2004 гг. в Германии регистрировалось менее 100 случаев в год (Сводный Федеральный отчет, 2006). Тем не менее, количество недиагностированных случаев может быть выше.

## Клиническая картина

Как правило, через 2-7 дней после заражения в области входных ворот инфекции (чаще всего гениталии или перианальная область) появляется одна или несколько язв с бахромчатыми краями. Язва не имеет плотного основания («мягкий шанкр»), но вызывает характерную сильную боль. Приблизительно у половины пациентов наблюдается увеличение регионарных лимфатических узлов, как и при венерической лимфогранулеме, оно чаще всего одностороннее и сопровождается сильной болью. Реже наблюдаются такие проявления, как баланит, фимоз или парафимоз.

## Диагностика

Клиническая диагностика затруднена вследствие крайне разнообразной симптоматики, которая иногда может быть сходна с проявлениями других генитальных инфекций, сопровождающихся образованием язв (к примеру, сифилис или простой герпес). Окрашивание мазка по Граму иногда позволяет обнаружить грамотрицательные палочки в виде «стайки рыб». Более надежным материалом для исследования является гнойный пунктат, полученный из пораженных паховых лимфоузлов. Для исключения злокачественного процесса следует выполнить биопсию (забор материала с краев язвы).

## Лечение

Терапией выбора считается азитромицин (Зитромакс®) в разовой дозе 1000 мг (Martin 1995). Альтернативой является прием эритромицина (к примеру, Эритроцин®) в дозе 4 x 500 мг в течение 4-7 дней. Также эффективен прием ципрофлоксацина (к примеру, Ципробай®) в дозе 2 x 500 мг в течение трех дней. Резко увеличенные лимфатические узлы, состояние которых угрожает самопроизвольным вскрытием, должны не рассекаться, а пунктироваться.

### 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

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) инфицируют исключительно эпителиальные клетки и относятся к вирусным инфекциям, наиболее часто передаваемым половым путем, как у мужчин, так и у женщин. Инкубационный период составляет не менее 3 недель, однако процесс развития симптомов может продолжаться в течение нескольких месяцев или даже лет. Также возможно заражение при непосредственном контакте с больным или через контаминированные предметы. К основным факторам риска развития ВПЧ-инфекции, наряду с промискуитетом и курением, относятся иммунодефицит и другие генито-анальные заболевания. У ВИЧ-инфицированных пациентов персистенция ВПЧ-инфекции наблюдается чаще. В 1992 году распространенность ВПЧ-инфекции среди MSM, проживающих в Сан-Франциско, составляла около 93 %. К генито-анальным поражениям могут приводить более 20 подтипов ВПЧ. Различают ВПЧ «низкого онкогенного риска» (НР) и «высокого онкогенного риска» (ВР). Инфекция ВПЧ-НР приводит к образованию остроконечных кондилом, в то время как персистирующая инфекция ВПЧ-ВР может приводить к злокачественной трансформации эпителиальных клеток, из которых могут развиваться предраковые заболевания и рак. У ВИЧ-инфицированных пациентов часто встречаются коинфекции, вызванные несколькими онкогенными подтипами ВПЧ. Риск персистирующей симптомной ВПЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц в 7 раз выше, чем у неинфицированных, и обратно пропорционален уровню клеток CD4 (Piketty 2003). Таким образом, у ВИЧ-инфицированных пациентов ВПЧ-инфекция чаще приобретает симптомное, хроническое течение с рецидивами и последующей малигнизацией (при носительстве ВПЧ-ВР). В последние годы даже на фоне АРТ наблюдается рост числа ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных неоплазий (ИН), а также рака шейки матки и анального канала ([www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/059-001.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/059-001.htm)). Частота развития анальной карциномы у ВИЧ-инфицированных мужчин составляет 35-70/100000, что более чем в 80 раз выше, чем риск в общей популяции (Chiao 2006, Silverberg 2012). ВИЧ-инфицированные лица с анальной карциномой, проживающие в Германии, чаще всего имеют в анамнезе остроконечные кондиломы (Hoffmann 2011). Возможно, наблюдение за пациентами и регулярное скрининговое исследование с последующим лечением остроконечных кондилом могли бы предотвратить развитие анальной карциномы.

## Клиническая картина

ВПЧ-инфекция чаще всего протекает бессимптомно, с последующей эрадикацией, вследствие чего она не диагностируется. Наиболее частым клиническим проявлением ВПЧ-инфекции, передаваемой половым путем, следует считать кондиломы генито-анальной области. Даже при симптомном течении инфекции возможны спонтанные ремиссии. Но также возможно образование гигантских кондилом и раковых опухолей.

Остроконечные кондиломы чаще всего вызваны подтипами ВПЧ-НР, к которым относятся ВПЧ 6 и 11. Кондиломы – это не обязательный этап развития генито-анальной интраэпителиальной неоплазии и карциномы, однако эти состояния часто тяжело отличить клинически. Помимо излюбленных локализаций кондилом, к которым относятся гениталии, пери- и интраанальная область, кондиломы могут появляться в полости рта и уретры. В большинстве случаев даже бессимптомные кондиломы отрицательно влияют на половую жизнь больного и могут приводить к гигиеническим и психологическим проблемам. В редких случаях наблюдаются зуд, жжение или кровотечения, последние чаще всего обусловлены механическим воздействием. Наличие остроконечных кондилом часто ассоциировано с возникновением других ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных поражений и карциномы. Поскольку между моментом появления кондилом и развитием

анальной интраэпителиальной неоплазии/анальной карциномы может пройти некоторое время, особое значение имеет раннее распознавание ВПЧ-ассоциированных поражений.

## Диагностика

Диагностика остроконечных кондилом чаще всего может осуществляться путем осмотра. До начала лечения рекомендуется выполнение биопсии с целью исключения злокачественного процесса. Выполнение биопсии настоятельно рекомендовано при резистентности к лечению, раннем рецидиве, а также быстром или предположительно инфильтрирующем росте новообразования. Кроме того, в нашем распоряжении есть дополнительный скрининговый метод, который позволяет диагностировать рак шейки матки и анального канала, а также его предраковые стадии, – это мазок на цитологию. В то время как мазки из цервикального канала классифицируются по шкале Папаниколау, мазки из анального канала классифицируются по системе Бетесда. Различают нормальный мазок, воспалительный мазок и различные степени атипии, для которых характерны следующие признаки: атипичные сквамозные клетки (ASC: -US (неопределенное значение), -H (нельзя исключить интраэпителиальное поражение высокой степени), атипичные железистые клетки (ACG), интраэпителиальное поражение сквамозных клеток низкой или высокой степени (LSIL или HSIL). Чувствительность и специфичность мазка из анального канала на цитологию сравнимы с аналогичными характеристиками цитологического исследования шейки матки (Panther 2004, Jablonka 2011). В ходе обзора результатов большого количества мазков из анального канала на цитологию было установлено, что чувствительность данного метода в отношении выявления анальной дисплазии составляет 69-93 %, а специфичность в отношении прогнозирования результатов биопсии – 32-59 % (Chiao 2006). Каждый случай повторного получения патологического результата мазка или выявления цитологических изменений высокой степени (HSIL) является показанием к проктоскопии или кольпоскопии (Duerr 2006).

Золотым стандартом диагностики ВПЧ-ассоциированных поражений в специализированных центрах является «аноскопия/кольпоскопия высокого разрешения», ее использование повышает надежность осмотра генитальных, пери- и интраанальных поражений, что необходимо для выполнения биопсии, особенно при применении уксусной кислоты (3%-ная для слизистых оболочек, 5%-ная для кожи) и дополнительного окрашивания раствором Люголя. Гистологическое обследование позволяет дифференцировать остроконечные кондиломы, интраэпителиальные неоплазии (ИН) I-III степени тяжести и карциному с инвазивным ростом. Всегда следует указывать анатомическую локализацию новообразования. АИН III соответствует анальной карциноме *in situ*. Наряду с этим, можно определить подтип ВПЧ, чтобы отнести его к категории высокого или низкого онкогенного риска. Этой классификацией в настоящее время руководствуются гинекологи при неясной цитологической картине, тем не менее, определение подтипа вируса еще не входит в рутинную диагностику и играет второстепенную роль при принятии решения о лечении (Ledger 2000).

ВИЧ-инфицированные мужчины, прежде всего МСМ (Jamieson 2006), должны проходить проктологическое обследование так же, как и ВИЧ-инфицированные женщины (Chiao 2006, Scott 2008, Wexler 2008, Esser 2011). Все ВИЧ-инфицированные лица, имеющие в анамнезе остроконечные кондиломы, ИН или карциному с локализацией в генито-анальной области или полости рта, относятся к группе высокого риска развития анальной карциномы. Тщательные осмотры генито-анальной области с регулярным проктологическим обследованием (с использованием техники аноскопии/кольпоскопии высокого разрешения), выполнением мазков на цитологию и своевременной прицельной биопсии позволяют избежать летального исхода или калечащих операций (ампутация прямой кишки, искусственный задний проход и т. д.) вследствие роста опухоли (Kreuter 2003, Pindea 2008). Следует помнить, что в случае ВИЧ-инфицированных пациентов пальцевого ректального

исследования и тщательного осмотра аногенитальной области недостаточно. Если анальная карцинома пальпируется, чаще всего это уже запущенный процесс. В связи с этим обязательное обследование ВИЧ-инфицированных пациентов, в дополнение к рутинным методам (осмотр и пальпация генито-анальной области), должно включать в себя цитологическое исследование, проктоскопию и кольпоскопию. Впервые эти рекомендации различных специализированных медицинских обществ появились в немецко-австрийских руководствах (DAIG 2013, AWMF 2013).

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам в рамках ежегодного обследования, включающего в себя осмотр и пальпацию, должно быть предложено выполнение мазка на цитологию из анального отверстия. Для пациентов группы высокого риска развития анальной карциномы рекомендуется дополнительное выполнение аноскопии с соответствующим окрашиванием (уксусная кислота, раствор Люголя), при необходимости – прицельная биопсия.

Лечению принципиально подлежат абсолютно все патологические ВПЧ-ассоциированные клинически значимые изменения. Методы лечения не отличаются от используемых у ВИЧ-отрицательных пациентов. Поскольку переход персистирующей ВПЧ-инфекции в интраэпителиальную неоплазию и анальную карциному может происходить достаточно быстро, лечебные мероприятия должны быть начаты своевременно.

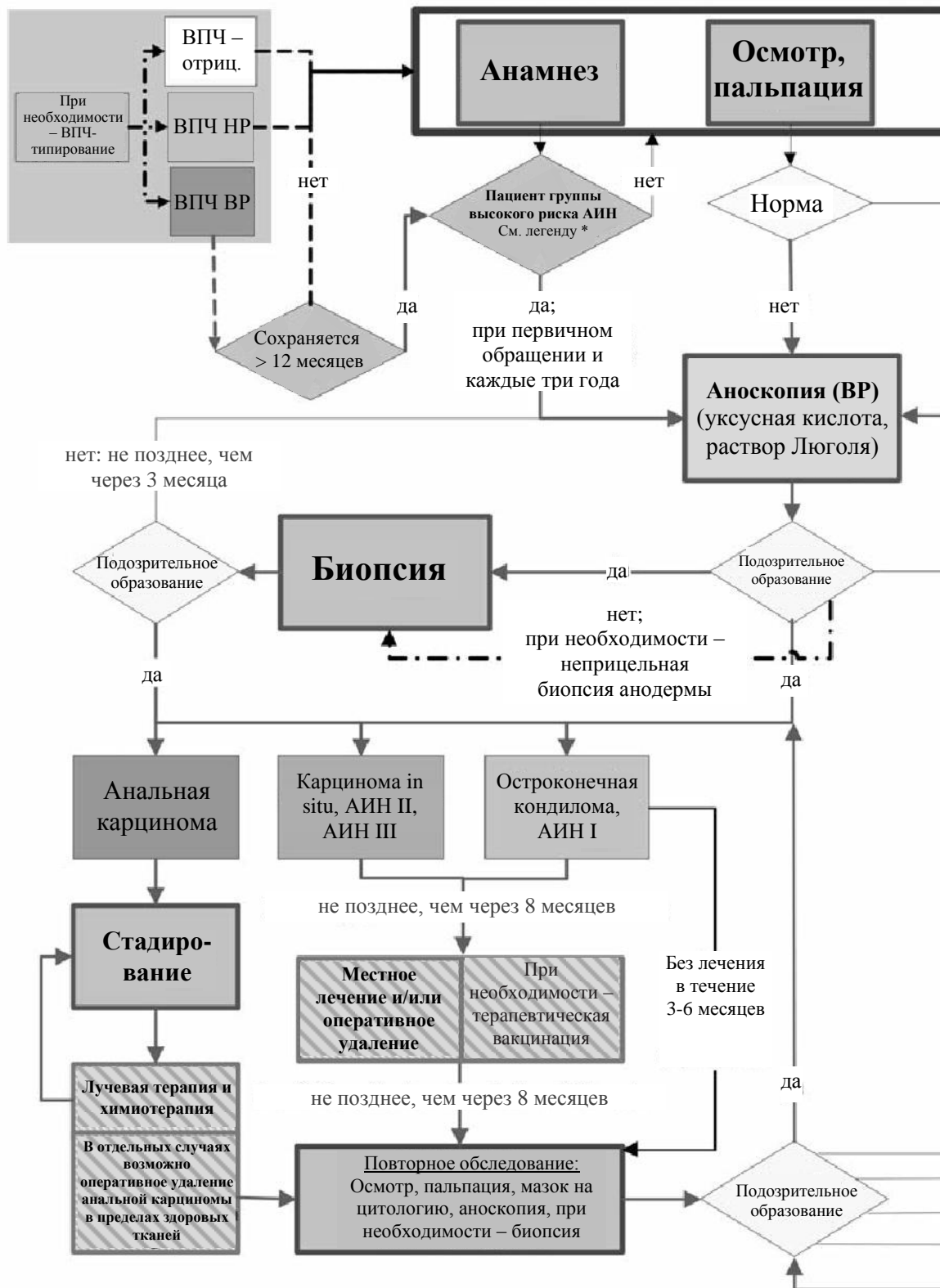
## Лечение

До настоящего времени удовлетворительная схема лечения кондилом не разработана. Рецидивы часто возникают даже после адекватного лечения у иммунокомпетентных ВИЧ-отрицательных пациентов (40-60 % после применения деструктивных методов лечения). Тем не менее, выжидательной тактики в лечении следует избегать, все патологические новообразования должны быть своевременно удалены, даже при наличии риска рецидива лечебные вмешательства нужно повторять снова и снова. Лечение заключается в по возможности полном оперативном удалении новообразования под гистологическим контролем по ширине и глубине инвазии. Наряду с хирургической эксцизией и электрокаустической методикой, для удаления кондилом может применяться лазерно-хирургический метод, инфракрасная коагуляция, каустика (трихлоруксусная кислота или подофиллотоксин), местная химиотерапия или криотерапия жидким азотом (высокая частота первичного заживления, но высокая частота рецидивов).

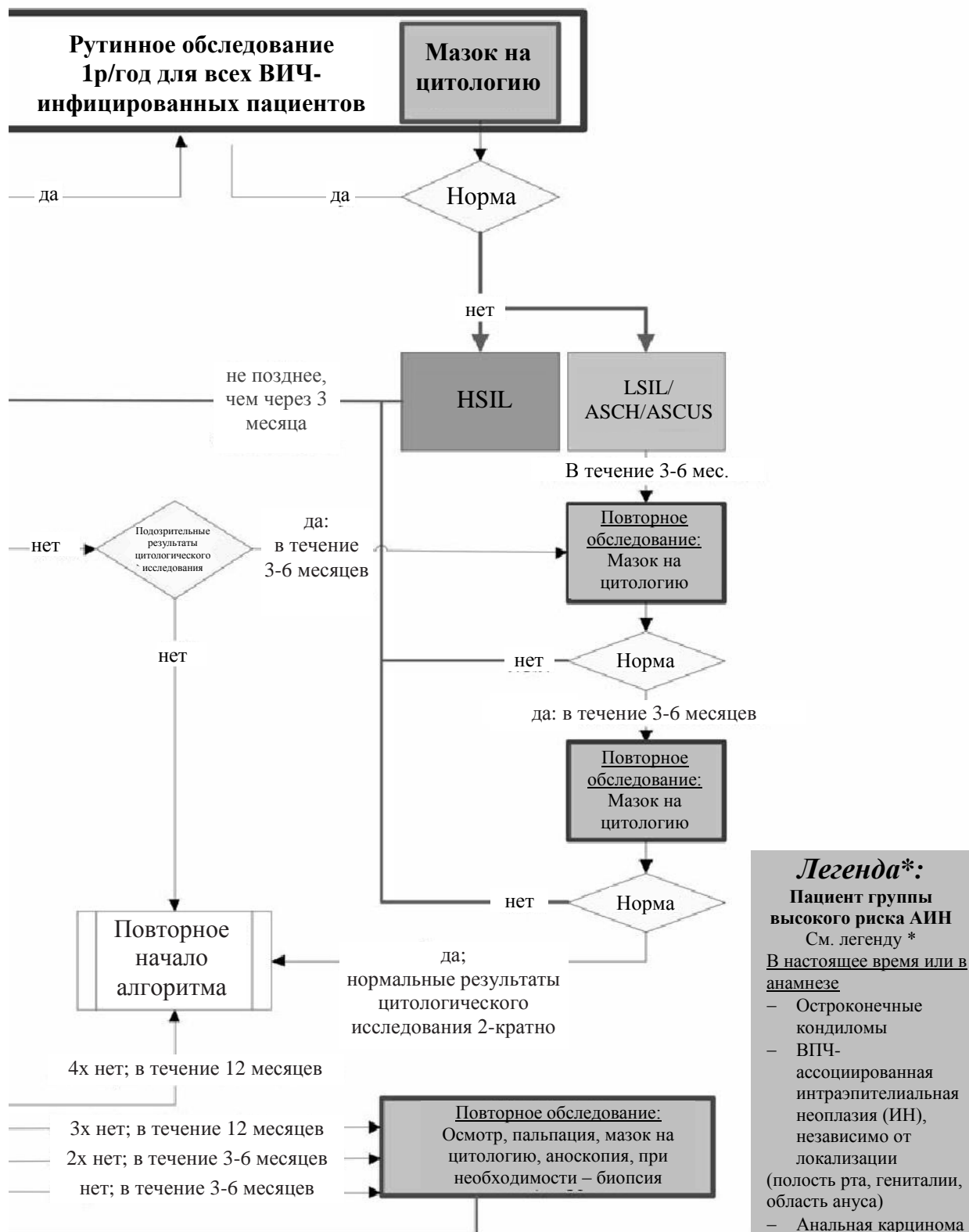
На практике многие врачи пытаются снизить высокую частоту рецидивов путем применения адьювантной местной иммунотерапии препаратом Имихимод (крем Алдара®). Имихимод зарегистрирован как препарат для местного лечения ВПЧ-ассоциированных поражений и может успешно применяться в рамках первой линии монотерапии плоских кондилом со слабовыраженными гиперкератическими изменениями (Kreuter 2008). Для местного интраанального лечения существуют рецептурные препараты в форме суппозиториев, содержащих Имихимод (применение вне официально зарегистрированных показаний). Для местного лечения имихимодом чаще всего требуется длительное время (не менее 3 месяцев). Без хирургического вмешательства продолжительность лечения составляет несколько месяцев, часто возникают снижающие комплаентность побочные эффекты, такие как воспаление, зуд и жжение. Для местного лечения остроконечных кондилом кожи, расположенных в генитальной и перианальной области, применяется также растительная мазь, содержащая 10 %-ный очищенный сухой экстракт листьев чайного дерева (*Camellia sinensis*), зарегистрированный в качестве лекарственного препарата (Abramovits 2010). Для лечения кондилом может использоваться как местная, так и системная интерферонотерапия (внимание! Часто не покрывается медицинской страховкой; низкая частота первичного заживления – 31 %, что значительно ниже, чем при применении деструктивных методов терапии). В проспективном сравнительном исследовании было установлено превосходство методики электрокаустического удаления ВПЧ-ассоциированных генито-анальных

поражений над местной иммунотерапией имихимодом и местной химиотерапией (Richel 2013).

В настоящее время в нашем распоряжении имеются две эффективные профилактические вакцины против наиболее часто вызывающих генито-анальные поражения подтипов ВПЧ-6/11 низкого онкогенного риска и подтипов ВПЧ-16/18 высокого онкогенного риска. Сегодня в Германии медицинской страховкой покрывается только применение данных вакцин у девочек и молодых женщин, несмотря на то, что в клинических исследованиях также подтверждена ее эффективность у юношей и молодых мужчин. Результаты первых исследований по вакцинации, проведенных на ВИЧ-инфицированных детях и подростках, свидетельствуют о хорошей переносимости вакцин и их высокой эффективности при достаточном уровне CD4 (Wilkin 2010, Weinberg 2012). Несмотря на появление различных эффективных профилактических вакцин против определенных подтипов ВПЧ (ВПЧ 6, 11, 16, 18), прогресс в разработке эффективной терапевтической вакцины для использования при симптомном течении ВПЧ-инфекции еще не достигнут. Описаны отдельные клинические случаи, свидетельствующие о низкой частоте рецидивов после удаления ВПЧ-ассоциированных поражений и применения профилактической вакцины с лечебной целью, вне официально зарегистрированных показаний (Swedish 2012), однако стоимость профилактической вакцины в большинстве подобных случаев не будет покрываться медицинской страховкой.



Алгоритм по профилактике, диагностике и лечению остроконечных кондилом, анальной интраэпителиальной дис-/неоплазии и анальной карциномы у ВИЧ-инфицированных пациентов.



**Литература**

- Abramovits W, Gupta AK. Veregen (sinecatechins ointment) 15%. *Skinmed* 2010, 8:46-9.
- 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, Salmaso 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.
- Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *CID* 2006, 42:855-61.
- Esser S.. HPV-Infektion: Von der Feigwarze bis zum Analkarzinom. 5. DÖAK 2011, Hannover (K 27/28).
- 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.
- Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Invasive anal cancer in HIV-infected patients - clinical characteristics and outcome. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/055-0071\\_S1k\\_Anale\\_Dysplasien\\_Analkarzinom\\_HIV\\_infizierten\\_09-201301.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-0071_S1k_Anale_Dysplasien_Analkarzinom_HIV_infizierten_09-201301.pdf)  
[http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinie%20Anale%20Dysplasien%20und%20Analkarzinome%20bei%20HIV\\_Infizierten.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinie%20Anale%20Dysplasien%20und%20Analkarzinome%20bei%20HIV_Infizierten.pdf)
- Jablonka R, Klötgen HW, Storim J, et al. Intraanal Cytology - A Sensitive Screening Tool for Anal Dysplasia in HIV-infected Patients? Abstract PS9/3, 13th EACS 2011, Belgrad.
- 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>
- Manziona 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.
- No authors listed. Veregen: a botanical for treatment of genital warts. *Med Lett Drugs Ther* 2008, 50:15-6. Palefsky JM, Holly EA, Efirde 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.
- Panther LA, Wagner K, Proper J, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis* 2004, 38:1490-2.
- 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.
- Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):346-53
- 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.
- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al; the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012 pub ahead of print.
- Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):891-8.
- 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.
- Weinberg A, Song LY, Saah A, Brown M, Moscicki AB, Meyer WA 3rd, Bryan J, Levin MJ; IMPAACT/PACTG P1047 Team. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *J Infect Dis*. 2012 Oct;206(8):1309-18.
- Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Jay N, Aboulafia D, Cohn DL, Einstein MH, Saah A, Mitsuyasu RT, Palefsky JM. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202(8):1246-53.

## Шигеллез

Шигеллы – это повсеместно распространенные грамотрицательные бактерии семейства энтеробактерий, которые классифицируются по биохимическим признакам и специфическим антигенам на патогенные серогруппы (A-D) и серовары (группа A: *S. dysenteriae*, B: *S. flexneri*, C: *S. boydii*, D: *S. sonnei*). Возбудитель шигеллеза (шигеллезной дизентерии) образует эндотоксин, который принимает участие в воспалении слизистой оболочки тонкого кишечника. Кроме того, *S. dysenteriae* 1 типа дополнительно образует экзотоксин, который может обуславливать тяжелое течение заболевания с циркуляторной недостаточностью.

Одним из значимых резервуаров шигеллезной инфекции является организм человека. Передача инфекции происходит фекально-оральным путем, преимущественно при прямом контакте, к примеру, при недостаточной гигиене рук. В связи с использованием особых сексуальных практик в определенных группах риска (к примеру, МСМ) передача шигеллезной инфекции половым путем перестала быть редкостью и даже приводит к региональным эпидемиям (RKI 2002, 2005, Aragon 2007, Daskalakis 2007). Несмотря на то, что вне человеческого организма шигеллы неустойчивы во внешней среде, в теплых странах возбудитель может сохраняться в питьевой воде или продуктах питания, а также в загрязненных водоемах.

При попадании в организм через рот заболевание шигеллезом вызывают менее 100 штаммов. Шигеллы размножаются в кишечнике и выделяются с калом. Инкубационный период редко длится более 12-96 часов. Помимо острой фазы, болезнь также заразна и в дальнейшем – до тех пор, пока шигеллы выделяются из организма с калом. Как правило, этот период продолжается не более 4 недель. Клинически здоровый носитель этих высококонтагиозных бактерий препятствует ограничению очага шигеллезной инфекции.

Как и в случае с гепатитом А, наблюдается региональное повышение частоты передачи шигеллезной инфекции половым путем среди МСМ (Keay 2014). По результатам опроса, проведенного сотрудниками Института Роберта Коха, многие из заболевших имели половые контакты в барах, на вечеринках или в саунах, причем половые контакты могли включать в себя наличие прямого или непрямого контакта, к примеру, пальцев рук с ртом и областью ануса полового партнера. О преимущественно половом пути передачи говорят также результаты анализа шигеллезных изолятов с восстановлением цепочек инфицирования. Следует отметить, что эпидемии регионального масштаба, обусловленные передачей возбудителя половым путем, чаще всего вызваны одним определенным штаммом бактерий, который отличается от штаммов, выделенных от других лиц, не имеющих риска передачи инфекции половым путем.

Во время двух вспышек заболевания в Берлине в 2001 и 2004 году в пробах, полученных от пациентов, были выявлены изоляты *S. Sonnei* со сходными лизотипами и идентичным профилем резистентности. Это был мультирезистентный штамм, устойчивый к таким препаратам, как триметоприм-сульфаметоксазол, тетрациклин, амоксициллин, ампициллин-сульбактам и мезлоциллин (RKI 2002, Marcus 2004, RKI 2005). Результаты ретроспективного анализа 79 случаев, зарегистрированных в 2010-2012 гг., свидетельствуют о том, что в трех специализированных клиниках по лечению ВИЧ-инфекции (Берлин и Гамбург) в пробах кала, полученных от МСМ, страдающих диареей, были обнаружены бактерии *S. Sonnei* с высокой долей резистентности к хинолонам. Среди ВИЧ-инфицированных МСМ их доля была особенно высокой (частота резистентности к ципрофлоксацину 66 %, в то время как среди ВИЧ-отрицательных МСМ – 24 %). Резистентности к карбапенемам и новым цефалоспорином, таким как цефтриаксон, цефтазидим или цефедим, выявлено не было (Hoffmann 2013). На международном уровне установлено, что спектр резистентности шигелл продолжает расширяться и сегодня включает в себя многие часто используемые антибиотики (Niyogi 2007, Gaudreau 2010).



## Клиническая картина

Клиническое течение шигеллеза, который в обиходе также называют дизентерией, может быть различным и варьирует от бессимптомного носительства до профузной водянистой диареи, подобной наблюдаемой при дизентерии. В стуле обнаруживаются слизь, кровь и гной, могут развиваться жизнеугрожающие септико-токсические состояния. Шигеллез чаще всего начинается как водянистая диарея и может переходить в воспалительный колит. Типичными являются абдоминальные спазмы (колики и тенезмы). Частота опорожнения кишечника достигает 50 раз/сутки. Потенциальными осложнениями являются дегидратация и потеря белка. Заболевание часто характеризуется спонтанным излечением и проходит в течение 7 дней. Тяжелые формы характеризуются лихорадкой и диареей с наличием в кале слизи, крови и гноя. Преимущественно в дистальном отделе кишечника могут возникать очаговые изъязвления и некрозы, которые в отдельных случаях могут привести к дилатации и перфорации кишечника с последующим перитонитом и сепсисом.

В редких случаях (1-3 %) шигеллез характеризуется внекишечными проявлениями: серовар 1 *S. dysenteriae* образует цитотоксин (шига-токсин), который практически идентичен шига-токсину 1 (веротоксин 1) энтерогеморрагических штаммов *E. coli* (ЕНЕС) и так же вызывает гемолитико-уремический синдром (ГУС). К другим возможным последствиям относятся инфекционный (дизентерийный) артрит и синдром Рейтера.

Одновременно с шигеллезом человек может заразиться другими инфекционными заболеваниями, такими как тиф, шистосомоз, амебиаз и ВИЧ-инфекция, все они оказывают дополнительное влияние на течение заболевания.

## Диагностика

Клинический или клинико-эпидемиологический предварительный диагноз должен быть подтвержден в ходе бактериологического исследования. Для исследования подходят такие биологические материалы, как свежий кал или свежий мазок из прямой кишки, помещенные в буферную транспортную среду (30 %-ный глицерин в 0,6 %-ном растворе NaCl). Требуется по возможности быстрый посев на соответствующую селективную дифференциальную среду, к примеру, цитратный агар Лейфсона с дезоксихолатом натрия, сальмонеллезно-шигеллезный (SS) агар или агар МакКонки. Забор проб должен проводиться до начала антибиотикотерапии с выполнением антибиотикограммы. Проводимая впоследствии антибиотикотерапия может быть скорректирована в зависимости от результатов анализа на резистентность.

Определение серогруппы и серовара используется для оценки источника инфекции и пути инфицирования. Дальнейшее типирование возбудителя может проводиться в Национальном референтном центре по изучению сальмонелл и других бактериальных возбудителей кишечной инфекции (лизотипирование или молекулярно-биологическая дифференцировка с помощью электрофореза в пульсирующем поле - PFGE).

Некоторые врачи рекомендуют при любом случае диареи у ВИЧ-инфицированного пациента проводить исследование кала на шигеллы, а у пациентов с шигеллезом, не посещавших эндемичные регионы, – проводить скрининговое обследование на другие ЗППП (Keay 2014).

## Лечение

Ввиду высокой контагиозности шигеллезной инфекции рекомендуется антибиотикотерапия. Она приводит к снижению интенсивности бактериовыделения, укорочению периода заболевания и бактериовыделения, а также к облегчению симптомов заболевания (Christopher 2010). Для этого принципиально подходят антибиотики из группы хинолонов, триметоприм-сульфаметоксазол, азитромицин, тетрациклин, доксициклин и ампициллин, причем последний используется преимущественно для лечения долгосрочного

бактериовыделения. Препаратом выбора до настоящего времени считался ингибитор гиразы ципрофлоксацин (2 x 500 мг/сутки) или триметоприм-сульфаметоксазол (2 x 160 мг/800 мг/сутки), курс лечения составляет 5-7 дней. Ввиду возрастания частоты резистентности шигелл к антибиотикам сегодня считается, что лечение должно проводиться только после выполнения антибиотикограммы (Niyogi 2007, Gaudreau 2010, Hoffmann 2013).

У пациентов с удовлетворительным общим состоянием может быть достаточно симптоматической терапии с пероральной регидратацией. У крайне молодых или пожилых пациентов, в том числе имеющих сопутствующие заболевания, необходимо парентеральное восполнение потерянной жидкости и электролитов. Применения препаратов, снижающих моторику кишечника, следует избегать.

## **Профилактические и противоэпидемические мероприятия**

Основную роль в предотвращении факта заражения играют безупречные гигиенические условия (личная гигиена, гигиена питьевой воды и продуктов питания, гигиена коммунально-бытовых условий, борьба с мухами). Поскольку передача инфекции, как правило, происходит при прямом контакте между людьми, основным профилактическим мероприятием является гигиена рук с целью избегания возможности передачи инфекции фекально-оральным путем. Мытье рук водой с мылом может быть дополнено обработкой рук спиртосодержащим дезинфицирующим средством. В странах с плохими гигиеническими условиями необходимо следовать принципу: «Чтобы не мучиться от поноса, ты должен есть и пить то, что очищено, прокипячено или сварено, а об остальном забудь!» Инфекция передается через загрязненную воду или блюда из сырых продуктов. Ввиду высокой контагиозности шигеллезной инфекции и потенциально повышенной уязвимости ВИЧ-инфицированных лиц (Вагг 1999) защитные мероприятия против передачи шигеллеза половым путем не сравнимы с защитными мероприятиями против других ЗППП. Использование презервативов при анальном половом акте не обеспечивает (вследствие особенностей путей заражения) достаточную защиту от шигеллеза. В связи с этим в период наличия диареи и в течение нескольких дней после нее следует избегать половых контактов до тех пор, пока не будет подтверждено отсутствие выделения шигелл.

Своевременное установление диагноза и начало лечения позволяют избежать последствий шигеллезной инфекции. Во время всего периода заболевания, а также периода бактериовыделения должна осуществляться текущая дезинфекция всех предметов и поверхностей, которые потенциально могли контактировать с инфицированными выделениями больного. Нательное и постельное белье, носовые платки и полотенца следует кипятить, стирать при температуре не менее 60°C или держать 12 часов в дезинфицирующем растворе, после чего подвергать обычной стирке. Сидение и крышку унитаза, кровать, раковину и ванну в медицинских учреждениях следует дезинфицировать ежедневно. Владельцы баров с «темными комнатами» и организаторы секс-вечеринок должны заботиться о том, чтобы в душевых комнатах возле раковин были установлены дозаторы жидкого мыла. Следует избегать совместного использования недостаточно продезинфицированных фаллоимитаторов или недостаточных доз смазки. Владельцы саун должны обеспечивать достаточное хлорирование воды в джакузи.

Профилактические мероприятия, предназначенные для соблюдения в школах, коммунально-бытовых учреждениях и предприятиях пищевой промышленности изложены в §§ 34 и 42 Закона о защите от инфекционных заболеваний. Лица, заболевшие шигеллезом или имеющие подозрение на это заболевание, согласно § 42 данного закона, не допускаются к работе, связанной с производством продуктов питания. Это относится и к здоровым бактериовыделителям. Повторный допуск к работе в коммунально-бытовых учреждениях возможен после клинического выздоровления от шигеллеза и получении трех отрицательных результатов бактериологического исследования кала (забор проб кала проводится с интервалом 1-2 дня). Забор первой пробы должен проводиться не ранее 24 часов после

появления оформленного стула или не ранее 24 часов после окончания антибиотикотерапии. Результат должен быть подтвержден справкой от врача. При более длительном бактериовыделении учреждение здравоохранения должно принимать индивидуальное решение о возможности допуска пациента к работе по необходимости (§ 34 абз. 2 пункт 5 Закона о защите от инфекционных заболеваний). Контактные лица (особенно проживающие совместно с больным) в конце инкубационного периода должны сдать анализы кала, отрицательный результат которых должен быть подтвержден. От соблюдения этого правила можно отказаться в случае отсутствия каких-либо подозрительных симптомов при условии соблюдения всех необходимых гигиенических мероприятий (§ 34 абз. 3 и абз. 7 Закона о защите от инфекционных заболеваний).

Вследствие высокой контагиозности возбудителя шигеллез быстро распространяется в условиях тесного контакта между людьми и плохих гигиенических условий, прежде всего, в коммунально-бытовых учреждениях. При появлении признаков вспышки инфекции необходимо быстрое установление источника(ов) инфекции и факторов ее передачи (к примеру, продукты питания). Это направлено на предотвращение дальнейшего распространения инфекции. Уполномоченная организация здравоохранения должна быть информирована о подозрении на шигеллез в максимально короткие сроки.

Согласно § 7 Закона об инфекционных заболеваниях, как прямые, так и не прямые свидетельства шигеллезной инфекции подлежат регистрации. Согласно § 6 данного закона, особой регистрации подлежат случаи заболевания или подозрения на заболевание у пациента, осуществляющую деятельность, указанную в § 42. Также в § 6 упоминается необходимость соответствующего информирования о двух или более случаях одновременного развития инфекционного гастроэнтерита (подозрение на шигеллез), для которых является вероятной эпидемическая взаимосвязь.

#### Литература

- Aragon TJ, Vugia DJ, Shallow S, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44:327-34.
- Baer JT, Vugia DJ, Reingold AL, et al. HIV infection as a risk factor for shigellosis. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:820-3 Christopher PR, David KV, John SM, Sankarapandian V. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8:CD006784.
- Daskalakis DC, Blaser MJ. Another perfect storm: *Shigella*, men who have sex with men, and HIV. *Comment on CID* 2007, 44:327-34.
- Gaudreau C, Ratnayake R, Pilon PA, Gagnon S, Roger M, Lévesque S. Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei* among Men Who Have Sex with Men, Canada, 2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1747-50.
- Hoffmann C, Sahly H, Jessen A, et al. High rates of quinolone-resistant strains of *Shigella sonnei* in HIV-infected MSM. *Infection* 2013, 41:999-1003.
- Keay R, Singh G, Abdul-Latif M, Rayment M, Nelson M. *Shigella flexneri* enteritis in risk-taking HIV-infected MSM. *J Infect* 2014, 68:103-4.
- Marcus U, Zucs P, Bremer V, Hamouda O, Prager R, Tschaeppe H, et al. Shigellosis - a re-emerging sexually transmitted infection: outbreak in men having sex with men in Berlin. *Int J STD AIDS* 2004; 15:533-7.
- Niyogi SK. Increasing antimicrobial resistance—an emerging problem in the treatment of shigellosis. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:1141-3.
- Robert Koch Institut. Häufung von Shigellose bei Männern in Berlin im Jahre 2001. *Epid Bull* 19.Juli 2002/ Nr.29 S243-47
- Robert Koch Institut. Shigellose: Gehäuftes Auftreten bei Männern in Berlin im Jahr 2004. *Epid Bull* 25.Februar 2005/ Nr.8 S60-63
- Stein E. Shigellosen, Kapitel 15.2; Proktologie 4.Auflage: 421-23. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2003 (ISBN 3-540-43033-4)

## 28. ВИЧ-инфекция и заболевания полости рта

A. RAINER JORDAN

Заболевания полости рта являются классическими спутниками ВИЧ-инфекции. Часто они являются первыми клиническими признаками СПИДа (Winkler 1992, Itin 1993, Robinson 1996). С появлением антиретровирусной терапии распространенность многих заболеваний полости рта значительно снизилась (Jordan 2007b). На фоне АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается значительное улучшение сниженного качества жизни, связанного со здоровьем полостью рта, по сравнению с пациентами, не получавшими лечение (Yengopal 2008, Soares 2014). Следует отметить, что качество жизни, связанное со здоровьем полости рта, составляет около 10% от общего качества жизни (Zimmer 2010). В одном из длительных контролируемых исследований, проведенных на ВИЧ-инфицированных пациентах, данный показатель был на 10 % ниже, чем в серонегативной контрольной группе (Mulligan 2008).

ВИЧ-ассоциированные заболевания полости рта были классифицированы по этиологии еще до внедрения в практику АРТ (Axell 1993). Поскольку на фоне антиретровирусной терапии спектр этих заболеваний в значительной мере изменился (Jordan 2007a+b), эта классификация была доработана и создана классификация OHARA (*Oral HIV/AIDS Research Alliance*, Федерация научных исследований по ВИЧ/СПИД-ассоциированным заболеваниям полости рта) (Shiboski 2009) (Приложение в конце главы).

### Классификация ВИЧ-ассоциированных заболеваний полости рта

Согласно современной классификации OHARA, ВИЧ-ассоциированные заболевания полости рта делятся на 6 групп: микозы, вирусные инфекции, идиопатические состояния, бактериальные инфекции, заболевания слюнных желез и новообразования. Поскольку определенные патологические состояния полости рта четко взаимосвязаны с АРТ, классификация может быть расширена путем включения в нее побочных эффектов лекарственных препаратов со стороны полости рта (см. приложение).

#### 1. Микозы

**Псевдомембранозный кандидоз:** Беловато-желтые кремоподобные бляшкообразные налеты, локализованные или генерализованно расположенные в полости рта; чаще всего легко снимаются; после удаления часто остается эритематозная поверхность слизистой оболочки. Симптоматика: от отсутствия боли до умеренно жгучей боли. Подтверждение диагноза: обнаружение кандидозных гиф в мазке на цитологию; изолированное выделение *Candida spp.* не подтверждает диагноз. Продолжительность: обычно интермиттирующее течение заболевания. Лечение: как правило, прием внутрь (только в легких случаях наружное применение) антибиотиков с противогрибковой активностью или имидазола. Препаратом первого выбора является флуконазол в дозе 100 мг (первичная доза – 200 мг) 1р/сутки, лечение продолжается 5-14 дней (при необходимости следует обратить внимание на необходимость коррекции дозы вследствие конкурентного ингибирования цитохрома P450 3A4 на фоне одновременного проведения АРТ). При подозрении на развитие резистентности выполняется антимикотикограмма. Дополнительные подробности см. в рекомендациях Немецкого дерматологического общества и Общества микологов немецкоговорящих стран (AWMF 013/006; Reinel 2004).

**Эритематозный кандидоз:** Плоские, неравномерно окрашенные эритематозные пятна на спинке языка с отпечатком на твердом небе, иногда на слизистой оболочке внутренней поверхности щек; локализованные или генерализованно расположенные в полости рта. Спинка языка выглядит гладкой, лишенной сосочков, имеет красный цвет, без налета. Симптоматика: от отсутствия боли до умеренно жгучей боли. Подтверждение диагноза: см. раздел «Псевдомембранозный кандидоз». Продолжительность: обычно интермиттирующее

течение заболевания. Лечение: см. раздел «Псевдомембранозный кандидоз», как правило, лечение местное. Лечение должно продолжаться в течение как минимум 48 часов после разрешения субъективной и объективной симптоматики.

**Ангулярный хейлит:** Трещины красного или белого цвета, а также язвы в уголках рта; заболевание носит односторонний или двухсторонний характер. В большинстве случаев вызвано кандидозной инфекцией, однако иногда из поражений можно выделить золотистый стафилококк и/или стрептококки. Симптоматика: от отсутствия боли до умеренной боли при открывании рта; при образовании корки возникает склонность к кровотечениям при открывании рта. Подтверждение диагноза: обнаружение преобладающего штамма в мазке. Продолжительность: обычно интермиттирующее течение заболевания. Лечение: наружное, нистатиновая мазь в дозе 100000 МЕ/г, при необходимости – дополнительная местная антибиотикотерапия, в зависимости от характеристик возбудителя.

## 2. Вирусные инфекции

**Волосатая лейкоплакия полости рта (ВЛПР):** Как патогномоничное заболевание полости рта, ассоциированное с ВИЧ-инфекцией, была впервые описана Greenspan (Greenspan 1984). Характерны поражения бело-серого цвета на боковых поверхностях языка, возможно образование не снимаемых вертикальных наложений в форме полосок. Площадь распространения варьирует от <1 см до поражения спинки или нижней поверхности языка; заболевание носит односторонний или двухсторонний характер. Симптоматика: отсутствует. Продолжительность: стойкие поражения. Специальные методы подтверждения диагноза отсутствуют. Этиологическая связь с вирусом Эпштейна-Барр считается достоверной (Walling 2004). Лечение: как правило, на фоне успешной АРТ наступает ремиссия.

**Кондиломы полости рта:** Поражения белого цвета или цвета слизистой оболочки, возвышающиеся над ее поверхностью; могут располагаться на всех участках полости рта; единичные или множественные (часто образуют скопления); текстура различна – от гладкой поверхности до формы цветной капусты. Симптоматика: отсутствует, возможно быстрое увеличение площади распространения. Подтверждение диагноза: гистологическое, методом биопсии, при необходимости – ПЦР. Продолжительность: стойкие изменения. Носительство ВПЧ высокого онкогенного риска (подтипы 16/18) может привести к злокачественной трансформации клеток. Лечение: хирургическое удаление, криотерапия, vaporизация CO<sub>2</sub>-лазером, имихимод 5 % (для местного лечения при необходимости). Ввиду высокой частоты рецидивов требуется тщательный контроль и обследование полового партнера, при необходимости – совместное лечение. Использование мягких зубных щеток уменьшает выраженность механического повреждения слизистой оболочки. См. иллюстрации.

**Лабиаальный герпес:** Единичные, множественные или сливные пузырьки и язвы с образованием корки на красной кайме губ, иногда наблюдается переход на кожу лица. Вызывается преимущественно вирусом герпеса человека 1 типа (ВГЧ-1), реже – ВГЧ-2. Симптоматика: от легких до умеренных болей. Продолжительность: 7-14 дней, склонность к рецидивированию. Особенно часто хроническое и атипичное течение наблюдается при уровне CD4 <100 клеток/мкл. При сохранении стойких поражений на протяжении более чем 4 недель и поражении других органов проявления лабиаального герпеса рассматриваются как СПИД-индикаторные. Лечение: различные противовирусные препараты для местного и системного лечения, в зависимости от степени тяжести заболевания, отягощающих факторов и иммунного статуса – см. также рекомендации KAAD/DAIG (AWMF 055/006). В качестве средств для наружного лечения зарекомендовали себя ацикловир и пенцикловир, для приема внутрь в качестве средства первого выбора используется ацикловир в дозе (3-)5 x 400 мг, однако вопрос об оптимальной дозе и оптимальной продолжительности лечения является спорным и продолжает обсуждаться.

**Рецидивирующий герпес полости рта:** Единичные, множественные (иногда в виде скоплений) или сливные язвы, могут сочетаться с наличием пузырей; расположены на небе, деснах или спинке языка; внешний вид напоминает географическую карту; в типичных случаях основание язвы розового цвета, с эритематозным ободком. Симптоматика: от легких до умеренных болей. Продолжительность: 7-14 дней, склонность к рецидивированию. Лечение: пероральный прием препаратов, см. лабиальный герпес.

### 3. Идиопатические состояния

**Рецидивирующий афтозный стоматит:** Единичные или множественные язвы беловато-желтого цвета на некератинизированных тканях (слизистая оболочка внутренней поверхности щек и губ, края языка, дно полости рта, мягкое небо); четко ограничены красным ободком. Размер мелких афт составляет 0,2-0,5 см, крупных афт – 0,5-2,0 см в диаметре. Симптоматика: боли от умеренно выраженных до сильных, особенно во время приема пищи. Продолжительность: мелкие афты заживают за 7-10 дней; крупные афты – за несколько недель, характерно рецидивирующее течение. Лечение: местное применение мази с преднизолоном, рекомендуется профилактическое применение зубных паст, содержащих фермент лактопероксидазу.

**Язвенно-некротический стоматит:** Локализованные язвенно-некротические поражения слизистой оболочки полости рта с обнажением подлежащей кости, возможно распространение на соседние ткани, а также прогрессирование язвенно-некротического гингивита и/или пародонтита с выходом за пределы слизистой оболочки десен. Тем не менее, язвенно-некротический стоматит не обязательно должен сочетаться с гингивитом или пародонтитом. Общим признаком является быстрая деструкция мягких тканей с обнажением подлежащей кости. Язвы единичные, беловато-желтого цвета, размером 0,5-3,0 см с некротическим основанием. Дифференциальный диагноз с афтами: расположены на кератинизированной поверхности, отсутствие рецидивов в анамнезе. Симптоматика: ведущим симптомом являются сильные боли. Продолжительность: внезапное начало, персистирующее течение. Подтверждение диагноза: биопсия. Лечение: при обнаружении в пародонтальной ткани возбудителя инфекции – прием антибиотиков внутрь. Для адьювантного лечения и легкой анальгезии – наружное применение антисептических растворов для полости рта, содержащих поливидон-йод; в качестве альтернативного лечения, в том числе при аллергии на йод, можно предложить местное применение 0,2%-ного раствора хлоргексидина биглюконата несколько раз в день в течение нескольких недель. При десквамации требуется также осторожное удаление омертвевших тканей. См. иллюстрации.

### 4. Бактериальные инфекции

**Язвенно-некротический гингивит и пародонтит:** Разрушение одного или нескольких межзубных сосочков, локализованное или генерализованное. В острой стадии возможно образование язв, некроз, шелушение и спонтанные кровотечения; характерен неприятный запах изо рта. Кроме того, при пародонтите наблюдается обнажение костной ткани альвеол, ее разрушение и секвестрация, потеря зубов. Симптоматика: боли от умеренно выраженных до сильных. Продолжительность: внезапное начало, фульминантное течение. Бактериологический профиль сравним с наблюдаемым у ВИЧ-серонегативных пациентов с агрессивным пародонтитом (Tenenbaum 1991): *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* и *Bacteroides forsythia*. С иммунобиологической точки зрения характерен высокий уровень метаболизма макрофагов и повышение способности ВИЧ к репродукции в лейкоцитах экссудата, находящегося в пародонтальном кармане. Связь ВИЧ и язвенно-некротического гингивита или пародонтита объясняется ВИЧ-ассоциированным снижением количества молекул CD14 на поверхности макрофагов. Последние играют важную роль в клеточном иммунитете, действуя на патогенные микроорганизмы пародонта, поскольку поверхностные

молекулы CD14 обеспечивают реактивность в ответ на выделяемые патогенными микроорганизмами липополисахариды. Сниженная реактивность приводит к выраженной тканевой реакции на поверхности микробной бляшки, что типично для язвенно-некротизирующего гингивита и особенно пародонтита. Лечение: должно быть начато немедленно, включает в себя ежедневное удаление некротизированных тканей врачом-стоматологом под местной анестезией до достижения клинически выраженной ремиссии. Адьювантная терапия – см. раздел «Язвенно-некротический стоматит». См. иллюстрации.

## 5. Заболевания слюнных желез

**Гипертрофия околоушных желез:** Увеличение размеров околоушных желез, обычно двухстороннее. Может наблюдаться поражение и других парных слюнных желез (подъязычных, поднижнечелюстных). Симптоматика: обычно отсутствует, иногда наблюдается гипосаливация. Продолжительность: обычно стойкие изменения. Лечение: четкая концепция отсутствует, при необходимости – использование заменителей слюны.

**Гипосаливация:** Определение: нестимулированная скорость выделения слюны <0,1 мл/мин. Симптоматика: сухость слизистых оболочек, густая слюна со слизью. Продолжительность: обычно стойкие изменения. Лечение: цель лечения сконцентрирована на симптоматическом облегчении чувства сухости во рту. Поскольку акт жевания усиливает выделение слюны, целесообразно принимать твердую пищу, при этом рекомендуется делать глоток воды после каждого куска (Meuer-Lückel 2002). Следует отдавать предпочтение пище, богатой балластными веществами, по сравнению с высокоуглеводистой пищей, в том числе и для того, чтобы снизить риск развития кариеса. Употребление кислых стимуляторов секреции слюны (леденцы и т. д.) больше не рекомендуется ввиду опасности развития эрозий (van der Reijden 1999). Кроме того, в нашем распоряжении есть препараты, являющиеся заменителями слюны или стимуляторами ее секреции. Заменители слюны предназначены для местного применения, их ключевым ингредиентом является гидроксипропилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза. Кроме того, необходимо регулярное употребление питьевой воды. Также существует возможность системной терапии препаратами, стимулирующими секрецию слюны. В этом отношении доказал свою эффективность пилокарпин. Он действует как парасимпатомиметик, стимулируя секрецию экзокринных желез. Он также действует на функцию потовых, слезных, желудочных, кишечных желез и поджелудочной железы, а также влияет на секрецию слизи бокаловидными клетками в дыхательных путях и вызывает сужение зрачков (Verk 2008). Для лечения сухости во рту зарегистрирован таблетированный препарат с дозировкой 5 мг.

## 6. Новообразования

**Саркома Капоши полости рта (СК):** Ранние изменения выглядят как плоские или пятнистые образования, позже превращаются в узлы, поднятые над поверхностью кожи, изъязвляются; имеют красно-фиолетовую окраску; излюбленным местом локализации является небо, часто поражения парные. Вторым по частоте местом локализации, которое, тем не менее, значительно менее характерно, являются десны. Наблюдаются поражения в области ротоглотки, слизистой оболочки внутренней поверхности щек, губ, жевательной мышцы и околоушной слюнной железы. Симптоматика: на первичном этапе отсутствует; позже возможны боли от умеренно выраженных до сильных, при травматизации – кровотечения. Продолжительность: стойкие узловатые изменения. Предположительным фактором развития ангиосаркомы является ВГЧ-8 (Wolf 2004, Eaton 2010). Лечение: зависит от стадии: на ранней стадии поражения полости рта выражены в минимальной степени и не подняты над поверхностью слизистой оболочки твердого неба; на поздней стадии наблюдаются распространенные поражения полости рта (Krown 1997). В любом случае необходимо начать АРТ, на фоне которой часто наблюдается спонтанное разрешение проявлений саркомы Капоши в полости рта (Murdaca 2002). Поскольку саркома Капоши

является многоочаговым системным заболеванием, оперативное лечение ограничивается первичной эксцизионной биопсией, которая выполняется, в том числе, для подтверждения диагноза. См. также главу *Саркома Капоши* и иллюстрации.

**Неходжкинская лимфома полости рта:** Единичная опухоль твердо-эластичной консистенции, беловатого или красноватого цвета с изъязвлением или без него, также наблюдается деструкция кости. Излюбленные места локализации: десны, небо, глотка. Гистологические особенности: чаще всего иммунобластическая или атипичная лимфома, характеризующаяся крайне агрессивным течением (выделяют самостоятельный тип: «плазмобластическая лимфома полости рта»), иногда характерны признаки лимфомы Беркитта. Симптоматика: на первичных этапах отсутствует, при изъязвлении наблюдаются боли от умеренно выраженных до сильных. Продолжительность: стойкие изменения. Для подтверждения диагноза обязательно выполнение биопсии. Информацию о системной терапии см. в главе, посвященной лимфомам.

**Плоскоклеточный рак:** Незаживающая язва красно-белого цвета с поднятыми краями; при прогрессировании наблюдается уплотнение язвы или проседание тканей. Излюбленное место локализации: язык. Симптоматика: на первичном этапе отсутствует, при изъязвлении – наблюдаются боли от умеренно выраженных до сильных. Продолжительность: стойкие изменения. Для подтверждения диагноза обязательно выполнение биопсии. Лечение: в зависимости от степени инвазии и гистологической картины. Терапия первого выбора включает в себя полное хирургическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей (под гистопатологическим контролем) в том случае, если данная операция приемлема с медицинской точки зрения и не сопряжена с функциональными нарушениями и эстетическими проблемами. Инвазия в глубокие экстрадермальные структуры, такие как хрящ, скелетные мышцы или кость (T4), чаще всего требует резекции с последующим выполнением реконструктивных и пластических операций. Если ввиду анатомических или иных медицинских причин резекция опухоли не возможна, проводится лучевая терапия, возможно, в комбинации с химио-/иммунотерапией (Breuninger 2005). Обязательно начало АРТ или, при необходимости, ее оптимизация. Дополнительную информацию см. в рекомендациях Немецкого онкологического общества и Немецкого дерматологического общества (AWMF 007/100OL; Немецкое общество челюстно-лицевой хирургии 2012).

## **Нежелательное действие лекарственных препаратов**

Некоторые из описанных заболеваний полости рта первично считаются ВИЧ-ассоциированными, однако они могут быть обусловлены нежелательным побочным действием АРП. Некоторые заболевания наблюдаются исключительно у пациентов, получающих АРТ («первичные нежелательные эффекты лекарственных препаратов»). Заболевания, включенные в классификацию OHARA, проявления которых усиливаются на фоне АРТ, рассматриваются как «вторичные нежелательные эффекты лекарственных препаратов» (Приложение).

## **Первичные нежелательные эффекты лекарственных препаратов**

**Дисгевзия:** Изменение вкусовых ощущений, которое часто проявляется металлическим привкусом во рту без сопутствующего раздражения, наблюдается с частотой до 10 % и является одним из наиболее частых нежелательных эффектов антиретровирусных препаратов. Особенно выражена связь дисгевзии с приемом ИП и НИОТ, клинические данные по ритонавиру более приемлемы. Дисгевзия как побочный эффект упоминается в инструкции к сакинавиру, лопинавиру, AZT и ЗТС.

**Гиперпигментация слизистой оболочки полости рта:** Медикаментозно ассоциированное накопление меланина приводит к образованию пигментных отложений в базальном слое эпителия (Borras- Blasco 2008). Часто, но далеко не всегда причиной данного побочного



эффекта является прием AZT и/или кетоконазола (Langford 1989). В любом случае гиперпигментация слизистой оболочки полости рта после приема (каких-либо) лекарственных препаратов должна быть задокументирована.

**(Пери)оральные парестезии:** Они представляют собой частую проблему для пациентов, получающих АРТ. (Пери)оральные парестезии описаны на фоне приема таких препаратов, как индинавир, саквинавир, нелфинавир и, прежде всего, ампренавир (McMahon 2001, Goodgame 2000). Данные по ритонавиру являются недостаточными: с одной стороны, при его приеме данный побочный эффект документально регистрируется в 25 % случаев (Scully 2001); с другой стороны, в контрольной группе, получавшей в рамках контролируемого исследования неусиленные препараты (ампренавир без ритонавира), частота (пери)оральных парестезий была выше, чем в группе, получавшей ампренавир/г (Nadler 2003).

## **Вторичные нежелательные эффекты лекарственных препаратов**

**Язвы полости рта:** Особого внимания заслуживает развитие язв полости рта на фоне приема абакавира, это может рассматриваться как клинический признак развития реакции гиперчувствительности (Stekler 2006). Лечение: см. раздел «Идиопатические состояния».

**Кондиломы полости рта:** Обращает не себя внимание распространенность кондилом полости рта у пациентов, получающих АРТ. Без интенсивного радикального лечения микротравмы, связанные с гигиеной полости рта, быстро приводят к диссеминации кондилом по полости рта, что практически не оставляет шансов на излечение (King 2002). Распространенность данного побочного эффекта при применении схемы АРТ на основе ИП вдвое выше, чем при применении схемы АРТ, не содержащей ИП, и в 6 раз выше, чем у пациентов, не получающих АРТ (Greenspan 2001). Результаты различных исследований подтвердили, что ВПЧ-инфекция является независимым фактором риска развития плоскоклеточного рака. Тем не менее, ВПЧ-ассоциированный канцерогенез характеризуется более благоприятным прогнозом, чем не-ВПЧ-ассоциированный, факторы риска при этом также различаются. Повышенный риск ВИЧ/ВПЧ-коинфекции объясняется иммунодефицитом, АРТ, возрастом пациентов, а также прямым взаимодействием между вирусами. Особое значение, по-видимому, имеет ВПЧ-32 (Syrjänen 2011). В контролируемом перекрестном исследовании, проведенном на ВИЧ-инфицированных жителях Берлина, в группе АРТ частота кондилом полости рта составила 4 %, в группе ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРТ – 0 % (Jordan 2007). Лечение: см. одноименный раздел выше.

**Рецидивирующий афтозный стоматит:** см. раздел «Идиопатические состояния».

**Заболевания слюнных желез:** см. одноименный раздел выше. Помимо гипертрофии околоушных слюнных желез и гипосаливации, сообщается также о случаях развития гиперсекреции слюны (Shetty 2005). Тем не менее, большее клиническое значение имеет гипосаливация, которая ведет к неблагоприятному смещению биологического равновесия в полости рта и повышению риска развития кариеса, прежде всего, это сказывается на состоянии корней зубов, но также может привести и к пародонтозу. Гиперсекреция может способствовать образованию зубного камня, что, тем не менее, хорошо поддается коррекции при соблюдении индивидуальной программы профилактики.

## **Другие ВИЧ-ассоциированные заболевания полости рта**

Часто атипичное течение заболевания у лиц с ВИЧ-инфекцией объясняют ВИЧ-ассоциированными иммунологическими изменениями в мягких тканях полости рта. Последнее наблюдается во всех фазах реакции воспаления: от первичной неспецифичной стадии до поздних высокоспецифичных стадий иммунного ответа с образованием антител. а) Уже на стадии бессимптомного течения инфекции наблюдается ограничение противомикробной и противовирусной активности полиморфноядерных нейтрофильных

гранулоцитов (ПЯЛ), особенно это касается процесса хемотаксиса (Gabrilovich 1991). ПЯЛ обеспечивают первую линию обороны пародонтальной ткани, особенно в гингивальной жидкости, которая постоянно оmyвает субгингивальную биопленку, содержащую пародонтальные патогены. б) Наблюдается выраженное ограничение активности моноцитов/макрофагов, которые в процессе активации реакции клеточного иммунного ответа следуют за ПЯЛ (Smith 1984). с) Вследствие выраженной дезорганизации лимфоцитов в гингиво-пародонтальных тканях нарушается дифференцировка плазматических клеток в ответ на митогенные факторы; в результате уменьшается количество синтезируемых иммуноглобулинов (Myint 1999). Все это может приводить к усилению воспалительных реакций на бактериальные инфекции на различных стадиях заболевания, чем можно объяснить, с одной стороны, более раннюю клиническую манифестацию, с другой стороны, необычно высокую интенсивность воспалительной реакции, которая часто бывает типичным признаком ВИЧ-ассоциированного заболевания полости рта. После внедрения в практику АРТ исторически значимые острые заболевания полости рта отошли на второй план, уступив место хроническим формам заболевания (Schmidt-Westhausen 2000). Особенно возросла частота хронических форм бактериальных заболеваний пародонта (Jordan 2005). В узком смысле сюда относятся хронический пародонтит, а также другие гингиво-пародонтальные заболевания, течение которых может приобретать хронический характер. Сюда относится и так называемая **линейная десневая эритема**. Она характеризуется красным ободком по маргинальному краю свободной десны и в области плотной десневой ткани, эритема может распространяться на слизистую оболочку альвеолярного отростка в виде точечных или сливных пятен, также характерна гиперплазия межзубных сосочков с тенденцией к спонтанным кровотечениям. Выраженный воспалительный процесс в деснах, как правило, не соответствует бляшечным проявлениям (Gaberthüel 1989). В ходе микробиологических исследований было установлено принципиальное соответствие профилю бактериальных возбудителей, вызывающих хронический пародонтит, но не бактериальным культурам, выделяемым от пациентов с бляшковидными поражениями десен (Winkler 1992). В классификации заболеваний пародонта линейная десневая эритема относится к разделу грибковых заболеваний десен (Armitage 1999). Тем не менее, из классификации ВИЧ-ассоциированных заболеваний полости рта это заболевание удалено. Исторически оно также известно под названием «ВИЧ-ассоциированный гингивит». Лечение: ввиду отсутствия полных знаний об этиологии и патогенезе четкие рекомендации по лечению отсутствуют. В связи с тем, что хлоргексидин оказывает неспецифическое противомикробное действие, снижая микробную нагрузку (в том числе количество *Candida spp.*) в полости рта, можно рекомендовать полоскание полости рта 0,12 %-ным раствором хлоргексидина биглюконата, который, в отличие от высокодозированных форм, может применяться в течение более длительного времени. См. иллюстрации.

На **хронический пародонтит** в узком смысле классификация OHARA не распространяется, поскольку он, наряду с кариесом, также имеет высокую распространенность среди пациентов без ВИЧ-инфекции. Вследствие иммуноопосредованного действия ВИЧ на пародонтальные структуры хронический пародонтит на фоне ВИЧ-инфекции часто начинается уже в молодом возрасте. АРТ также оказывает потенциальное влияние на состав сублингвальных пародонтальных патогенных биопленок (Jordan 2014). Механизмы данного явления в настоящее время не до конца изучены. Американская ассоциация периодонтологии относит хронический пародонтит к заболеваниям группы риска при ВИЧ-инфекции (Burt 1996). Тем не менее, результаты исследований показали, что течение пародонтита может корректироваться путем удаления зубного камня и околокорневой чистки, а также последующих целенаправленных лечебных мероприятий (Jordan 2005). В связи с этим рекомендуется регулярное скрининговое обследование на заболевания пародонта, при необходимости – раннее начало лечения. Тем не менее, считается, что любое хирургическое вмешательство на пародонте всегда приводит к транзиторной бактериемии (Raezke 1981).

Для иммунокомпетентных лиц, как правило, это не имеет клинического значения, но при иммуносупрессии показана предоперационная системная антибиотикопрофилактика. В настоящее время осуществляется разработка руководства на основании заключения об антибиотикотерапии пародонтита Немецкого общества пародонтологии. Ранее антибиотикотерапия рекомендовалась при снижении уровня CD4 ниже 200 клеток/мкл (Beikler 2003), однако следует помнить о том, что системное применение антибиотиков широкого спектра у ВИЧ-инфицированных пациентов способствует риску избыточного роста *Candida spp.* в полости рта. В связи с этим рекомендуется прием таких бактерицидных антибиотиков, как пенициллины, амоксициллин или цефалоспорины (Eickholz 2004).

## **Риск инфицирования медицинских работников**

Согласно результатам опроса, стоматологи полагают, что подвергают себя выраженному риску заражения ВИЧ (Coulter 2000). Тем не менее, эти страхи в значительной мере расходятся к имеющимся результатам исследований, в которых изучался риск инфицирования медицинских работников.

Согласно данным обзора научной литературы, риск передачи ВИЧ медицинским работникам является крайне низким (Scully 1991). К июню 1990 года, т. е. приблизительно через 10 лет после открытия СПИДа, во всем мире было достоверно зарегистрировано лишь 19 случаев заражения ВИЧ среди медицинского персонала.

Тем не менее, ни одного случая заражения ВИЧ при выполнении своих профессиональных обязанностей не было зарегистрировано среди стоматологов. Можно считать, что ВИЧ, в сравнении с HBV, характеризуется значительно более низкой контагиозностью, что, прежде всего, обусловлено крайне низким уровнем вирусемии ВИЧ, по сравнению с HBV. Вероятность передачи инфекции при хирургических вмешательствах на полости рта в 1991 году составляла от 1:416000 до 1:2600000, при общехирургических вмешательствах – 1:46000 (Lutz 1991). При этом следует учитывать, что оценка степени риска проводилась в «эру до ВААРТ».

Средний риск заражения ВИЧ при чрескожном контакте с кровью ВИЧ-инфицированного человека составляет 0,3 % (HCV 3 %, HBV 30 %). В среднем это один случай из 330 (CDC 1989). Риск заражения в эру ВААРТ в несколько раз ниже, а при стойком подавлении репликации вируса он может быть практически исключен (Vernazza 2008). Согласно расчетам, абсолютная инфицирующая доза ВИЧ должна составлять от 100 до 1000 вирусных частиц (Coll 1997, Rusert 2004, Cohen 2011). При вирусной нагрузке ниже порога количественного определения (20-50 копий РНК/мл крови) это количество вируса содержится в 2 мл крови. Если сравнить этот объем жидкости с объемом ампулы местного анестетика, обычно используемой в стоматологии (1,7 мл), можно сказать, что выделение такого количества крови при случайном нарушении целостности сосуда во время рутинных зубоветических манипуляций практически невозможно. Однако это означает и то, что при оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам с неконтролируемой вирусной нагрузкой возможность заражения принципиально не исключена. Тем не менее, в течение нескольких часов после потенциального контакта с вирусом можно провести постэкспозиционную профилактику (см. соответствующую главу, посвященную ПЭП). Таким образом, выполнение зубоветических манипуляций у пациентов, получающих АРТ, не сопровождается каким-либо повышением риска инфицирования медицинского персонала. При соблюдении общих противоинфекционных мероприятий, предусмотренных для зубоветической деятельности, и использовании барьерных средств защиты профессиональный риск заражения ВИЧ является практически незначимым, за почти четверть века по всему миру регистрировались лишь казуистические случаи (Jordan 2007c). Комиссия по больничной гигиене и профилактике инфекционных заболеваний Института Роберта Коха обобщила рекомендации по противоинфекционным мероприятиям в документе «Профилактика инфекционных заболеваний в стоматологии – требования к гигиене» (RKI

2006). Кроме того, Немецкое общество СПИДа и Немецкое общество практикующих врачей выпустили совместное заявление по стоматологическому обслуживанию ВИЧ-инфицированных лиц, в котором перечислены представленные здесь аргументы (DAIG/DAGNÄ 2010).

Приложение: Классификация ВИЧ-ассоциированных заболеваний полости рта, 2008/2011

#### **ВИЧ-ассоциированные заболевания полости рта (2008)**

1 Микозы	1.1 Псевдомембранозный кандидоз 1.2 Эритематозный кандидоз 1.3 Ангулярный хейлит
2 Вирусные инфекции	2.1 Волосатая лейкоплакия полости рта 2.2 Кондиломы полости рта 2.3 Лабиальный герпес 2.4 Рецидивирующий простой герпес полости рта
3 Идиопатические состояния	3.1 Рецидивирующий афтозный стоматит 3.2 Язвенно-некротический стоматит /язвы полости рта БДУ*
4 Бактериальные инфекции	4.1 Язвенно-некротический гингивит и пародонтит
5 Заболевания слюнных желез	5.1 Гипертрофия околоушных слюнных желез 5.2 Гипосаливация
6 Новообразования	6.1 Саркома Капоши полости рта 6.2 Неходжкинская лимфома полости рта 6.3 Плоскоклеточный рак

#### **Нежелательные эффекты антиретровирусных препаратов со стороны полости рта (2011)**

A1 Первичные	A1.1 Дисгевзия A1.2 Гиперпигментация слизистой оболочки полости рта A1.3 (Пери)оральные парестезии
A2 Вторичные	A2.1 Язвы полости рта A2.2 Кондиломы полости рта A2.3 Рецидивирующий афтозный стоматит A2.4 Заболевания слюнных желез

\*БДУ = без дополнительных уточнений. Примечание: под первичными нежелательными эффектами антиретровирусных препаратов со стороны полости рта понимаются те патологические состояния полости рта, которые в классификации не рассматриваются как ВИЧ-ассоциированные. Вторичными эффектами лекарственных препаратов считаются те патологические состояния полости рта, которые в классификации OHARA рассматриваются как ВИЧ-ассоциированные.

#### **Литература**

- Ammassari A, Murri R, Pezzotti P et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:445-9. Aquino-Garcia SI, Rivas MA, Ceballos-Salobrena A, et al. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing HAART including efavirenz. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24:815-20.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
- Axéll T, Azul AM, Challacombe S, et al. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993;22:289-91.
- Beikler T, Karch H, Flemming TF. Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie. *Deutsche Gesellschaft für Parodontologie, Regensburg*, 2003.
- Berk L. Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1333-40. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, et al. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:879-88. Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD, Wolff K, Bootz F, Garbe C. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. *Dt. Krebsgesellschaft* 2005.
- Burt BA, Armitage GC, Cochran DL, et al. Position Paper. Epidemiology of periodontal diseases. *American Academy of Periodontology. J Periodontol* 1996;67:935-45.
- CDC. Guidelines for prevention of transmission of hiv and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989;38:S6.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New Engl J Med* 2011;365:493-505.
- Coll O, Hernandez M, Boucher CA, et al. Vertical HIV-transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. *J AIDS Hum Retrovirol* 1997;14:26-30.

- Coulter ID, Marcus M, Fredd JR, et al. Use of dental care by HIV-infected medical patients. *J Dent Res* 2000;79:1356-61.
- DAIG/DAGNÄ. Die Zahnmedizinische Betreuung HIV-infizierter Menschen. Bonn/Berlin, 2010.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV- Infektion. 2013
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie/Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms 2012, 2. Auflage 2012.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. Kaposi Sarkom. 2002a.
- Deutsche Krebsgesellschaft. Leitlinien. Non-Hodgkin-lymphome. 2009.
- Eaton C, Dorer R, Aboulaia DM. Human Herpesvirus-8 infection associated with Kaposi sarcoma, Multicentric Castleman's Disease, and Plasmablastic Microlymphoma in man with AIDS: A case report with review of pathophysiologic processes. *Pathol Res Int* 2011;647518.
- Eickholz P, Dannewitz B, Kim TS. Antibiotika in der Parodontologie. *Quintessenz* 2004;55:375-88.
- Gaberthüel T, Götsch T, Lüthy R. HIV-Gingivitis/HIV-Parodontitis in der Praxis. HIV-assoziierte parodontale Veränderungen: Diagnose und Therapie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1989;99:188-97.
- Gabrilovich D, Kozich A, Suvorova ZK, et al. Influence of HIV antigens on functional activity of neutrophilic granulocytes. *Scan J Imm* 1991;33:549-52.
- Goodgame JC, Pattage JC, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naïve adults. *Antivir Ther* 2000;5:215-25.
- Greenspan D, Canchola A, MacPhail L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 2001;357:1411-2.
- Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, et al. Oral "hairy" leucoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. *Lancet* 1984;348:831-4.
- Hodgson TA, Greenspan D, Greenspan JS. Oral lesions of HIV disease and HAART in industrialized countries. *Adv Dent Res* 2006;19:57-62.
- Itin PH, Lautenschläger S, Flückiger R, et al. Oral manifestations in HIV-infected patients: diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:749-56.
- Jordan RA. Implikationen der antiretroviralen Therapie in der Oralmedizin - Eine Literaturübersicht. *Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 2007a;20:1210-22.
- Jordan RA. Infektionserkrankungen und Zahnmedizin - Wie gefährlich sind sie für Patient und Arzt? *Zahn Prax* 2007c;10:112-5.
- Jordan RA, Gängler P, Raetzke P Prävalenz oraler Manifestationen bei HIV-seropositiven Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie. *Dtsch Zahnärztl Z* 2007b;62:376-85.
- Jordan RA, Gängler P, Jöhren P Clinical treatment outcomes of periodontal therapy in HIV-seropositive patients undergoing highly antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2005;11:232-5.
- Jordan RA, Lucaci A, Zimmer S. Influence of HAART on the subgingival biofilm in HIV-infected patients. *J Investig Clin Dent* 2014;5:in press.
- King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, et al. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:641-8.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut. Infektionsprävention in der Zahnheilkunde - Anforderungen an die Hygiene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2006;49:375-94.
- Krown SE, Testa MA, Juang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma prospective validation of the AIDS Clinical Trial Group staging classification. *J Clin Oncol* 1997;15:3085-92.
- Langford A, Pohle HD, Zhang X, Reichart P Oral hyperpigmentation in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:301-7.
- Lutz B. Prevention of transmission of blood borne pathogens of patients during invasive procedures. *AIDS Inf Exch* 1991;8:2-11.
- Meyer-Lückel H, Kielbassa AM. Die Verwendung von Speichersatzmitteln bei Patienten mit Xerostomie. *Dtsch Zahnärztl Z* 2002;57:335-44.
- McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naïve HIV-1-infected adults. *Antivir Ther* 2001;6:105-14.
- Mulligan R, Seirawan H, Alves ME, et al. Oral health-related quality of life among HIV-infected and at-risk women. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2008;36:549-57.
- Murdaca G, Campelli A, Setti M, Indiveri F, Puppo F. Complete remission of AIDS/Kaposi's sarcoma after treatment with a combination of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *AIDS* 2002;16:304-5.
- Myint M, Odden K, Schreurs O, et al. The gingival plasma cell infiltrate in HIV-positive patients with periodontitis is disorganized. *J Clin Periodontol* 1999;26:358-65.
- Nadler JP, Gathe JC, Pollard RB, et al. Twice-daily amprenavir 1200 mg versus amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg, in combination with at least 2 other antiretroviral drugs, in HIV-1-infected patients. *BMC Infect Dis* 2003;3:10.
- Ortega KL, Vale DA, Magalhaes MH. Impact of PI and NNRTI HAART-based therapy on oral lesions of Brazilian HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 2009;38:489-94.
- Raetzke P, O'Leary TJ, Miller CH. Das Auftreten transitorischer Bakteriämien während parodontaler Lappenoperationen am Menschen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1981;36:121-5
- Reinel D, Plettenberg A, Seebacher C, et al. Orale Candidiasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2:874-6. Robert-Koch-Institut. Infektionsprävention in der Zahnheilkunde-Anforderungen an die Hygiene. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2006;49:375-394.
- Robinson P, Sheiham A, Challacombe S, et al. The periodontal health of homosexual men with HIV infection: a controlled study. *Oral Dis* 1996;2:45-52.
- Rusert P, Fischer M, Joos B, et al. Quantification of infectious HIV-1 plasma VL using a boosted in vitro infection protocol. *Virology* 2004;326:113-29.
- Schmidt-Westhausen A, Pripke F, Bergmann F, et al. Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med* 2000;29:336-41.
- Scully C, Diz Dios P. Orofacial effects of antiretroviral therapies. *Oral Dis* 2001;7:205-10.

## 716 Основные проблемы ВИЧ-медицины

- Scully C, Porter SR, Mouatt RB, et al. HIV-infected dental staff. *Br Dent J* 1991;170:249.
- Shetty K. Dentistry. Implications and management of xerostomia in the HIV patient. *HIV Clin* 2005;17:8-10.
- Shiboski CH, Patton LL, Webster-Cyriaque JY, et al. The Oral HIV/AIDS Research Alliance: updated case definitions of oral disease endpoints. *J Oral Pathol Med* 2009;38:481-8.
- Smith PD, Ohura K, Masur H, et al. Monocyte function in the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1984;74:2121-8.
- Soares GB, Garbin CA, Roviada TA et al. Oral health associated with quality of life of people living with HIV/AIDS in Brazil. *Health Qual Life Out* 2014;12:28.
- Stekler J, Maenza J, Stevens C, et al. Abacavir hypersensitivity reaction in primary HIV infection. *AIDS* 2006;12:1269-74.
- Syrjänen S. Human papillomavirus Infection and its Association with HIV. *Adv Dent Res* 2011;23:84-9.
- Tenenbaum H, Mock D, Simor A. Periodontitis as an early presentation of HIV infection. *Calif Med Assoc J* 1991;144:1265-9.
- Tomar SL, Swango PA, Kleinman DV, et al. Loss of periodontal attachment in HIV-seropositive military personnel. *J Periodontol* 1995;66:421-8.
- van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999;58:465-74.
- Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV transmission under highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2008;372:1806-7.
- Walling DM, Etienne W, Ray AJ, et al. Persistence and transition of Epstein-Barr virus genotypes in the pathogenesis of oral hairy leukoplakia. *J Infect Dis* 2004;190:387-95.
- Winkler J, Herrera C, Westenhouse J, et al. Periodontal disease in HIV-infected and uninfected homosexual and bisexual men. *AIDS* 1992;6:1041-3.
- Winkler JR, Robertson RB. Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:145.
- Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH. HIV-Infektion - AIDS. In: Rateitschak KH, Wolf HF, Hrsg. *Farbatlanten der Zahnmedizin 1 Parodontologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag;2004,p 139.
- Yengopal V, Naidoo S. Do oral lesions associated with HIV affect quality of life? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:66-73.
- Zimmer S, Bergmann N, Gabrun E, et al. Association between oral health-related and general health-related quality of life in subjects attending dental offices in Germany. *J Public Health Dent* 2010;70:167-70.

## 29. ВИЧ-инфекция и заболевания сердца

PETER KRINGS, NICO REINSCH, TILL NEUMANN

Старение пациентов, повышение сердечно-сосудистого риска (Neumann 2002a), а также наличие ВИЧ-специфических факторов риска выводят на первый план проблему заболеваний сердца. Уже сегодня сердечно-сосудистые заболевания относят к наиболее частым причинам смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией.

### Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В крупнейшем на настоящий момент проспективном исследовании, в котором приняли участие 23000 ВИЧ-инфицированных пациентов, было выявлено ежегодное повышение риска инфаркта миокарда на фоне АРТ на 26 % (Friis-Moller 2003, Law 2006), однако абсолютное количество инфарктов миокарда было относительно небольшим и составило 3,5 случая на 1000 пациенто-лет. Распространенность ишемической болезни сердца среди ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 4,2 %. К факторам риска относятся пожилой возраст, употребление никотина и прогрессирующая ВИЧ-инфекция (Esser 2013). Есть указания, свидетельствующие о недостаточной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска у ВИЧ-инфицированных пациентов (Reinsch 2012). Профилактические мероприятия и обследование ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих возраст старше 45 лет или неблагоприятные факторы сердечно-сосудистого риска, с целью исключения возможной ИБС должны входить в стандарт медицинской помощи (см. Таблицу 1). Профилактика направлена на общеизвестные факторы риска, среди которых особое значение имеет курение. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия особенно часто наблюдаются при приеме ИП. Прием некоторых антиретровирусных препаратов также приводит к снижению уровня липидов в крови (Colafigli 2008). Для количественной оценки профиля сердечно-сосудистого риска существует ряд специально разработанных индексов (D'Agostino 2012).

Действие различных антиретровирусных препаратов на частоту сердечно-сосудистых осложнений описано многими рабочими группами. В крупнейшем исследовании повышение риска инфаркта миокарда было зарегистрировано на фоне приема таких ИП, как индинавир и лопинавир/ритонавир, а также таких НИОТ, как абакавир и DDI. Связь риска инфаркта миокарда с приемом таких препаратов, как тенофовир, DDC, AZT, D4T, 3TC, невирапин, эфавиренз, нелфинавир, саквинавир и атазанавир, отсутствовала (Worm 2010, Monforte 2013). Повышение риска на фоне приема ИП может частично объясняться классическими факторами риска (гиперлипидемия, сахарный диабет). Однако полученные данные свидетельствуют о том, что данный эффект не носит чисто классового характера.

Наряду с АРТ и классическими факторами риска, ВИЧ-инфекция сама по себе должна способствовать усилению атеросклеротических процессов и повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты исследований по субклиническому атеросклерозу позволяют предполагать повышение распространенности ИБС у ВИЧ-инфицированных пациентов (Lo 2010, Triant 2009). Так в исследовании SMART у пациентов, прекративших АРТ при достижении уровня CD4 более 350 клеток/мкл, наблюдался более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов, продолжавших АРТ (El-Sadr 2006). В качестве причины обсуждается высокая провоспалительная активность, которая отражается в повышении уровня D-димеров и интерлейкина-6 (Kuller 2008). В связи с этим наивысшей целью АРТ считается достижение вирусологического контроля над ВИЧ-инфекцией. Переключение на более благоприятную в отношении метаболизма схему терапии не должно препятствовать этой цели.

Независимо от типа АРТ, профиль сердечно-сосудистого риска у ВИЧ-инфицированных пациентов является неблагоприятным (Neumann 2003+2004a/b). Прежде всего, это связано с тем, что доля курильщиков среди них почти в три раза выше, чем в неинфицированной

популяции. Профилактика ИБС должна проводиться в соответствии с рекомендациями для общей популяции (Gohlke 2004, Graham 2007 или [www.dgk.org/leitlinien](http://www.dgk.org/leitlinien); Таблица 1), а также рекомендациями EACS. Варианты лечения АРТ-индуцированной гиперлипидемии предусматривают, прежде всего, диетические мероприятия, изменение схемы АРТ с включением в нее альтернативных препаратов, а также прием статинов (Dube 2003). Следует обратить внимание на повышенный риск рабдомиолиза при комбинации статинов с другими веществами. Расщепление изофермента 3А4, являющегося компонентом системы цитохрома Р450 или прямое ингибирование данного изофермента (к примеру, ритонавиром) может привести к повышению плазменной концентрации статинов. Правастатин и флувастатин имеют альтернативный путь расщепления (ингибирование Сур 2С9, см. также главу *Побочные эффекты*). Структурированные программы профилактики позволили улучшить профиль сердечно-сосудистого риска у ВИЧ-инфицированных пациентов (Lima 2008).

Таблица 1: Профилактика ишемической болезни сердца

- **Полный** отказ от никотина
- Коррекция уровня холестерина ЛПНП
 

- низкий риск (0-1 фактора риска):	< 160 мг/дл
- средний риск (2 или более фактора риска):	< 130 мг/дл
- высокий риск (в том числе наличие ИБС, облитерирующих заболеваний периферических артерий (ОЗПА), сахарного диабета):	< 100 мг/дл
- Оптимизация уровня гликемии (HbA1c < 6,5 %)
- Умеренная физическая активность (4-5 х /нед. по 30-45 минут)
- Уменьшение массы тела (целевое значение ИМТ: 21-25 кг/м<sup>2</sup>)
- Оптимизация уровня АД (систолическое: < 140 мм рт. ст., диастолическое < 90 мм рт. ст.)

У пациентов с неблагоприятным профилем риска необходимо как минимум 1 р/год выполнять ЭКГ в покое. Как правило, клинические проявления ИБС возникают лишь при достижении критического стеноза сосудов (более 75 %). В связи с этим пациентам, имеющим симптомное течение заболевания, показано тщательное обследование, включающее в себя эргометрию (ЭКГ с нагрузкой, стресс-эхокардиография, сцинтиграфия миокарда, КТ-коронарография), при признаках ишемии показана коронароангиография.

Лечение стабильной ИБС и острого коронарного синдрома должно проводиться в соответствии с национальными и европейскими рекомендациями ([www.dgk.org](http://www.dgk.org) и [www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

ВИЧ-инфекция не является противопоказанием для инвазивных кардиологических или кардиохирургических мероприятий. Показания к проведению инвазивных диагностических исследований должны быть эквивалентны установленным для ВИЧ-отрицательных пациентов с признаками ишемии или острым коронарным синдромом. Надежду вселяют успешные результаты исследований по интервенционным вмешательствам на сердце у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая имплантацию стентов, покрытых лекарственными препаратами (DES) (Neumann 2010), и хирургическую реваскуляризацию (Filsoufi 2006). Тем не менее, имеются данные об увеличении количества случаев рестеноза после постановки DES и повышении частоты сердечно-сосудистых осложнений после хирургической реваскуляризации у ВИЧ-инфицированных пациентов (Vocsaга 2008, Ren 2009).

## Хроническая сердечная недостаточность

Наиболее частой причиной хронической сердечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных пациентов является ишемическая кардиомиопатия (Esser 2013). ВИЧ-инфекция относится к факторам риска развития сердечной недостаточности ишемического генеза и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) (Butt 2012, Lorgis 2013). Среди других причин развития ДКМП обсуждается, в том числе, хронический миокардит. На сегодняшний день известно, что многие возбудители оппортунистических и неоппортунистических



инфекций, как и ВИЧ сам по себе, могут поражать ткань миокарда (Patel 1996, Wu 1992). Кроме того, следует отметить, что повреждение миокарда обусловлено действием белка ВИЧ gp120, а также цитокин-опосредованным апоптозом (Fiala 2004). Также в повреждении сердечной мышцы могут участвовать кардиотропные вирусы (особенно Коксаки В1-В5, Коксаки А, герпес-вирусы, вирусы гриппа, аденовирусы и вирусы Echo), бактерии (стрептококки А, стафилококки, энтерококки, *Borrelia burgdorferi*, *Corynebacterium diphtheriae*, микобактерии, бледная трепонема), простейшие (токсоплазма, *Trypanosoma cruzi*), паразиты (трихинеллы, эхинококки) и грибки.

Кроме того, у ВИЧ-инфицированных пациентов описаны случаи дилатационной кардиомиопатии вследствие аутоиммунных реакций (антитела к  $\alpha$ -миозину), недостаточного питания и приема кардиотоксичных препаратов (в том числе пентамидина, интерлейкина-2, доксорубицина) (Nosanchuk 2002). Также обсуждается связь между сердечной дисфункцией и приемом НИОТ, которые характеризуются митохондриальной токсичностью (Lewis 2006, Purevjav 2007). Недавно было получено сообщение о повышении частоты сердечной недостаточности на фоне приема тенофовира (Choi 2011). В эру до АРТ сердечная недостаточность наблюдалась часто; ее распространенность составляла 9-52 % (Ntsehe 2005) среди ВИЧ-инфицированных пациентов и 29 % среди больных СПИДом (Levy 1989). Современные проспективные данные свидетельствуют о том, что распространенность данного заболевания в немецкой когорте пациентов из Рурской области составляет 3,1 % (Esser 2013). Эхокардиографические признаки сердечной дисфункции, в том числе нарушения диастолической функции сердца, были выявлены у 48 % пациентов той же когорты (Reinsch 2010).

Хроническая сердечная недостаточность диагностируется клинически. Ведущими симптомами, наряду со снижением толерантности к физической нагрузке, являются одышка и отеки. Кроме того, могут наблюдаться никтурия, кашель (сердечная астма), периферический цианоз, а также увеличение массы тела. При наличии подобной картины показано выполнение таких исследований, как ЭКГ, рентгенография ОГК и трансторакальная эхокардиография, которые позволяют подтвердить предварительный клинический диагноз.

Установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов в качестве критерия диагноза и оценки течения заболевания может использоваться такой сывороточный показатель, как уровень натрийуретического пептида В-типа (МНУП или NT-проМНУП), причем данная методика хорошо себя зарекомендовала (Neumann 2009). Физическая работоспособность пациента оценивается на основании результатов теста 6-минутной ходьбы, ЭКГ под нагрузкой или спироэргометрии. Дополнительную помощь могут оказать визуализационные диагностические исследования, такие как МРТ и КТ (Breuckmann 2007). Если причина остается неясной, часто требуется биопсия миокарда. При стабильной хронической сердечной недостаточности оценка течения заболевания должна проводиться ежегодно, в прогрессирующей стадии – каждые полгода. Обследование включает в себя выполнение эхокардиографии и измерение уровня МНУП.

Медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности не зависит от ее этиологии и определяется рекомендациями, указанными в руководствах по лечению ВИЧ-отрицательных пациентов ([www.escardio.org](http://www.escardio.org), McMurray 2012). Лечение должно начинаться с регулярной физической активности, отказа от никотина, нормализации массы тела, и ограничения количества потребляемой жидкости.

Следует избегать применения НПВС, антиаритмиков и антагонистов кальция, которые могут ухудшать течение сердечной недостаточности посредством отрицательного инотропного эффекта. Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний, таких как почечная недостаточность, ХОБЛ или ночное апноэ. На первом месте всегда должна стоять этиотропная терапия, включающая в себя реваскуляризацию, оперативное лечение пороков сердца, интенсивную антимикробную терапию (при оппортунистических инфекциях), избегание приема кардиотоксичных препаратов (Sani 2008). При снижении фракции выброса

< 35 % у некоторых пациентов следует рассматривать вопрос об установке имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (или применении сердечной ресинхронизирующей терапии при ширине QRS > 120 мс, в зависимости от стадии по классификации NYHA). В рамках лечения ВИЧ-инфицированных пациентов описано применение системы для поддержания функции левого желудочка и выполнение трансплантации сердца (Sims 2011). Подобные вмешательства должны проводиться в условиях сотрудничества со специализированными центрами. Ежегодная летальность при сердечной недостаточности III-IV стадии по NYHA превышает 25 %. В отдельных случаях после тяжелой ВИЧ-ассоциированной дилатационной кардиомиопатии возможно полное восстановление (Fingerhood 2001, Tayal 2001). Результаты одного из исследований свидетельствуют о том, что прогноз ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии значительно хуже, чем дилатационной кардиомиопатии другого генеза (Felker 2000). До настоящего времени неизвестно, когда именно происходит восстановление или улучшение функции сердца, и какую роль в этом процессе играет АРТ. При оценке прогноза заболевания может быть полезным определение сократительного резерва с помощью стресс-эхокардиографии с добутамином (Wever-Pinzon 2011). В настоящее время считается, что раннее установление диагноза и начало традиционной терапии являются наиболее эффективными методами профилактики прогрессирования заболевания.

## **Перикардиальный выпот**

В африканских когортах наличие перикардиального выпота при ВИЧ-инфекции продолжает встречаться часто (Sliwa 2011, Chillo 2012), в то же время в одной из немецких когорт исследования HIV-HEART распространенность данной патологии была значительно ниже и составляет менее 1 % (Lind 2011). Даже с учетом бессимптомного течения значительной доли проявлений со стороны перикарда спектр острых и хронических перикардитов в значительной мере варьирует, вплоть до развития таких форм, как констриктивный перикардит и острая тампонада перикарда (Park 2010, Silva-Cardoso 1999).

В качестве причин данного явления можно рассматривать ВИЧ-инфекцию саму по себе, оппортунистические инфекции, воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ), а также неопластические процессы. Наиболее частой этиологией перикардита в африканских когортах ВИЧ-инфицированных пациентов является туберкулезная инфекция (Reuter 2005). Возможно также поражение перикарда и эпикарда такими заболеваниями, как саркома Капоши и лимфома (Stotka 1989).

Диагностическими признаками перикардита на ЭКГ могут быть дугообразный подъем сегмента ST или низкий вольтаж ЭКГ. Золотым стандартом диагностики является эхокардиография. Дифференциальная диагностика должна включать в себя такие ВИЧ-независимые заболевания, как уремия, травмы, воздействие ионизирующего излучения и прием определенных лекарственных препаратов, а также накопление жировой ткани в паракардиальной клетчатке в рамках синдрома липодистрофии (Neumann 2002c). При подозрении на неопластический процесс показано выполнение компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии. Лечение включает в себя воздействие на этиологический фактор, прием НПВС и колхицина, кроме того, при резко выраженной симптоматике, тампонаде и рецидивирующем образовании перикардиального выпота требуется пункция полости перикарда и хирургическое фенестрирование перикарда.

## **Нарушения сердечного ритма**

Нарушения сердечного ритма нередко вызваны приемом определенных лекарственных препаратов. Такие препараты, как эфавиренз (Castillo 2002) или ИП (Ly 2007), а также комбинированная терапия, содержащая метадон, предположительно вызывают удлинение интервала QT и индуцируют развитие тахикардий типа «Torsade de pointes». В рамках исследования HIV-HEART удлинение QT было выявлено в 20 % случаев, тем не менее, связь

с АРТ отсутствовала (Reinsch 2009). В одном из дальнейших проспективных исследований связи между применением ИП и удлинением QT также выявлено не было (Charbit 2009). При первичном или последующем (при переключении терапии) начале приема препаратов, влияющих на длительность интервала QT, рекомендуется регулярный контроль ЭКГ в покое (к примеру, через 1, 3 и 6 недель, а в последующем – каждые полгода). Список данных препаратов можно найти здесь: <http://www.azcert.org>. При увеличении скорректированного по частоте сердечных сокращений интервала QT (QTc) >500 мс или относительном удлинении > 10 % следует рассмотреть возможность отмены препарата.

При нарушениях сердечного ритма необходимо несколько раз в день оценивать уровень глюкозы и электролитов в крови с последующей коррекцией электролитных нарушений; при тахикардии Torsade de Pointes показано в/в введение сульфата магния (в дозе 2 г), а в случае развития гемодинамической нестабильности – электрическая кардиоверсия. При хронической сердечной недостаточности и миокардите риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти повышается (Lanjewar 2006). Желудочковые аритмии также возникают в рамках ВСВИ (Rogers 2008). Случаи остановки синусового ритма, нарушений проводимости и блокад описаны на фоне приема лопинавира/г и атазанавира (Chaubey 2009, Rathbun 2009).

Недавно опубликованные результаты одного из исследований позволили установить, что прогрессирующая ВИЧ-инфекция с соответствующими показателями вирусной нагрузки и количества клеток CD4 ассоциирована с развитием мерцательной аритмии (Hsu 2013).

**ВНИМАНИЕ:** С начала 2010 года на рынке Германии появился новый препарат дронедарон, относящийся к антиаритмикам III класса. Он может быть показан к назначению с целью поддержания синусового ритма при мерцательной аритмии (по мнению врачей-кардиологов, это четкие показания к назначению). Противопоказанием является одновременный прием ингибиторов Сур3А4, таких как ритонавир.

## Патология сердечных клапанов/эндокардит

Инфекционные заболевания клапанов сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще всего имеют бактериальную или грибковую этиологию. В то время как в период с 1998 по 2011 год количество случаев стационарного лечения инфекционного эндокардита в США характеризуется непрерывным ростом, доля пациентов, принимающих наркотики и/или ВИЧ-инфицированных пациентов снижается: в 2009 году они составили 1,5 % всех случаев эндокардита (Vor 2013). Наиболее частым возбудителем является *Staphylococcus aureus*, который вызывает 75 % всех случаев бактериального эндокардита, также играют роль *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (Currie 1995). У потребителей наркотиков этиологическими агентами могут быть грибки, такие как *Aspergillus fumigatus*, *Candida species* и *Cryptococcus neoformans*. Потребление инъекционных наркотиков приводит к повышению риска эндокардита в несколько раз, причем страдают преимущественно правые отделы сердца. Подобные случаи составляют около 5-10 % эндокардитов (Akinosoglou 2013). Среди больных эндокардитом ПИН доля ВИЧ-инфицированных лиц достигает 75 % (Nahass 1990). Поэтому при сочетании двух вышеуказанных обстоятельств рекомендуется немедленное выполнение анализа на ВИЧ. Картина заболевания определяется наличием предшествующих повреждений сердца, вирулентностью возбудителя и иммунным статусом, поскольку повреждение клапанов сердца при инфекционном эндокардите является, в том числе, следствием иммунной реакции организма. В ходе ретроспективного изучения небольшого количества случаев эндокардита стафилококковой этиологии (*Staphylococcus aureus*) было установлено, что прогноз заболевания для ВИЧ-инфицированных пациентов не хуже, чем для неинфицированных (Fernandez 2009), однако при наличии стафилококковой бактериемии имеется повышенный риск реинфекции (Wiese 2013). К симптомам эндокардита относятся лихорадка (90 %), слабость, усиленное потоотделение, потеря аппетита, появление шумов в сердце и петехиальная сыпь (30 %). При эндокардите правых

отделов сердца признаки системной эмболизации отсутствуют. При клиническом подозрении необходим повторный посев крови на гемокультуру. Перспективным методом диагностики является трансэзофагеальная эхокардиография, тем не менее, у ВИЧ-инфицированных пациентов полученные данные часто бывают атипичными вследствие сниженного иммунного ответа (Letts 2004). Данный метод более эффективен в отношении обнаружения вегетаций (прежде всего, на митральном клапане), по сравнению с трансторакальной эхокардиографией (Bayer 1998). Поскольку выделение возбудителя часто является затруднительным, лечение следует начинать при любом обоснованном клиническом подозрении (модифицированные критерии Дюка), даже без положительного результата посева на гемокультуру.

Антибиотикопрофилактика эндокардита необходима при выполнении процедур, потенциально связанных с бактериемией, у ограниченного круга пациентов, информацию см. на сайте <http://www.dgk.org/leitlinien>. ВИЧ-инфекция не является непосредственным показанием к профилактике эндокардита.

## **ВИЧ-ассоциированная легочная артериальная гипертензия**

В рамках ВИЧ-инфекции может наблюдаться осложненное течение легочной гипертензии, которая гистологически и клинически напоминает идиопатическую легочную артериальную гипертензию (ЛАГ). В классификации легочной гипертензии ВИЧ-инфекция упоминается как одна из причин данного состояния (Evian-Klassifikation, Simonneau 2009), критерием установления диагноза является среднее значение давления в легочной артерии  $>25$  мм рт. ст. в покое (Badesch 2009). Согласно данным последних исследований, распространенность ВИЧ-ассоциированной ЛАГ составляет 0,45 % (Sitbon 2008), частота – около 1 случая/1000 ВИЧ-инфицированных пациентов в год. ВИЧ-ассоциированная ЛАГ характеризуется максимально неблагоприятным прогнозом, по сравнению с ЛАГ другой этиологии.

Патогенез ЛАГ при ВИЧ-инфекции принципиально не отличается от патогенеза идиопатической ЛАГ и включает в себя комбинацию процессов вазоконстрикции и сосудистого ремоделирования с эндотелиальной дисфункцией, пролиферацией эндотелия и гладкомышечных клеток, что, наконец, приводит к облитерации сосудов и уменьшению объема сосудистого русла. Поскольку у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов легочная гипертензия не развивается, считается, что данное заболевание имеет многофакторный генез с генетической предрасположенностью. Триггером является воспалительный процесс, который поддерживается белками ВИЧ, такими как gp120 и особенно Nef (Hassoun 2009). Легочная гипертензия приводит к повышению постнагрузки на правый желудочек с последующим развитием гипертрофии и дилатации правого желудочка, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности.

По данным проспективного исследования развитие ВИЧ-ассоциированной ЛАГ у женщин наблюдается несколько чаще (1:1,4). Согласно данным систематического обзора, наиболее частым путем заражения (53 %) ВИЧ у пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ является потребление инъекционных наркотиков (ПИН) (Reinsch 2008, Krings 2007). Патогенетически это можно объяснить усилением процессов эндотелиальной дисфункции и пролиферации гладкомышечных клеток, расположенных в стенках легочных сосудов, под действием кокаина (Dhillon 2010).

Ведущим симптомом ВИЧ-ассоциированной ЛАГ является одышка при физической нагрузке. Следует отметить, что на момент установления диагноза около 2/3 пациентов уже имеют прогрессирующую стадию по NYHA (III-IV). К другим симптомам относятся (в порядке убывания частоты встречаемости) отеки голеней, (сухой) кашель, обмороки, боли в груди, утомляемость и общее недомогание.

Основными клиническими признаками сердечной недостаточности с преимущественным поражением правых отделов являются отеки, гепатомегалия, сужение просвета вен шеи, тахикардия, цианоз и гепатоягулярный рефлюкс. При аускультации можно услышать расщепление 2-ого тона сердца с его акцентом над легочным стволом, а также систолический шум справа от грудины. Это признаки недостаточности трехстворчатого клапана.

При клиническом подозрении (одышка, отеки) ВИЧ-инфицированному пациенту должен быть выставлен предварительный диагноз легочной гипертензии, который требует расширенного диагностического обследования. Косвенные признаки заболевания можно обнаружить на ЭКГ и рентгенограмме ОГК. К частым ЭКГ-признакам относятся отклонение ЭОС вправо, изменения, характерные для гипертрофии правого желудочка, и блокада правой ножки пучка Гиса. На рентгенограмме ОГК можно увидеть увеличение размеров сердца, расширение тени легочной артерии и удлинение ретростеральной контактной поверхности. Методом трансторакальной эхокардиографии можно оценить систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), а также размер и функциональные характеристики правых отделов сердца. Повышение СДЛА (>35 мм рт. ст.) и признаки перегрузки правых отделов сердца позволяют подтвердить диагноз ЛАГ. В этом случае показано уточнение диагноза путем катетеризации правых отделов сердца и выполнение пробы на обратимость обструкции легочных сосудов. До установления диагноза ВИЧ-ассоциированной ЛАГ следует исключить другие потенциальные причины ЛГ. Для этого, как правило, требуются дополнительные методы диагностики, такие как КТ-ангиография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия и оценка функции внешнего дыхания. В качестве объективного метода оценки тяжести и течения заболевания хорошо зарекомендовал себя тест 6-минутной ходьбы.

В нескольких ретроспективных исследованиях было установлено, что на прогноз ВИЧ-ассоциированной ЛАГ оказывает положительное влияние как прием препаратов для лечения ЛАГ, так и АРТ (Zuber 2004, Cicalini 2009, Degano 2010). В связи с этим при ВИЧ-ассоциированной ЛАГ следует всегда рассмотреть возможность начала АРТ, независимо от количества клеток CD4 и стадии заболевания.

В рамках лечения ЛАГ выделяют общие и специфические мероприятия. К общим относят прием диуретиков, непрямых антикоагулянтов (целевые значения МНО на фоне терапии 2-3), кислородотерапию, при необходимости – прием сердечных гликозидов и реабилитационные мероприятия. Кроме того, пациенты должны избегать сильных физических нагрузок, пневмоний и беременности.

Специфическая медикаментозная терапия зависит от функционального статуса пациента, как и лечение сердечной недостаточности от стадии по NYHA. Лечение ВИЧ-ассоциированной ЛАГ проводится аналогично лечению идиопатической ЛАГ. Современные рекомендации по лечению базируются на консенсусе, принятом на конференции по легочной гипертензии, состоявшейся в Dana Point в 2008 году (Barst 2009).

Класс I по ВОЗ: не требует лечения при нормальной переносимости физической нагрузки и без одышки.

Класс II по ВОЗ: лечение включает в себя пероральный прием антагонистов эндотелиновых рецепторов (АЭР), таких как бозентан и амбризентан, а также ингибитора фосфодиэстеразы-V (И-ФДЭ-5) силденафила (класс рекомендаций А). Дозировку силденафила следует подбирать с осторожностью, поскольку на фоне приема ИП может наблюдаться выраженное повышение плазменной концентрации данного препарата (Chinello 2012). Бозентан – это единственное лекарственное средство, по которому в небольшом проспективном исследовании по ВИЧ-ассоциированной ЛАГ были получены положительные результаты (Sitbon 2004, Degano 2009). Альтернативным препаратом является тадалафил (класс рекомендаций В).

Класс III по ВОЗ: в качестве дополнительной альтернативы следует рассмотреть возможность назначения аналогов простагландинов (ингаляционно, подкожно, внутривенно).

Ввиду отсутствия лекарственных форм данных препаратов для перорального применения, данный вид терапии обойдется дороже и требует специального обучения пациента.

Класс IV по ВОЗ: терапия первого выбора – внутривенное введение эпопростенола. Проспективные исследования показали его благоприятное влияние на прогноз ЛАГ (Rubin 1990, Barst 1996).

Клинические рекомендации предписывают выполнение пробы с вазодилататором для оценки обратимости легочной гипертензии до начала специфической вазоактивной терапии ЛАГ. В случае наличия ответа на введение NO или эпопростенола (снижение среднего значения давления в легочной артерии как минимум на 10 мм рт. ст. до уровня < 40 мм рт. ст. при сохраненном или повышенном сердечном индексе) терапия выбора должна включать в себя блокатор кальциевых каналов, к примеру, дилтиазем в дозе 3 x 90 мг. В одном из исследований ответ на пробу с вазодилататором и долгосрочный успех терапии антагонистами кальция наблюдались у 1,6 % пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ (Montani 2010). При недостаточном клиническом улучшении или прогрессировании симптоматики применяются дополнительные комбинации препаратов. Ввиду высокой стоимости, они по-прежнему должны применяться только в специализированных медицинских центрах.

Таблица 2: Заболевания сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов

<b>Заболевания перикарда</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Перикардальный выпот/тампонада</li> <li>• Перикардит (вирусный, бактериальный, грибковый)</li> <li>• Новообразования (саркома Капоши, лимфома)</li> </ul>
<b>Заболевания миокарда</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВИЧ-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия</li> <li>• Миокардит (острый или хронический)</li> <li>• Невоспалительный некроз миокарда</li> <li>• Новообразования (саркома Капоши, лимфома)</li> <li>• Побочные эффекты лекарственных препаратов (особенно НИОТ)</li> </ul>
<b>Заболевания эндокарда</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфекционный эндокардит (бактериальный, грибковый)</li> <li>• Небактериальный тромботический эндокардит</li> </ul>
<b>Сосудистые заболевания</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атеросклероз, ИБС</li> <li>• Васкулит, периваскулит</li> <li>• Легочная гипертензия (легочное сердце)</li> </ul>

## Другие осложнения со стороны сердца

Новообразования сердца у ВИЧ-инфицированных пациентов встречаются редко и преимущественно в прогрессирующих стадиях заболевания (Khan 2004, Iwahashi 2005). Кроме того, возможно развитие васклитов и периваскулитов.

### Литература

- Akinosoglou K, Apostolakis E, Marangos M, et al. Native valve right sided infective endocarditis. *Eur J Intern Med* 2013, pii: S0953-6205(13)00015-0.
- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S55-S66.
- Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S78-S84.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:296-302.
- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2946-48.
- Breckmann 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.

- Boccaro F, Cohen A, Di AE, et al. Coronary artery bypass graft in HIV-infected patients: a multicenter case control study. *Curr HIV Res* 2008; 6:59-64.
- Bor DH, Woolhandler S, Nardin R et al. Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study. *PLoS One* 2013;8:e60033.
- Butt AA, Chang CC, Kuller L, et al. Risk of heart failure with hiv in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2011; 171:737-743.
- Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, Turitto G. Efavirenz-associated QT prolongation and torsade de pointes arrhythmia. *Ann Pharmacother* 2002; 26:1006-8.
- Charbit B, Rosier A, Bollens D, et al. Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67:76-82.
- Chaubey SK, Sinha AK, Phillips E, Russell DB, Falhammar H. Transient cardiac arrhythmias related to lopinavir/ritonavir in two patients with HIV infection. *Sex Health* 2009; 6:254-257.
- Chillo P, Bakari M, Lwakatare J. Echocardiographic diagnoses in HIV-infected patients presenting with cardiac symptoms at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23:1-8.
- Chinello P, Cicalini S, Pichini S, Pacifici R, Tempestilli M, Petrosillo N. Sildenafil Plasma Concentrations in Two HIV Patients with Pulmonary Hypertension Treated with Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors. *Curr HIV Res* 2012; 10:162-164.
- Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011; 25:1289-1298.
- Cicalini S, Chinello P, Grilli E, Petrosillo N. Treatment and outcome of pulmonary arterial hypertension in HIV- infected patients: a review of the literature. *Curr HIV Res* 2009; 7:589-596.
- 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.
- D'Agostino RB. Cardiovascular Risk Estimation in 2012: Lessons Learned and Applicability to the HIV Population. *JID* 2012, 205(suppl 3):S362-7.)
- Degano B, Yaici A, Le PJ, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:92-98.
- Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010; 24:67-75.
- Dhillon NK, Li F, Xue B, et al. Effect of Cocaine on HIV-mediated Pulmonary Endothelial and Smooth Muscle Dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010.
- 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 ACTG. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613-27.
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355:2283-2296.
- Esser S, Gelbrich G, Brockmeyer N, et al. Prevalence of cardiovascular diseases in HIV-infected outpatients: results from a prospective, multicenter cohort study. *Clin Res Cardiol* 2013, 102:203-13.
- 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.
- Fernandez Guerrero ML, Gonzalez Lopez JJ, Goyenechea A, Fraile J, de GM. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:1-22.
- 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.
- Filsoufi 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.
- Gohlke H, Kübler W, Mathes P, et al. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 2004; 93 Suppl 2:II43-5.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:2375-2414.
- Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S10-S19.
- Hsu JC, Li Y, Marcus GM et al. Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons: Incidence, Risk Factors, and Association With Markers of HIV Disease Severity. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61:2288-95.
- Iwahashi N, Nakatani S, Kakuchi H, et al. Cardiac tumor as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Circ J* 2005; 69: 243-5.
- Khan NU, Ahmed S, Wagner P, et al. Cardiac involvement in non-Hodgkin's lymphoma: with and without HIV infection. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20: 477-81.
- Krings P, Konorza T, Neumann T, Erbel R. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: a systematic review of the literature comprising 192 cases. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(Supplement 2):S63-S69. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5:e203.
- Lanjewar DN, Agale SV, Chitale AR, Joshh SR. Sudden death due to cardiac toxoplasmosis. *J Assoc Physicians India* 2006; 54:244-5.
- 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.

- Letts DP, Lopez-Candales A. Atypical echocardiographic findings of endocarditis in an immunocompromised patient. *Echocardiography* 2004; 21: 715-9.
- Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1989; 63:86-89.
- 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
- Lind A, Reinsch N, Neuhaus K, et al. Pericardial effusion of HIV-infected patients? Results of a prospective multicenter cohort study in the era of antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2011; 16:480-483.
- Lo J, Abbara S, Shturman L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS* 2010, 24:243-253.
- Lorgis L, Cottenet J, Molins G et al. Outcomes After Acute Myocardial Infarction in HIV-Infected Patients: Analysis of Data From a French Nationwide Hospital Medical Information Database. *Circulation* 2013, 127:1767-74.
- Ly T, Ruiz ME. Prolonged QT interval and torsades de pointes associated with atazanavir therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44: e67-8
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2012, 14:803-69.
- Monforte Ad, Reiss P, Ryom L et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS* 2013, 27:407-15.
- Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010, 31:1898-1907.
- Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J et al. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *J Infect Dis* 1990, 162:967-70.
- 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 I: Differences due to the acquisition of HIV-infection. *Eur J Med Res* 2003; 8: 229-35. 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.
- Neumann T, Reinsch N, Neuhaus K, et al. [BNP in HIV-infected patients]. *Herz* 2009; 34:634-640.
- Neumann T, Lulsdorf KA, Krings P, Reinsch N, Erbel R. Coronary artery disease in HIV-infected subjects: Results of 101 coronary angiographies. *Herz* 2010.
- Ntsekhe M, Hakim J. Impact of human immunodeficiency virus infection on cardiovascular disease in Africa. *Circulation* 2005; 112:3602-3607
- 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.
- Park YI, Sir JJ, Park SW, et al. Acute idiopathic hemorrhagic pericarditis with cardiac tamponade as the initial presentation of acquired immune deficiency syndrome. *Yonsei Med J* 2010, 51:273-275.
- Pruznak AM, Hong-Brown L, Lantry 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
- Rathbun CR, Liedtke MD, Blevins SM, et al. Electrocardiogram abnormalities with atazanavir and lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2009, 10:328-336.
- Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study. *HIV Med* 2008; 9:550-556.
- Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study. *HIV Clin Trials* 2009, 10:261-268.
- Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Prevalence of cardiac diastolic dysfunction in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study. *HIV Clin Trials* 2010; 11:156-162.
- Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, et al. Are HIV patients undertreated? Cardiovascular risk factors in HIV: results of the HIV-HEART study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:267-274.
- Ren X, Trilesskaya M, Kwan DM, Nguyen K, Shaw RE, Hui PY. Comparison of outcomes using bare metal versus drug-eluting stents in coronary artery disease patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 2009, 104:216-222.
- Reuter H, Burgess LJ, Doubell AF. Epidemiology of pericardial effusions at a large academic hospital in South Africa. *Epidemiol Infect* 2005;133:393-9.
- Rogers JS, Zakaria S, Thom KA, Flammer KM, Kanno M, Mehra MR. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2008, 83:1275-1279.
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:485-491.
- Sani MU. Myocardial disease in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a review. *Wien Klin Wochenschr* 2008, 120:77-87.
- Silva-Cardoso J, Moura B, Martins L, et al. Pericardial involvement in human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1999; 115: 418-22.



- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S43-S54.
- Sims DB, Uriel N, Gonzalez-Costello J, et al. HIV infection and left ventricular assist devices: a case series. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:1060-64.
- Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of hiv-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170:1212-1217.
- Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:108-113.
- Sliwa K, Carrington MJ, Becker A, Thienemann F, Ntsekhe M, Stewart S. Contribution of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic to de novo presentations of heart disease in the Heart of Soweto Study cohort. *Eur Heart J* 2011.
- 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, Reaich D. Asymptomatic HIV patient with cardiomyopathy and nephropathy: case report and literature review. *J Infect* 2001; 42: 288-90.
- Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J AIDS* 2009, 51:268-273.
- Wever-Pinzon O, Bangalore S, Romero J, Silva EJ, Chaudhry FA. Inotropic contractile reserve can risk-stratify patients with HIV cardiomyopathy: a dobutamine stress echocardiography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:1231-1238.
- Wiese L, Mejer N, Schonheyder HC et al. A nationwide study of comorbidity and risk of reinfection after *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect* 2013, pii: S0163-4453(13)00107-2. [Epub ahead of print]
- Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of antiHIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201:318-330.
- 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.
- Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1178-1185.

## 30. ВИЧ-инфекция и заболевания легких

BERNHARD SCHAAF, MARTIN HOWER

В стареющей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов все большее влияние на прогноз оказывают сопутствующие заболевания. Спектр легочных заболеваний включает в себя типичные осложнения ВИЧ-инфекции, такие как туберкулез, ПЦП, бактериальные пневмонии, лимфомы, легочная гипертензия, а также проблемы, касающиеся каждого человека, такие как острый бронхит и бронхиальная астма, ХОБЛ, рак легкого и легочный фиброз (Таблица 1). В эру АРТ ПЦП и ТВС стали встречаться реже, что привело к резкому снижению смертности от заболеваний легких (Grubb 2006, Morris 2011). Кроме того, на ранних стадиях ВИЧ-инфекция влияет на систему врожденного иммунного ответа (к примеру, посредством толл-подобных рецепторов), что может объяснять повышение риска пневмонии (Morris 2011). При прогрессирующем иммунодефиците дифференциальная диагностика должна включать в себя большой спектр нозологических форм. Часто могут помочь анамнез и клинические признаки. Данная глава содержит обзор жалоб со стороны дыхательных путей, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике. Информацию о ПЦП, микобактериозе, аспергиллезе, ЦМВ-инфекции и легочной гипертензии можно найти в отдельных главах этой книги.

Таблица 1: Легочные осложнения у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Инфекции	Новообразования	Другое
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Саркома Капоши	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония
<b>Бактерии</b>	Неходжкинская	Неспецифическая интерстициальная пневмония
<i>S. pneumoniae</i>	лимфома	Криптогенная организирующаяся пневмония
<i>S. aureus</i>	Лимфома Ходжкина	Легочная гипертензия
<i>H. influenzae</i>	Рак легкого	ХОБЛ
<i>B. catarrhalis</i>		Гиперреактивность бронхов
<i>P. aeruginosa</i>		<b>Осложнения</b>
<i>Rhodococcus equi</i>		Одышка + кашель в рамках реакции гиперчувствительности (АВС)
<i>Nocardia asteroides</i>		Одышка + тахипноэ при лактацидозе
<b>Микобактерии</b>		Пневмония на фоне приема Т-20
<i>M. tuberculosis</i>		Инфильтраты, увеличение лимфатических узлов и/или лихорадка в рамках воспалительного синдрома восстановления иммунитета
Атипичные микобактерии		
<b>Другие</b>		
Цитомегаловирус		
<i>Aspergillus spp.</i>		
<i>Cryptococc. neoformans</i>		
<i>Histoplasma capsulatum</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		

### Анамнез

**Важнейший вопрос: Каков иммунный статус пациента?** Количество клеток CD4 является отличным индикатором индивидуального риска оппортунистических инфекций (ОИ). Данный показатель важнее, чем минимальный уровень CD4, зарегистрированный к текущему моменту. При уровне CD4 более 200 клеток/мкл развитие ОИ крайне маловероятно – в данном случае следует ожидать скорее острого бронхита и бактериальной пневмонии. Исключением является туберкулез, при котором более чем в 50 % случаев уровень CD4 превышает 200 клеток/мкл (Wood 2000, Lange 2004).

ПЦП является типичным осложнением при уровне CD4 менее 200 клеток/мкл, тем не менее, бактериальные пневмонии встречаются чаще. Легочная форма саркомы Капоши и инфекции, вызванные *Toxoplasma gondii*, считаются редкими заболеваниями и чаще всего диагностируются при снижении уровня CD4 менее 100 клеток/мкл. При снижении до уровня менее 50 клеток/мкл возникают проявления ЦМВ-инфекции (часто в комбинации с ПЦП), инвазивного аспергиллеза легких (распространяется чаще всего гематогенным путем), атипичных микобактериозов и эндемичных грибковых инфекций (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*). У пациентов с прогрессирующим иммунодефицитом легочная инфекция может распространяться и приобретать системный характер (к примеру, аспергиллезный или кандидозный сепсис). В связи с этим при уровне CD4 менее 200 клеток/мкл показано быстрое выполнение инвазивных диагностических методов обследования.

**Какие заболевания имеются в анамнезе?** Если пациент уже один раз перенес ПЦП, существует высокий риск повторного развития данного заболевания. У пациентов, имеющих ВИЧ-инфекцию в сочетании с ХОБЛ, могут наблюдаться «типичные» обострения инфекционного процесса.

**Какую медикаментозную профилактику получает пациент?** На фоне регулярного приема ко-тримоксазола развитие ПЦП маловероятно. Это также снижает потенциальный риск бактериальных пневмоний (Beck 2001). У пациентов, получающих ингаляции пентамидина, напротив, следует думать об атипичном течении ПЦП, часто с локализацией в области верхушек легких.

**Пациент начал АРТ недавно?** Легочные симптомы и лихорадка могут развиваться в рамках ВСВИ (см. СПИД). РГЧ на абакавир также могут часто сопровождаться такими проявлениями, как одышка (13%), кашель (27 %) и фарингит (13 %), однако в настоящее время это маловероятно, если пациент проходил HLA-типирование (Keiser 2003). При РГЧ могут даже обнаруживаться легочные инфильтраты. Терапия препаратом Т-20, как минимум в сочетании с курением, повышает риск развития бактериальных пневмоний. С другой стороны, одышка и тахипноэ неясной этиологии и без легочных инфильтратов могут свидетельствовать о развитии лактацидоза на фоне приема НИОТ.

**Курит ли пациент?** ВИЧ-инфицированные пациенты курят чаще, чем ВИЧ-отрицательные (Crothers 2011). Курение способствует формированию местного иммунодефицита в легочной ткани, что характеризуется снижением уровня альвеолярных клеток CD4, снижением концентрации цитокинов (Wewers 1998) и снижением способности лейкоцитов к фагоцитозу (Elssner 2004). У ВИЧ-инфицированных курильщиков чаще встречаются не только бактериальные пневмонии и ПЦП, но и бронхиальная астма, ХОБЛ, рак легких (Hirschtick 1996, Crothers 2011); прогноз эффективности АРТ в данной категории пациентов также менее благоприятен (Feldman 2006). В связи с этим основной врачебной задачей во время бесед с ВИЧ-инфицированным пациентом является его мотивация к отказу от курения. В настоящее время проводятся многообещающие исследования по участию пациентов в работе мотивационных групп, применению препаратов-заменителей никотина, бупроприона (внимание: лекарственные взаимодействия, к примеру, с ритонавиром!) и варениклина (внимание: психические заболевания/суицидальный риск).

**Откуда прибыл пациент?** Гистоплазмоз и кокцидиомикоз широко распространены в некоторых регионах США, в то время как ПЦП в этих регионах будет редкостью. В Юго-Восточной Азии крайне часто встречается криптококкоз, у мигрантов из Африки и пациентов, прибывших из стран бывшего Восточного блока, важную роль играет туберкулез.

**Каков путь заражения ВИЧ?** У потребителей инъекционных наркотиков бактериальные пневмонии и туберкулез диагностируются чаще (Hirschtick 1995). Легочная форма саркомы Капоши наблюдается практически только у MSM.

**Каковы жалобы пациента?** В типичных случаях пациент предъявляет жалобы на одышку и сухой, непродуктивный кашель. Яркая окраска мокроты говорит о бактериальном генезе или коинфекции. Бактериальная пневмония в типичных случаях начинается остро, в то время как у пациентов с ПЦП первые симптомы возникают в среднем за 28 дней до обращения к врачу (Kovacs 1984).

**Как выглядит рентгенограмма?** См. следующую таблицу.

Таблица 2: Как выглядит рентгенограмма?

Рентгенограмма ОГК	Типичные дифференциальные диагнозы
Без изменений	ПЦП, БА, СК с поражением крупных дыхательных путей
Единичные инфильтраты	Бактериальная пневмония, микобактериоз, лимфома, грибковые инфекции, РЛ
Множественные инфильтраты	Бактериальная пневмония, микобактериоз, ПЦП, СК
Диффузные инфильтраты	ПЦП (особенно в центральных легочных полях), ЦМВ, СК, ЛИП, сердечная недостаточность, грибковые инфекции
Милиарные очаги	Микобактериоз, грибковые инфекции
Пневмоторакс	ПЦП
Каверны	Микобактериоз (CD4 > 200), бактериальный абсцесс (стафилококковой, псевдомонадной этиологии), РЛ
Кисты	ПЦП, грибковые инфекции
Плевральный выпот	Бактериальная пневмония, микобактериоз, СК, лимфома, сердечная недостаточность
Двухсторонняя лимфаденопатия средостения	Микобактериоз, СК, саркоидоз

СК = саркома Капоши, ПЦП = пневмоцистная пневмония, ЛИП = лимфоидная интерстициальная пневмония, РЛ = рак легкого, БА = бронхиальная астма

## Легочные осложнения и сопутствующие заболевания

У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще встречаются такие заболевания, как ХОБЛ, рак легких, легочная гипертензия, фиброз легких и легочные инфекции (Crothers 2011). В эру АРТ инфекционные заболевания легких стали наблюдаться реже, все большее значение приобретают неинфекционные осложнения (Crothers 2011, Morris 2011).

### Бактериальные пневмонии

Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов диагностируются чаще (Crothers 2011), впоследствии они приводят к рубцеванию легочной ткани и стойким нарушениям функции внешнего дыхания (Alison 2000), что ухудшает долгосрочный прогноз (Osmond 1999). Частота повышается с усилением иммуносупрессии и увеличением возраста пациента. Если пациент перенес более одной бактериальной пневмонии за год – это считается СПИД-индикаторным состоянием. На фоне АРТ частота пневмоний в значительной мере снижается (Jeffrey 2000, Grau 2005, Madeddu 2009, Crothers 2011). Также у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще встречается симптомное течение пневмонии при нормальном количестве лейкоцитов в крови (Feldman 1999). При уровне CD4 менее 200 клеток/мкл пневмококковая инфекция может приводить к развитию мультифокальной или интерстициальной пневмонии (Rizzi 2008). Для стратификации риска важно учитывать не только стандартный индекс CRB-65 (нарушение сознания, частота дыхательных движений, артериальное давление, возраст > 65 лет, Lim 2003), но и уровень CD4. Считается, что даже при легкой форме заболевания для пациентов с уровнем CD4 менее 100 клеток/мкл, характерно повышение летальности более чем в 6 раз, в связи с чем эти пациенты должны быть госпитализированы (Cordero 2000). Информацию о возбудителях инфекции и лечении см. в части *СПИД*.

СТИКО рекомендует вакцинацию от пневмококковой инфекции полисахаридной вакциной. Тем не менее, ее польза у пациентов с уровнем CD4 менее 200 клеток/мкл не подтверждена. В одном из исследований по применению 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины ее эффективность составила 74 %, а в подгруппе пациентов с уровнем CD4 <200 клеток/мкл – 86 % (French 2010). Ввиду частого присоединения вторичной бактериальной инфекции к вирусной рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа (рекомендации СТИКО).

## **Какие методы диагностики целесообразно использовать для уточнения природы легочных инфильтратов?**

Диагностический алгоритм зависит от стадии ВИЧ-инфекции и предполагаемого спектра возбудителей инфекции. При уровне CD4 более 200 клеток/мкл можно использовать эмпирически разработанные схемы антибиотикотерапии. Поскольку частота бактериемии у ВИЧ-инфицированных пациентов на 25-60 % выше, чем у иммунокомпетентных (Miller 1994), еще до начала лечения в условиях стационара рекомендуется выполнить два посева крови на гемокультуру, а также микроскопическое и культуральное исследование мокроты (возможно наличие микобактерий).

При уровне CD4 менее 200 клеток/мкл рекомендуется первичная бронхоскопическая диагностика (в том случае, если это не приведет к задержке в лечении) (Dalhoff 2002). Эффективность данной техники у ВИЧ-инфицированных пациентов с легочными инфильтратами составляет 55-70 %, а при включении в процедуру трансbronхиальной биопсии она повышается до 89-90 % (Cadranel 1995). Чувствительность анализа БАЛ при бактериальной пневмонии без предшествующего лечения составляет 60-70 %, при ПЦП – 85-100 % (Vaughman 1994). При подозрении на ПЦП трансbronхиальная биопсия рекомендуется только в том случае, если методы первичной диагностики показали отрицательный результат, либо в случае возникновения данной инфекции на фоне медикаментозной профилактики (Dalhoff 2002).

Анализ на содержание антигена легионеллы в моче должен проводиться при клиническом подозрении или при тяжелой пневмонии. Положительные результаты анализов на содержание криптококкового и гистоплазмозного антигенов в сыворотке крови имеют высокое прогностическое значение (Saag 2000), поскольку данные заболевания в Германии встречаются редко. В диагностике часто помогает КТ ОГК (КТ-ВР, высокого разрешения). К примеру, ПЦП можно иногда видеть на КТ-ВР, но не видеть на стандартной рентгенограмме. Нередко требуется открытая трансторакальная биопсия легкого под контролем КТ.

## **Бронхиальная астма**

Наряду с ХОБЛ, наиболее частым (неинфекционным) сопутствующим заболеванием легких у ВИЧ-инфицированных пациентов является бронхиальная астма. В связи с этим у ВИЧ-инфицированных пациентов с кашлем и одышкой неясной этиологии в сочетании с рецидивирующим бронхитом следует также думать о гиперреактивности бронхов и бронхиальной астме. Вопрос о том, защищает ли ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия от избыточных иммунных реакций (таких, как аллергия или астма) или, наоборот, повышает их частоту, является спорным (Wallace 1997). Результаты ретроспективного исследования, проведенного в США, свидетельствуют о том, что частота подобных реакций не повышается, а при достижении низкой вирусной нагрузки на фоне АРТ – даже снижается (Crothers 2011). И напротив: у ВИЧ-положительных детей наблюдается повышение частоты бронхиальной астмы (Siberry 2012). В другом педиатрическом исследовании наблюдалось повышение частоты астмы в рамках ВСВИ на фоне АРТ (Foster 2008, Review: Kynuk 2012).

## **ХОБЛ и эмфизема легких**

ХОБЛ, наряду с пневмонией, является наиболее частым легочным осложнением у ВИЧ-инфицированных пациентов (Crothers 2011). Кроме того, у ВИЧ-положительных курильщиков чаще развивается эмфизема легких (Crothers 2006), причем ВИЧ-инфицированные пациенты с ХОБЛ имеют более низкое качество жизни (Drummond 2010). В исследовании, проведенном на ПИН, было установлено, что высокая вирусная нагрузка (но не статус по CD4) имеет прямую связь с развитием ХОБЛ (Drummond 2011). В связи с этим у ВИЧ-инфицированных пациентов всегда следует напрямую спрашивать о наличии симптомов ХОБЛ, а в сомнительных случаях проводить оценку функции внешнего дыхания. Имеется также потенциальная патогенетическая связь с курением, которое приводит к образованию легочных инфильтратов из цитотоксических Т-клеток и ВИЧ-инфицированных альвеолярных макрофагов с повышенной протеазной активностью (Diaz 2000, Yearsley 2005, Caner 2009). Потенциально возможно развитие ХОБЛ в рамках ВСВИ. Вопрос о том, являются ли АРТ и обструкция независимыми факторами риска, является противоречивым и продолжает обсуждаться (George 2009, Madeddu 2013). Курение в настоящее время является предиктором развития патологических симптомов со стороны дыхательных путей и ХОБЛ (Madeddu 2013). Курение героина или крэка повышает риск развития эмфиземы вследствие разрушения поверхностных структур эпителия и слизистой оболочки. Кроме того, употребление крэка может привести к необычным проявлениям, таким как пневмоторакс или альвеолярные инфильтраты.

## **Легочный фиброз и лимфоидная интерстициальная пневмония**

Такое редкое со статистической точки зрения заболевание, как легочный фиброз, у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается чаще (Crothers 2011). Описаны различные проявления данного заболевания (в том числе криптогенная организирующаяся пневмония (КОП), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), обычная интерстициальная пневмония (ОИП)), в отдельных случаях может наблюдаться альвеолярный протеиноз (Crisan 2009). Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) – это крайне редкая у взрослых форма пневмонии, характеризующаяся хроническим или подострым течением, рентгенологически сходная с ПЦП. В типичных случаях данное заболевание сопровождается неопластическими и инфекционными (ВИЧ или ВЭБ) процессами, реже встречается идиопатическая форма. Характерен CD8-доминирующий лимфоцитарный альвеолит без выделения возбудителя, при этом уровень CD4 выше 200 клеток/мкл, уровень ЛДГ – в пределах нормы (ДД с ПЦП). Для верификации диагноза часто требуется открытая биопсия легких. ЛИП считается стероид-чувствительным заболеванием. Роль АРТ остается неясной, ЛИП также может наблюдаться в рамках ВСВИ на фоне АРТ. Связь ВИЧ-инфекции с другими видами интерстициальных пневмоний, особенно КОП (по гистологической классификации – облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией (ВООР)) и НСИП, описана отдельно (Khater 2004).

## **Рак легкого (РЛ)**

Результаты нескольких современных исследований, а также данные метаанализа свидетельствуют о повышении частоты РЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов в 2-8 раз (Polesel 2010, Crothers 2011). Согласно американским данным, ВИЧ-инфекция является независимым фактором риска данного заболевания (Sigel 2012). В настоящее время заболеваемость и смертность от РЛ среди ВИЧ-инфицированных лиц выше, чем аналогичные показатели для многих СПИД-индикаторных злокачественных новообразований (Engels 2008). См. также главу *Не-СПИД-индикаторные злокачественные новообразования*.

## Редкие оппортунистические инфекции

У детей ЦМВ-пневмония встречается чаще, чем ПЦП (Zampoli 2011), у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов она, напротив, встречается редко. Тем не менее, на аутопсии очаги ЦМВ-инфекции в легких обнаруживаются часто, что свидетельствует о потенциальной недооценке роли этого возбудителя на поздних стадиях заболевания (Waxman 1997, Afessa 1998, Tang 2005). О ЦМВ-пневмонии следует помнить и включать его в дифференциальную диагностику, особенно в случае развития тяжелой дыхательной недостаточности в рамках ПЦП, в случае сомнений нужно начинать специфическое лечение, поскольку данная коинфекция характеризуется повышенной смертностью (Boonsamngsuk 2009). Клиническое значение обнаружения ЦМВ в БАЛ часто является спорным, поскольку распространенность серопозитивности превышает 90 %, и частота колонизации дыхательных путей данным возбудителем также высока. Подтвердить наличие данной инфекции может трансбронхиальная биопсия. При подозрении на ЦМВ-пневмонию целесообразно выполнение анализа крови методом ПЦР на ЦМВ (или выявление антигена), риск развития данной инфекции повышается с повышением уровня вiremии ВИЧ (см. часть СПИД). Информацию об инвазивном легочном аспергиллезе, который развивается лишь на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и при наличии дополнительных факторов риска (таких как нейтропения или стероидная терапия) (Mylonakis 1998), см. также в части СПИД.

### Литература

- Afessa B, Green W, Chiao J, et al. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. *Chest* 1998;113:1225-1229.
- Baughman R, Dohn M, Frame P. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med* 1994;97:515-522.
- Beck JM, Rosen MJ, Peavy H. Pulmonary Complications of HIV. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2120-2126. Boonsamngsuk V, Sirilak S, Kiatboonsri S. Acute respiratory failure due to *Pneumocystis pneumonia*: outcome and prognostic factors. *Int J Infect Dis.* 2009, 13:59-66.
- Cadranel J, Gillet-Juvin K, Antoine M, et al. Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:1103-1106.
- Conley LJ, Bush TJ, Buchbinder SP, et al. The association between cigarette smoking and selected HIV-related medical conditions. *AIDS* 1996; 10:1121-1126.
- Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000,162:2063-8.
- Cri an A, Tudorache V, Nicoar E, et al. AIDS patient with pneumocystosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologia* 2009, 58:121-4.
- Crothers K, Butt AA, Gibert CL, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest* 2006;130:1326-33.
- Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV Infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183, 388-395.
- Dalhoff K, Ewig S, Hoffken G, et al; German Pneumology Society. Recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of pneumonia in the immunocompromised host. *Pneumologie* 2002, 56:807-831.
- Diaz P, King M, Pacht E, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000;132:369-372.
- Drummond MB, Kirk GD, McCormack MC, et al. HIV and COPD: impact of risk behaviors and diseases on quality of life. *Qual Life Res* 2010, 19:1295-302.
- Drummond MB, Gregory KD, Astemborski J et al. Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort. *Torax* 2012;67:309-314. Doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200702
- Elssner A, Carter J, Yungler T, et al. HIV-1 infection does not impair human alveolar macrophage phagocytic function unless combined with cigarette smoking. *Chest.* 2004;125:1071-1076.
- 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.
- Feldman C, Glatthaar M, Morar R, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia in HIV-seropositive and HIV- seronegative adults. *Chest* 1999;116:107-14.
- Feldman JG, Minkoff H, Schneider MF, et al. Association of cigarette smoking with HIV prognosis among women in the HAART era: a report from the women's interagency HIV study. *Am J Public Health* 2006; 96: 1060-65. Foster SB, McIntosh K, Thompson B, et al. Increased incidence of asthma in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy in the National Institutes of Health Women and Infants Transmission Study. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:159-65.
- French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *NEJM* 4;362:812-22.
- George MP, Kannass M, Huang L, et al. A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS ONE* 2009;4:e6328.
- 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.

## 734 Основные проблемы ВИЧ-медицины

- Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, et al. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 2006, 12:1095-1107.
- Hakimian R, Fang H, Thomas L, et al. Lung cancer in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Thorac Oncol* 2007, 2:268-72.
- Hirschtick R, Glassroth J, Jordan M, et al. Bacterial pneumonia in patients with HIV infection. *NEJM* 1995, 333: 845-51.
- Kaner RJ, Santiago F, Crystal RG. Up-regulation of alveolar macrophage matrix metalloproteinases in HIV1(+) smokers with early emphysema. *J Leukoc Biol* 2009, 86:913-22.
- Keiser P, Nassar N, Skiest D, et al. Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. *Int J STD AIDS* 2003;14:478-481.
- Khater FJ, Moorman JP, Myers JW, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a manifestation of AIDS: case report and literature review. *J Infect* 2004, 49:159-64.
- Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison between patients with the AIDS and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984;100:663-671.
- Kynnyk JA, Parsons JP, Para MF et al. HIV and asthma, is there an association? *Respir Med*. 2012 Apr;106(4):493-9. doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.017. Epub 2012 Jan 27. Review
- Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie* 2004;58:416-427.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003, 58:377-82.
- Madeddu G, Porqueddu EM, Cambosu F, et al. Bacterial community acquired pneumonia in HIV-infected inpatients in the highly active antiretroviral therapy era. *Infection* 2008, 36:231-6.
- Madeddu G, Fois AG, Calia GM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV- infected patients in the HAART era? *Infection* (2013) 41:347-353 DOI 10.1007/s15010-012-0330-x Miller R, Foley N, Kessel D, et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax* 1994, 49:367-368.
- Morris A, Huang L, Bacchetti P, et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in HIV- infected persons. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 612-616.
- Morris A, Crothers K, Becket J al An Official ATS Workshop Report: Emerging Issues and Current Controversies in HIV-Associated Pulmonary Diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 17-26
- Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest* 1998. 114:251-262.
- Osmond D, Chin D, Glassroth J, et al. Impact of bacterial pneumonia and *Pneumocystis carinii* pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. *Clin Infect Dis* 1999; 29:536-543.
- Poirier C, Inhaber N, Lalonde R, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness among HIV-infected men. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 542-545.
- Polesel J, Franceschi S, Suligoi B, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int J Cancer* 2010, 127:143745.
- Rizzi EB, Schininà V, Rovighi L, et al. HIV-related pneumococcal lung disease: does highly active antiretroviral therapy or bacteremia modify radiologic appearance? *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22:105-111.
- Saag M, Graybill R, Larsen R, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000, 30:710-718.
- 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.
- Siberry GK, Leister E, Jacobson DL, et al. Increased risk of asthma and atopic dermatitis in perinatally HIV-infected children and adolescents. *Clin Immunol* 2012, 142:201-8.
- Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, et al. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS*. 2012 May 15;26(8):1017-25. Doi: 10.1097/QAD.0b013e328352d1ad.
- Sullivan J, Moore R, Keruly J, et al. Effect of antiretroviral therapy on the Incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 64-67.
- Tang HJ, Liu YC, Yen MY, et al. Opportunistic infections in adults with acquired immunodeficiency syndrome: a comparison of clinical and autopsy findings. *J Microbiol Immunol Infect* 2006, 39:310-5.
- van der Kuyl AC, Polstra AM, van den Burg R, et al. Cytomegalovirus and human herpesvirus 8 DNA detection in peripheral blood monocyctic cells of AIDS patients: correlations with the presence of Kaposi's sarcoma and CMV disease. *J Med Virol* 2005, 76:541-6.
- Wallace JM, Stone GS, Browdy BL, et al. Nonspecific airway hyperresponsiveness in HIV disease. *Chest* 1997, 111:121-127.
- Waxman A, Goldie S, Brett-Smith H, et al. Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. *Chest*. 1997;111:128-134.
- Wewers M, Diaz P, Wewers M, et al. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:1543-49.
- Wood R, Maartens G, Lombard C. 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.
- Yearsley MM, Diaz PT, Knoell D, Nuovo GJ. Correlation of HIV-1 detection and histology in AIDS-associated emphysema. *Diagn Mol Pathol* 2005;14:48-52.
- Zampoli M, Morrow B, Hsiao NY, et al. Prevalence and outcome of cytomegalovirus-associated pneumonia in relation to human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30:413-7.



## **31. ВИЧ-инфекция, ревматические заболевания и осложнения со стороны костной ткани**

NILS VENHOFF, ULRICH A. WALKER

ВИЧ-инфицированные пациенты имеют повышенный риск развития скелетно-мышечных заболеваний, который, тем не менее, в значительной мере варьирует (Buskila 1990, Munoz 1991). В «эру ВААРТ» количество жалоб, сопряженных с ревматическими заболеваниями, значительно уменьшилось, однако они продолжают наблюдаться и даже иногда подвергаются качественным изменениям (Calabrese 2005). Клинический спектр включает в себя симптомы со стороны суставов, мышц и костной ткани, а также метаболические осложнения и системные воспалительные заболевания.

### **Артралгии**

Артралгии – это симптом, часто встречаемый у ВИЧ-инфицированных пациентов и требующий обширной дифференциальной диагностики, он также может наблюдаться в рамках острой ВИЧ-инфекции (Necht 2002). Распространенность артралгий в проспективных исследованиях составляет 5 %, в ретроспективном анализе – 45 % (Buskila 1990, Munoz 1991). Чаще всего поражаются коленные, плечевые, локтевые суставы.

В последующих разделах описаны наиболее частые причины артритов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

### **Артрит**

#### **Реактивный артрит и синдром Рейтера**

Реактивный артрит в типичных случаях развивается после перенесенной инфекции и представляет собой аутоиммунную реакцию с суставными и внесуставными проявлениями. В пораженных суставах возбудитель может не обнаруживаться, однако обнаруживаются его антигены или ДНК. Разновидностью реактивного артрита является синдром Рейтера, который дополнительно характеризуется типичными внесуставными проявлениями: уретрит/цервицит, нарушение функции кишечника, воспаление глаз, кожи и слизистых оболочек (цирцинарный баланит, бленноррагическая кератодерма). Распространенность реактивного артрита достигает 10 % как в педиатрических, так и во взрослых когортах ВИЧ-инфицированных пациентов. Большинство пациентов страдают от асимметричных олигоартритов с преимущественным поражением суставов нижних конечностей. Крайне часто наблюдаются жалобы со стороны сухожилий (прежде всего, ахиллова сухожилия), реже – сакроилеит. Вовлечение в патологический процесс осевого скелета при ВИЧ-ассоциированном спондилоартрите наблюдается в целом реже. Аллель HLA B27 при ВИЧ-ассоциированном реактивном артрите обнаруживается так же часто, как и у ВИЧ-отрицательных пациентов. Взаимосвязь спондилоартропатии с наличием HLA B27 наблюдается у лиц белой расы, но отсутствует у лиц негроидной расы. На фоне АРТ картина заболевания в значительной мере улучшается (McGonagle 2001); также успешно применяются сульфасалазин и препараты анти-ФНО- $\alpha$  (Gaylis 2003).

#### **ВИЧ-ассоциированный артрит**

ВИЧ-ассоциированный артрит следует отличать от реактивного артрита. Это артрит без симптоматики синдрома Рейтера (см. выше) или наличия HLA-B27, он может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции и проявляется преимущественно олигоартритом с поражением суставов нижних конечностей (Mody 2003). В типичных случаях синовиальная жидкость стерильна, в ней выявляется лишь небольшое повышение уровня лейкоцитов.

Рентгенологические изменения, как правило, отсутствуют. ВИЧ-ассоциированный артрит в большинстве случаев имеет склонность к самоограничению, продолжительность заболевания составляет менее 6 недель.

Таблица 1: Дифференциальная диагностика реактивного артрита и ВИЧ-ассоциированного артрита

Критерий	Реактивный артрит	ВИЧ-ассоциированный артрит
Поражение суставов	Асимметричный олигоартрит	Вариабельное
Энтезопатия	Да	Нет
Поражение кожи и слизистых оболочек	Да	Нет
Количество лейкоцитов в синовиальной жидкости/мкл	2000-10000	500-2000
HLA B27	Положительный результат	Отрицательный результат
Течение заболевания	Хроническое или рецидивирующее	Самоограничивающееся

### Псориаз и псориатический артрит

Частота данного заболевания среди ВИЧ-инфицированных пациентов составляет около 2 % (Mody 2003). Нередко тяжесть псориаза коррелирует с иммунным статусом. На фоне АРТ течение ВИЧ-ассоциированного псориаза улучшается; и наоборот: прогрессирующая ВИЧ-инфекция может приводить к генерализации процесса, при которой он крайне тяжело поддается лечению. У некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов успешно применяются препараты анти-ФНО- $\alpha$  (Linardaki 2007).

### Септический артрит

Несмотря на то, что иммунодефицит является фактором риска септических осложнений со стороны скелетно-мышечной системы, инфекционные поражения скелетно-мышечной системы встречаются относительно редко. В двух крупных когортах, насчитывающих 3000 и 4000 пациентов, было зарегистрировано только 14 и 30 случаев инфекционных поражений скелетно-мышечной системы соответственно (Ventura 1997, Vassilopoulos 1997). По-видимому, их возникновение связано с потреблением инъекционных наркотиков, а не с уровнем CD4 (Ventura 1997).

Септический артрит в типичных случаях поражает крупные суставы нижних конечностей и чаще всего встречается у молодых мужчин (Ventura 1997). Типичные гнойные инфекции преобладают при уровне CD4 более 250 клеток/мкл, в то время как оппортунистические инфекции – при уровне менее 100 клеток/мкл (Ventura 1997). Также описаны случаи развития теносиновиитов и бурситов. Среди атипичных микобактерий наиболее часто вызывают поражения скелетно-мышечной системы такие возбудители, как *M. avium intracellulare*, *M. haemophilum* и *M. kansasii*. Артрит, вызванный *M. tuberculosis*, у ВИЧ-инфицированных пациентов, по-видимому, наблюдается не чаще, чем у ВИЧ-отрицательных, однако в рамках ВСВИ на фоне АРТ он относительно часто характеризуется симптомным течением (Jellis 2002).

### Жалобы со стороны суставов, обусловленные АРТ

Артралгии, моноартриты, олигоартриты и адгезивный капсулит специфическим образом ассоциированы с приемом индинавира (Brooks 2000c). Тем не менее, в отличие от урогенитального тракта, в синовиальной жидкости кристаллы индинавира не обнаруживаются (Brooks 2000). Проспективные данные позволяют предположить, что боли в суставах также могут быть вызваны приемом других ИП, таких как ритонавир и саквинавир (Florence 2002).

## Подагра

Частота случаев гиперурикемии среди ВИЧ-инфицированных пациентов достигает 42 %. Ежегодная частота подагры составляет 0,5 %, что выше, чем в неинфицированной популяции (Creighton 2005). Повышенная распространенность гиперурикемии может быть, с одной стороны, следствием усиленного клеточного обмена при неконтролируемой вирусной репликации, с другой стороны, на сывороточную концентрацию уратов также влияет прием антиретровирусных препаратов, таких как DDI. По данным нескольких многовариантных когортных анализов, повышенная плазменная концентрация мочевой кислоты ассоциирована не только с наличием известных факторов риска, но и с приемом D4Т и DDI (Walker 2006). Причиной может быть митохондриальная токсичность: ингибирование дыхательной цепи митохондрий приводит к усилению синтеза лактата, что способствует повторной резорбции мочевой кислоты в почечных канальцах. Кроме того, обусловленное митохондриальной дисфункцией истощение запасов АТФ способствует эндогенной продукции уратов в цикле пуриновых нуклеотидов. Недавно было опубликовано описание случая подагрического артрита, который впервые развился в рамках ВСВИ через 4 недели после начала АРТ (Sebeny 2010).

## Миопатия

Жалобы со стороны мышечной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов могут носить различный характер (см. также главу *Нейромышечные заболевания*). Наиболее тяжелым осложнением является острый рабдомиолиз, спектр проявлений включает в себя полимиозит, дерматомиозит, склерозирующий миозит, палочковидную миопатию, синдром истощения, бактериальные инфекции, они рассматриваются как побочные эффекты в рамках пиомиозита и AZT-ассоциированной миопатии.

*Рабдомиолиз* может развиваться на этапе первичной ВИЧ-инфекции (Chariot 1994), а также как следствие вторичных инфекций или осложнений АРТ. Рабдомиолиз наблюдается в рамках РГЧ к абакавиру (Fontaine 2005) и ралтегравиру (Zembower 2008, Dori 2010). Кроме того, индукция развития рабдомиолиза может происходить на фоне взаимодействия ИП с некоторыми статинами.

Частота выявления *макрокреатинкиназы* на фоне приема тенофовира достигает 50 %. Это вероятно обусловлено диспропорциональным повышением активности изофермента КФК-МВ в сравнении с общей активностью креатинкиназы.

В прежние времена наиболее частым осложнением со стороны мышечной ткани была *AZT-миопатия*. Этот вид митохондриальной миопатии, вероятно, является специфичным для AZT и часто проявляется только через несколько месяцев после начала лечения в виде мышечной слабости при динамической и статической нагрузке. Сывороточный уровень креатинкиназы чаще всего нормальный. Гистологическая картина характеризуется наличием поврежденных мышечных волокон, так называемых «рваных мышечных волокон», которые окрашиваются по Гомори. Гистохимическая картина характеризуется наличием цитохром-с-оксидаза-отрицательными волокнами. Методом электронной микроскопии обнаруживаются патологические структуры митохондрий. У крыс, длительно получавших данный препарат, могла наблюдаться замена скелетно-мышечных волокон I типа, осуществляющих преимущественно медленное аэробное окисление глюкозы, на мышечные волокна II типа, осуществляющие быстрый анаэробный гликолиз (Venhoff 2012). В ходе анализа генной экспрессии, наряду с изменением профиля изоформ мышечных волокон, можно выявить повышение уровня ферментов гликолиза и гликогенолиза при снижении транскрипции генов, отвечающих за синтез ферментов окислительного фосфорилирования. Проявления AZT-миопатии проходят после отмены препарата на несколько месяцев, на мышинной модели положительный эффект был получен при заместительной терапии уридином (Lebrecht 2008). *ВИЧ-ассоциированный полимиозит* может развиваться на любой стадии инфекции, частота данного явления среди 4998 пациентов составила 0,2 % (Johnson 2003). Сывороточный

уровень креатинкиназы часто повышен, тем не менее, степень повышения не коррелирует с тяжестью заболевания. В типичных случаях наблюдается появление Т-лимфоцитов CD8+. В лимфоцитах эндомизия выявляются вирусные антигены и нуклеиновые кислоты. ВИЧ-ассоциированный полимиозит ни клинически, ни гистологически нельзя отличить от идиопатического полимиозита, однако первый характеризуется более благоприятным течением, хорошо отвечает на иммуносупрессанты и даже может спонтанно разрешаться (Johnson 2003).

*Дерматомиозит* и *склерозирующий миозит* у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдаются редко. При склерозирующем миозите ВИЧ-специфические Т-клетки CD8+ реагируют на неуточненные антигены, расположенные на поверхности мышечных волокон (Dalakas 2007).

*Палочковидная миопатия (немалиновая миопатия)* также встречается редко (Dalakas 1987). У пациентов развивается прогрессирующая безболезненная мышечная слабость с атрофией мышц, что сопровождается повышением сывороточного уровня креатинкиназы. При биопсии мышц выявляются атрофические волокна I типа с многочисленными внутрицитоплазматическими включениями в виде «палочек». Несмотря на отсутствие признаков воспаления, данное мышечное заболевание может отвечать на преднизон, что четко свидетельствует о его иммунной природе.

В рамках *синдрома истощения (кахексии)* часто наблюдается выраженная мышечная атрофия (Samra 2005). При мышечной биопсии определяется диффузная атрофия мышечных волокон (или преимущественно волокон II типа) и разрушение филаментов, могут наблюдаться признаки легкой нейрогенной миопатии. Воспалительная инфильтрация нетипична.

*Пиомиозит* – это заболевание микробной природы, оно встречается преимущественно у мужчин с низким уровнем CD4 (Patel 1997). Наиболее частым возбудителем является *Staphylococcus aureus*, но также могут быть выделены и другие возбудители (Patel 1997).

## Системные заболевания

### Васкулит

Клинические признаки васкулитоподобного заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов соответствуют таковым у неинфицированных пациентов. Исключением является быстро прогрессирующий некротизирующий васкулит аорты и других крупных артерий с образованием аневризмы и опасностью разрыва, который описан у ВИЧ-инфицированных пациентов африканского происхождения (Chetty 2000). К васкулитам с поражением сосудов среднего и крупного калибра относится нодозный панартериит, в типичных случаях часто наблюдается HBV-коинфекция. Криоглобулинемический васкулит, который проявляется пурпурой на веках, множественными мононевритами, артралгиями и протеинурией, напротив, часто наблюдается при ВИЧ/HCV-коинфекции и отвечает на IFN-терапию в сочетании с рибавирином. У ВИЧ-инфицированных детей и взрослых также описана связь синдрома Кавасаки с ВСВИ. Болезнь Бехчета при ВИЧ-инфекции характеризуется осложненным течением, описаны случаи как ремиссии, так и реактивации заболевания после начала АРТ (Cicalini 2004). Васкулиты представляют собой важный дифференциальный диагноз для многих инфекционных заболеваний. Для верификации диагноза обязательно выполнение анализов на АНЦА, АНА и РФ, а также биопсии тканей. При тяжелых осложнениях васкулита с поражением легких, почек и ЦНС успешно применяются глюкокортикоиды и другие иммуносупрессанты, такие как иммуноглобулины для в/в введения и циклофосфамид.

## **Диффузный инфильтративный лимфоцитарный синдром (ДИЛС)**

ДИЛС можно спутать с синдромом Шегрена, поскольку оба этих заболевания характеризуются безболезненным увеличением слюнных и слезных желез, а также «сухим синдромом». При ДИЛС наблюдаются периферический CD8-лимфоцитоз и антиген-индуцированная инфильтрация CD8-Т-лимфоцитами различных органов. Частота ДИЛС у ВИЧ-инфицированных АРТ-наивных пациентов составляет 3-4 %. В типичных случаях эти проявления возникают лишь через несколько лет после ВИЧ-сероконверсии и отражают выраженный иммунный ответ на ВИЧ. В отличие от синдрома Шегрена, при ДИЛС чаще всего наблюдается значительное увеличение размеров слюнных желез, что может привести к сдавлению и необратимому параличу лицевого нерва. В то время как экстрагландулярные проявления при ДИЛС встречаются чаще, аутоантитела и ревмофактор обнаруживаются реже (Basu 2006). К экстрагландулярным осложнениям относятся лимфоцитарный интерстициальный пневмонит (ЛИП, 31 %), поражение скелетной мускулатуры (26 %) и печени (23 %) (Johnson 2003). Также описана локализованная форма с поражением периферической нервной системы (пояснично-крестцовое сплетение, периферические нервы) (Shahin 2010). Мышечные симптомы ДИЛС не отличаются от симптомов полимиозита. В большинстве случаев эффективна АРТ, которая, вероятно, влияет на этиологию заболевания, в связи с чем приводит к снижению его частоты (Basu 2006). Низкодозированные кортикостероиды показали свою эффективность в лечении таких проявлений, как увеличение размеров слюнных желез и «сухой синдром». При ЛИП может потребоваться преднизон в дозе, достигающей 1 мг/кг/сутки.

В рамках дифференциальной диагностики ДИЛС следует отличать от липоматоза околоушных желез, описанного на фоне приема ИП. При этом происходит увеличение слюнных желез за счет накопления жировой ткани, вероятно, вследствие предшествующего приема высоких доз ритонавира. При сомнениях с целью дифференциальной диагностики липоматоза околоушных слюнных желез и ДИЛС можно выполнить сцинтиграфию с галлием (в первом случае будет наблюдаться слабое накопление изотопа в ткани железы, во втором случае – сильное накопление). При двухстороннем увеличении околоушных слюнных желез дифференциальная диагностика должна также включать в себя доброкачественные лимфоэпителиальные кисты (ДЛЭК), которые часто наблюдаются у ВИЧ-инфицированных пациентов. У большинства пациентов отмечается положительный эффект АРТ, у других – может быть успешной склерозирующая терапия, в редких случаях требуется лучевая терапия или оперативное вмешательство (Dave 2007).

## **Саркоидоз**

При естественном течении ВИЧ-инфекции саркоидоз, вероятно, наблюдается редко, что обусловлено важной ролью, которую играют CD4-Т-лимфоциты в образовании гранулем. Данное заболевание скорее характерно для пациентов, имеющих высокий уровень CD4 на фоне АРТ (Lenner 2001, Foulon 2004). У большинства пациентов с симптомным течением саркоидоза уровень CD4 превышает 200 клеток/мкл. Описано несколько случаев развития саркоидоза в рамках ВСВИ. В типичных случаях легочного саркоидоза интервал между началом АРТ и возникновением симптомов длиннее (несколько месяцев), чем при гранулематозной инфекции.

## **Системная красная волчанка (СКВ)**

В типичных случаях на фоне нелеченой ВИЧ-инфекции наблюдается уменьшение выраженности клинических симптомов СКВ, что подчеркивает важную роль Т-клеток CD4+ в патогенезе данного коллагеноза (Chowdhry 2005). И напротив: АРТ и восстановление

иммунитета могут привести к манифестации и реактивации СКВ. Есть и обратная связь: в рамках лечения СКВ иммуносупрессантами может наблюдаться клиническая демаскировка ВИЧ-инфекции. Кроме того, СКВ и ВИЧ-инфекция имеют много общего в клинических проявлениях и лабораторных показателях: изъязвления полости рта, «сухой синдром», алопеция, артриты, лихорадка и нейропатия наблюдаются при обоих заболеваниях (Drake 2003). Тест на антитела к ВИЧ у пациентов с СКВ может быть ложноположительным, поэтому он должен быть подтвержден анализом на РНК ВИЧ. Об активности СКВ свидетельствует выявление сниженного уровня фракций комплемента С3 и С4 при одновременном повышении уровня продуктов распада комплемента, а также выявление антител к двуспиральной ДНК.

## Изменения лабораторных показателей

У ВИЧ-инфицированных пациентов после начала АРТ происходит поликлональная стимуляция В-лимфоцитов в сочетании с экспансией как наивных Т-клеток, так и Т-клеток, контактировавших с антигеном, что приводит к развитию аутоиммунного феномена (King 2004). Это отражается в положительных результатах анализа на ревмофактор, холодовые агглютинины или антинуклеарные антитела (АНА). Часто встречаются АНЦА. Уровень факторов комплемента чаще всего в пределах нормы.

ВИЧ, как и другие микроорганизмы, – это известный индуктор продукции антифосфолипидных аутоантител. В то время как при антифосфолипидном синдроме аутоантитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I (GPI) выявляются в 50 % всех случаев (Loizou 2003), результаты функциональных тестов на наличие волчаночного антикоагулянта чаще всего бывают отрицательными. Тем не менее, полная картина антифосфолипидного синдрома у ВИЧ-инфицированных пациентов развивается редко. Это могло бы быть связано с тем, что аутоантитела к кардиолипину часто выявляются лишь временно, а на фоне АРТ они опять исчезают.

Частота выявления криоглобулинов (тип II и III) достигает одной трети всех ВИЧ-инфицированных пациентов, при HCV-коинфекции это наблюдается значительно чаще (Scotto 2006). Тем не менее, в «эру ВААРТ» распространенность данного явления снизилась.

## Прием НПВС у ВИЧ-инфицированных пациентов

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) могут облегчать симптомы со стороны скелетно-мышечной системы. В случае необходимости начала базисной противоревматической терапии предпочтение отдается гидроксихлорохину (таблетки Квензил® в дозе 3-4 мг/кг) и сульфасалазину (таблетки Плеон® в дозе 500 мг с постепенным повышением дозы в течение 4 недель до достижения максимальной поддерживающей дозы 2 г/сутки), поскольку оба препарата не оказывают иммуносупрессивного эффекта и не способствуют вирусной репликации (Disla 1994). Гидроксихлорохин даже обладает определенной антиретровирусной активностью (Sperber 1997), которая, тем не менее, не изучалась в крупных исследованиях. Метотрексат (в дозе 10-20 мг 1р/нед. в комбинации с фолиевой кислотой в дозе 5-10 мг через 48 часов после приема метотрексата) также может успешно применяться у ВИЧ-инфицированных пациентов без существенных осложнений, несмотря на его иммуносупрессивные свойства (Maurer 1994). Описаны клинические случаи успешного применения блокаторов ФНО- $\alpha$  при ВИЧ-ассоциированной спондилоатропатии, это свидетельствует о потенциальном положительном влиянии препаратов данной группы на течение ВИЧ-инфекции (Calabrese 2004). У ВИЧ-инфицированных пациентов с ревматоидным артритом или псориатической артропатией применение блокаторов ФНО также может быть полезным, поскольку они не оказывают отрицательного влияния на уровень CD4 или вирусную нагрузку (Cepeda 2008). До назначения блокаторов ФНО- $\alpha$  следует исключить микобактериальные инфекции, поскольку на фоне лечения подобные

инфекции могут реактивироваться. При латентном туберкулезе рекомендуется 9-месячная профилактика изониазидом. Максимальный имеющийся опыт касается применения препарата моноклональных антител анти-CD20 ритуксимаба (Мабтера®) с целью истощения В-клеток в рамках лечения лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов (см. соответствующую главу). Блокатор рецепторов к ИЛ-6 тоцилизумаб (РоАктемра®) успешно применяется для лечения ВИЧ-ассоциированной болезни Кастлемана (Nagaо 2014).

## **ВИЧ-инфекция и патология костной ткани**

У ВИЧ-инфицированных пациентов распространенность осложнений со стороны костной ткани выше, чем в общей популяции. Наиболее часто встречаются такие патологические процессы, как остеопороз, остеомалация, остеонекроз и остеомиелит. Обзорная информация по ним представлена в Таблице 3. В следующем разделе после короткой вводной информации о костном метаболизме представлено описание различных заболеваний по отдельности.

### **Патофизиология костного метаболизма**

Костная ткань подвергается непрерывной перестройке. Взаимодействие остеокластов, остеобластов и остеоцитов регулирует формирование костной массы, архитектуру и качество костной ткани. Остеобласты осуществляют синтез остеоида, в норме их количество находится в функциональном равновесии с количеством и активностью остеокластов, разрушающих костную ткань.

Наряду с поддержанием биомеханических свойств кости, регуляция костного метаболизма также играет решающую роль в гомеостазе кальция. Большое значение для взаимодействия между остеобластами и остеокластами имеет система RANK/RANKL/OPG. RANKL и его рецептор RANK необходимы для дифференцировки остеокластов. Растворимый рецептор остеопротегерин (OPG) способен захватывать RANKL, блокируя стимуляцию остеокластов. Кроме того, костный метаболизм регулируется такими гормонами, как паратгормон, 1,25-дигидрокси-витамин D<sub>3</sub>, кальцитонин, эстрогены и андрогены. Также играют роль местные факторы, такие как ИЛ-1 и ИЛ-6, простагландины, ФНО- $\alpha$ , TGF, колониестимулирующие факторы (КСФ) и интерферон- $\gamma$  (Воусе 2007).

### **Влияние ВИЧ-инфекции на костный метаболизм**

По-видимому, ВИЧ-инфекция сама по себе влияет на метаболизм костной ткани. Некоторые компоненты вируса могут влиять на активность культивируемых остеобластов и остеокластов, таким образом, модифицируя метаболизм костной ткани. Кроме того, даже при отсутствии у ВИЧ-1 прямого цитопатического эффекта, его гликопротеины р55-gag и gp120 могут приводить к снижению интенсивности включения кальция в костную ткань и снижению активности щелочной фосфатазы, а также к индукции остеобластов (Cotter 2007+2008). ВИЧ-1, содержащийся в инфицированных макрофагах, индуцирует продукцию макрофагального КСФ (М-КСФ), который в комбинации с RANKL приводит к усилению остеокластогенеза. Повышение уровня многих цитокинов (IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, -3 и -4) при ВИЧ-инфекции также повышает продукцию М-КСФ. ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$  являются прямыми стимуляторами остеокластогенеза, а ФНО- $\alpha$  индуцирует апоптоз остеобластов (Gibellini 2008). Следует отметить, что ART не оказывает протективного ответа в этом отношении, а напротив неблагоприятно влияет на костный метаболизм (см. ниже).

### **Остеопороз при ВИЧ-инфекции**

Остеопороз характеризуется потерей костной массы, нарушением микроархитектоники костей и повышением их ломкости. Гистологически и рентгенологически наблюдается уменьшение количества костных трабекул и истончение кортикального слоя, что может

привести к переломам даже при незначительных травмах. Степень снижения костной плотности коррелирует с риском переломов. Диагностическим методом выбора является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA). Ослабление двух потоков рентгеновских лучей различной силы позволяет оценить минеральную массу кости в г/см<sup>2</sup>. Эти абсолютные значения указываются в процентах по сравнению с показателями для референтной популяции с учетом стандартного отклонения. Сравнительная оценка костной плотности, которая проводилась в течение 30 лет в референтной популяции пациентов одного пола, позволила вывести нормальные значения так называемого T-индекса («пиковая костная плотность»). Согласно данным ВОЗ, для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет нормальное значение T-индекса составляет до -1,0, в интервале от -1,0 до -2,49 можно говорить об остеопении, при показателях ниже -2,49 – об остеопорозе. У лиц в возрасте до 50 лет должен применяться Z-индекс (стандартное отклонение для соответствующей по полу, этнической принадлежности и возрасту популяции).

В нескольких когортных исследованиях у ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин было выявлено патологическое снижение минеральной плотности костной ткани (МПК). В одном из исследований, проведенных на 600 АРТ-наивных ВИЧ-инфицированных пациентах (средний возраст 36 лет), распространенность остеопении была значительно (приблизительно на 25 %) выше, чем у неинфицированных взрослых жителей США (Gallant 2004). Распространенность остеопороза у ВИЧ-инфицированных пациентов, согласно данным метаанализа, составляет 15 % (приблизительно в 3,7 раза выше, чем в неинфицированной популяции) (Brown 2006). Уровень С-терминального телопептида коллагена I типа (СТХ), сывороточного маркера активности остеокластов, повышен у 35 % АРТ-наивных пациентов. Это позволяет сделать вывод об усилении метаболизма костной ткани (Brown 2011). Данные *in vitro*, свидетельствующие о том, что наличие ВИЧ-инфекции само по себе сопряжено с потерей костной ткани, подтверждаются результатами исследований, в которых была выявлена взаимосвязь между остеопорозом и повышенной вирусной нагрузкой (Fausto 2006), а также продолжительностью заболевания (Bruera 2003, Mondy 2003, Dolan 2006). Развитию остеопороза у ВИЧ-инфицированных пациентов часто способствуют классические факторы риска (Таблица 2), такие как дефицит витамина D (Rodriguez 2009) и гипогонадизм (Teichmann 2009), а также ВИЧ-инфекция сама по себе (см. выше) и антиретровирусная терапия (см. ниже).

Поскольку точные механизмы потери костной ткани у ВИЧ-инфицированных пациентов еще не идентифицированы, считается достоверным многофакторный генез данного заболевания. К настоящему моменту проведено несколько исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что у ВИЧ-инфицированных пациентов имеется повышенный риск переломов позвонков, бедра и костей кисти (Triant 2008). В когорте из 492 ВИЧ-инфицированных пациентов патологические переломы были зарегистрированы как минимум у 50 человек (10 %) (Cazanave 2008). По данным наблюдения (в среднем в течение 8 лет) за 105 706 мужчинами (из них 40 216 с ВИЧ-инфекцией) в рамках когортного исследования на ветеранах было выявлено значительное повышение частоты переломов позвонков и бедренной кости у ВИЧ-инфицированных мужчин (поправка на имеющиеся факторы риска учитывалась только для мужчин старше 50 лет) (Womack 2010).

Ввиду наличия большого количества факторов влияния и сложных условий их оценки (наблюдение за крупными гетерогенными когортами должно продолжаться в течение нескольких лет) процесс получения информации об этиологии заболеваний костной ткани остается затруднительным. Тем не менее, имеющиеся данные указывают на необходимость изучения данного вопроса в будущем.



Таблица 2: Факторы риска развития остеопении/остеопороза

Питание / образ жизни	Дефицит витамина D*, сниженное потребление/всасывание кальция*, курение сигарет*, потребление >16 г алкоголя/сутки*, иммобилизация*, низкая мышечная нагрузка*, низкая масса тела/ИМТ*, сахарный диабет
Демографические факторы	Женский пол, пожилой возраст
Гормональные факторы	Почечная недостаточность, гиперпаратиреоз*, гипертиреоз, гипогонадизм*, олигоменорея*, постменопауза
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикостероиды, антиконвульсанты, опиаты
Хронический воспалительный процесс	Ревматоидный артрит, другие воспалительные заболевания
Другое	Остеопороз или переломы у близких родственников

\* повышенная распространенность у ВИЧ-инфицированных пациентов

### Влияние АРТ на костный метаболизм

В нескольких исследованиях было зарегистрировано снижение МПК на 2-6 % в течение первых двух лет после начала приема различных комбинаций антиретровирусных препаратов (Cassetti 2007, Brown 2009, Duvivier 2009). Степень деминерализации соответствует наблюдаемой у женщин в первые годы после менопаузы (Finkelstein 2008). В дальнейшем на фоне АРТ показатели МПК остаются относительно стабильными (Bolland 2011, Dolan 2006, Mondy 2003).

У ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ наблюдается ассоциированное со снижением МПК усиление остеокластогенеза и костного метаболизма в поясничном отделе позвоночника по сравнению с пациентами, не получающими АРТ (Konishi 2005, Seminari 2005). Повышенная вероятность развития остеопороза у пациентов, получающих АРТ, была подтверждена в ходе метаанализа: отношение шансов в сравнении с наивными пациентами составило 2,4 (Brown 2006). В исследовании SMART также наблюдалось значительное усиление потери МПК и повышение частоты переломов при непрерывной терапии, по сравнению с интермиттирующей (Grund 2009). Напротив, недавно опубликованные результаты контролируемого исследования по сравнению 2411 ВИЧ-инфицированных пациентов с переломами в анамнезе и 9144 ВИЧ-инфицированных пациентов без переломов в анамнезе свидетельствуют о том, что АРТ приводит к снижению МПК при одновременном снижении риска переломов (Mundy 2012). В следующем разделе представлено описание действия антиретровирусных препаратов различных классов на костный метаболизм.

### Ингибиторы протеазы

Действие ИП на костный метаболизм основано на том, что они являются мощными ингибиторами ферментов системы цитохрома P450, к которым относятся витамин D 1 $\alpha$ -гидроксилаза и 25-гидроксилаза. Так на фоне приема ритонавира, индинавира и нелфинавира может наблюдаться ингибирование *in vitro* обоих указанных ферментов с повышением интенсивности распада кальцитриола (Cozzolino 2003). ИП способны в различной мере влиять на регуляцию функции остеобластов посредством OPG/RANK-L (Gibellini 2010). Кроме того, ритонавир, по-видимому, стимулирует дифференцировку остеокластов из мононуклеарных клеток (Yin 2011).

В ходе метаанализа результатов 14 исследований было выявлено легкое повышение вероятности развития остеопороза при приеме ИП, по сравнению с применением схем терапии, не содержащих ИП (Brown 2006). Если анализ ограничивался исследованиями, в которых проводилась поправка на другие факторы, различия исчезали.

Тем не менее, в некоторых новых исследованиях были выявлены признаки ИП-индуцированного снижения минеральной плотности костной ткани (Rivas 2008, Duvivier 2009). Так в исследовании A5224s снижение МПК позвонков на фоне приема атазанавира/г было значительно более выраженным, чем на фоне приема эфавиренза, однако к МПК

бедренной кости это не относилось (McComsey 2011). В одном из дальнейших рандомизированных исследований, проведенном на 71 АРТ-наивном пациенте, снижение МПК поясничных позвонков и бедренной кости через 48 недель после начала терапии было значительным, но характеризовалось различной степенью выраженности. Установлено, что степень снижения МПК убывает в следующем ряду: ИП/НИОТ > ИП/ННИОТ > ННИОТ/НИОТ (Duvivier 2009). В данном исследовании наблюдалось преимущественно снижение МПК поясничных позвонков. Тем не менее, в группе ННИОТ/НИОТ, напротив, наиболее выраженное снижение МПК было характерно для бедренной кости. Эти результаты исследования дали повод для выдвижения различных гипотез:

1. Применение ИП-содержащих схем терапии, по-видимому, приводит к особо выраженному снижению МПК поясничных позвонков.
2. Кости преимущественно трабекулярного строения, такие как поясничные позвонки, имеют более интенсивный метаболизм, чем кости преимущественно кортикального строения, такие как шейка бедра, в связи с чем, вероятно, снижение МПК поясничных позвонков происходит быстрее и определяется более четко.
3. Потенциально возможно, что некоторые ИП влияют на метаболизм костей трабекулярного строения в большей степени, чем костей кортикального строения. НИОТ, напротив, оказывают отрицательное воздействие преимущественно на метаболизм костей кортикального строения, а не костей трабекулярного строения.

В другом исследовании, которое предусматривало повторное выполнение DEXA у 106 АРТ-наивных пациентов в течение 96 недель, было выявлено значительное снижение МПК, однако каких-либо различий между схемами терапии на основе ННИОТ (эфавиренз+AZT+ЗТС) и ИП (лопинавир/г+AZT+ЗТС) выявлено не было. Тем не менее, принцип изменения МПК отличался от наблюдаемого в вышеперечисленных исследованиях: селективность показателей МПК позвонков и шейки бедра отсутствовала (Brown 2009). В связи с этим при планировании клинических исследований и оценке их результатов следует учитывать соответствующую локализацию и метод DEXA.

Подтверждением того факта, что применение ИП сопровождается повышением риска переломов, могут также послужить результаты когортного исследования ветеранов (VACS), в котором приняли участие более 40000 ВИЧ-инфицированных ветеранов (Womack 2013). Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Лос-Анджелесе, подтверждают повышение частоты переломов костей стопы у пациентов, получающих схему АРТ на основе тенофовира, по сравнению со схемами терапии, не содержащими TDF (Horizon 2011).

## НИОТ

При изучении на разрезе позвоночника мышей, принимавших AZT, DDI и ЗТС, выявляются признаки остеопении, характеризующейся повышением количества остеокластов при неизменном количестве остеобластов. Все три препарата в присутствии RANKL вызывали усиление остеокластогенеза *in vitro* (Pan 2004+2006).

У пациентов, получавших AZT, среднегодовое снижение МПК костей нижних конечностей составило 1,2 %, в то время как у пациентов, получавших D4T, снижение МПК было менее выраженным (0,3-0,4%) (McDermott 2005, Jacobson 2008).

При анализе 357 случаев ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших терапию, содержащую ABC и ЗТС, снижения МПК поясничных позвонков или шейки бедра выявлено не было. В группе сравнения, получавшей TDF/FTC, через 48 и 96 недель после начала терапии, напротив, было зарегистрировано значительное снижение МПК в обеих локализациях (Martin 2009). Сходные результаты были получены в исследовании ACTG A5224s (McComsey 2010). Таким образом, патологическое влияние на МПК было также описано для тенофовира и DDI. Максимальное ежегодное снижение МПК (2,04 %) наблюдалось на фоне АРТ, содержащей тенофовир (Jacobson 2008). Появляется все больше указаний на то, что деминерализация костей на фоне приема тенофовира представляет собой не вторичный остеопороз, а скорее медикаментозно-индуцированную остеопению.

## Остеомаляция

Остеомаляция характеризуется недостаточной минерализацией экстрацеллюлярного костного матрикса. Это явление в большинстве случаев обусловлено снижением поступления витамина D в организм, нарушением его активации или действия на рецепторы, а также дефицитом кальция и фосфата, которые выполняют функцию субстратов для минерализации. У ВИЧ-инфицированных пациентов дефицит витамина D наблюдается значительно чаще, чем у неинфицированных пациентов. Наряду с «классическим» патогенезом остеомаляции, описана и ее форма, индуцированная приемом тенофовира. Еще в доклинических исследованиях на макаках-резус было установлено, что тенофовир может нарушать кортикальную минерализацию костной ткани (Castillo 2002). У животных и людей его прием, особенно длительный и в супратерапевтических дозах, может быть ассоциирован с потерей фосфатов через почки, как при синдроме Фанкони (FDA 2001, Gupta 2008). В рамках клинического исследования нарушение канальцевой реабсорбции фосфатов и повышение плазменной концентрации щелочной фосфатазы наблюдалось уже после 12 недель приема тенофовира (Kinai 2005). Всасывание тенофовира в клетки эпителия проксимальных почечных канальцев осуществляется при участии транспортеров органических анионов в организме человека (НОАТ 1 и 3). Высокая внутриканальцевая концентрация препарата, по-видимому, индуцирует функционально значимое снижение уровня митохондриальной ДНК путем ингибирования ДНК-полимеразы- $\gamma$ , что может привести к митохондриальной токсичности с дисфункцией клеток эпителия проксимальных канальцев и потере фосфата через почки (Lebrecht 2009). Это могло бы быть причиной повышения плазменной концентрации паратгормона и усиления костной резорбции. У макак на фоне тенофовир-индуцированной гипофосфатемии наблюдалось поражение, сравнимое с рахитом и остеомаляцией (van Rompay 2004). В исследовании Gilead 903 (Gallant 2004) снижение МПК поясничных позвонков на фоне приема тенофовира было значительно более выраженным, чем на фоне приема D4Т (2,2 и 1 % соответственно), при этом снижение МПК бедренной кости в обеих группах было сравнимым (2,8 и 2,4 % соответственно). Снижение МПК наблюдалось преимущественно в период с 24 по 48 неделю и не прогрессировало до 144 недели. При последующем наблюдении до 288 недели дальнейшего снижения не наблюдалось, однако при этом пациенты дополнительно принимали витамин D3 (400 МЕ) и препараты кальция (630 мг) (Cassetti 2007). В исследовании по предэкспозиционной профилактике TDF у неинфицированных мужчин-гомосексуалистов США и неинфицированных гетеросексуальных мужчин и женщин Ботсваны было выявлено значительное снижение МПК, по сравнению с плацебо, это подчеркивает, что патофизиологический механизм данного эффекта не зависит от наличия ВИЧ-инфекции (Liu 2011, Thigpen 2012).

В рамках исследования STEAL были рандомизированы пациенты, имеющие подавление вирусной нагрузки на фоне приема ABC+3TC или TDF+FTC (Martin 2009). После двух лет лечения в группе TDF+FTC наблюдалось более выраженное снижение МПК, однако повышения частоты переломов при этом не наблюдалось. Результаты исследования ASSERT, в котором, в отличие от исследования STEAL, принимали участие АРТ-наивные пациенты, также подтвердилось снижение костной массы при приеме TDF. По сравнению с группой ABC+3TC, в группе TDF+FTC наблюдалось значительное усиление процесса снижения МПК поясничных позвонков и бедренной кости в течение 48 недель. Параллельно с этим было выявлено значительное повышение показателей костного метаболизма, таких как P1NP, остеокальцин и костно-специфическая щелочная фосфатаза (Stellbrink 2010). К сожалению, в рамках исследования ASSERT каких-либо показателей идентификации канальцевого поражения до выделения  $\beta$ 2М выявлено не было (значительные различия отсутствовали), таким образом, результаты исследования не подтвердили почечный патогенез данного явления. У детей и взрослых было зарегистрировано большое количество случаев гипофосфатемии, болей в костях, снижения МПК и псевдопереломов. Нередко наблюдалось сопутствующее нарушение функции почек. После замены на схему терапии, не содержащую

тенофовира, клинические проявления в большинстве случаев проходили (Cassetti 2007, Bengleil 2008, Wanner 2009). С целью выявления микропереломов при неизменной картине на традиционной рентгенограмме может использоваться скинтиграфия скелета. Следует отметить, что даже с учетом того, что в нескольких исследованиях, проведенных на настоящий момент, снижение МПК при приеме TDF было подтверждено, повышения частоты переломов ни в одном из исследований не наблюдалось.

## **ННИОТ**

Эфавиренз и другие ННИОТ могут усиливать катаболизм 25(ОН)-витамина D путем индукции ферментов цитохрома P450. На фоне применения эфавиренз-содержащей АРТ наблюдалось значительное снижение средней сывороточной концентрации 25(ОН)-витамина D на 5 нг/мл по сравнению с применением АРТ, не содержащей эфавиренза (Brown 2010). Этот эффект сохранялся даже после поправки на исходную концентрацию витамина D, этническую принадлежность и время года и соответствовал приблизительно половине амплитуды ежегодных колебаний (между летним и зимним значением), обусловленных изменением концентрации витамина D в организме в общей популяции (Brown 2010). В исследовании SUN прием эфавиренза был независимым образом ассоциирован с дефицитом витамина D (Dao 2011), а в исследовании MONET наблюдалось увеличение сниженной на фоне приема эфавиренза концентрации витамина D при переключении терапии на дарунавир/г (Fox 2011). Тем не менее, в нескольких клинических исследованиях однозначного влияния терапии на основе ННИОТ на показатели МПК выявлено не было (Dolan 2004, Bongiovanni 2006, Cazanave 2008). Кроме того, в одном из рандомизированных исследований, проведенных на АРТ-наивных пациентах, прием комбинации невирапин + лопинавир/г сопровождался менее выраженным снижением МПК, чем прием комбинации AZT+3ТС+лопинавир/г. Ранее даже обсуждалось наличие относительного протективного эффекта невирапина, однако он достоверно не подтвержден (van Vonderen 2009).

## **Ингибиторы интегразы**

После замены ИП/г-содержащей схемы терапии на ралтегравир у пациентов, принимавших участие в подисследовании SPIRAL-LIP, было зафиксировано значительное увеличение МПК (Curran 2012). Кроме того, при замене тенофовира на ралтегравир в рамках одногруппного исследования TROP в течение 48 недель наблюдалось значительное увеличение МПК бедренной кости и поясничных позвонков (Bloch 2014). В группе, заменившей НИОТ-содержащую схему терапии на схему ралтегравир + лопинавир/г, не наблюдалось значительных отличий в отношении МПК от группы, параллельно продолжавшей прежнюю схему терапии, это свидетельствует о том, что ралтегравир в целом не ассоциирован с повышением риска развития остеопороза, в связи с чем его включение в схему терапии при высоком уровне риска представляет собой многообещающую альтернативу (Ofotokun 2012).

## **Профилактика и лечение нарушений костной минерализации**

В 2009 году появились первые официальные рекомендации EACS по вопросам скрининга, профилактики и лечения заболеваний костей у ВИЧ-инфицированных пациентов, в 2013 году эти рекомендации были обновлены (EACS 2013). Для оценки вероятности развития остеопороза необходим подробный сбор анамнеза в отношении факторов риска (см. Таблицу 3). Оценка специфических лабораторных показателей (в том числе сывороточного уровня кальция, фосфата, щелочной фосфатазы, при необходимости – показателей анализа мочи) должна проводиться на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции, до начала АРТ и каждые 6-12 месяцев на фоне АРТ. В стандартных случаях женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет рекомендуется оценка МПК методом DEXA. EACS рекомендует проводить оценку МПК методом DEXA с 40-летнего возраста, контроль при этом должен

осуществляться каждые 2 года. Поскольку возникновение перелома на раннем этапе лечения является наиболее сильным предиктором возникновения переломов в будущем, у пациентов, имеющих в анамнезе переломы, исследование DEXA должно проводиться независимо от возраста и пола (McComsey 2010). При принятии решения о лечении следует учитывать, наряду с наличием переломов в анамнезе, возрастом пациента и МПК, 10-летнюю вероятность перелома шейки бедра, которую можно быстро рассчитать по формуле ВОЗ в виде индекса оценки риска переломов (FRAX) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). В то время как ВИЧ-инфекция относится к факторам риска, указанным в руководстве по остеопорозу Национального фонда остеопороза (NOF) США от 2013 года, и «другим факторам риска», учитываемым при расчете индекса FRAX, к сожалению, в современных немецких рекомендациях DVO от 2014 года ни ВИЧ-инфекция, ни АРТ не включены в факторы риска развития остеопороза.

Профилактика и лечение остеопороза заключаются, в том числе, в снижении интенсивности воздействия классических факторов риска путем отказа от курения, уменьшения количества потребляемого алкоголя и увеличения поступающего в организм количества витамина D и кальция. Поскольку низкий ИМТ является фактором риска развития остеопороза, необходима адекватная коррекция массы тела. Кроме того, требуется клинически значимое снижение риска падений. Рекомендуется регулярная физическая активность с тренировкой целенаправленных движений, мышечной силы и координации движений, следует избегать иммобилизации. Данные исследований по оценке успешности применения протекторов бедра являются неполными. Также следует думать о том, что смещение равновесной концентрации витамина D в сторону низких значений (< 20 нг/мл) сопряжено с проксимальной мышечной слабостью, повышением риска падений и повышением смертности. Дополнительный прием витамина D3 в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании по изучению TDF-содержащей АРТ у подростков сопровождался значительным снижением плазменной концентрации паратгормона, независимо от исходного статуса по уровню витамина D3, таким образом, вероятно, вполне возможно предотвратить TDF-ассоциированное снижение МПК (Havens 2012).

Ежедневное поступление в организм 1000-1200 мг кальция у большинства людей может быть гарантировано уже путем коррекции питания (употребление в пищу молока, сыра, минеральной воды), которая рекомендуется большинством клинических руководств (EACS 2013). В зависимости от основного заболевания, может потребоваться индивидуальная заместительная терапия. При таких заболеваниях, как гиперпаратиреоз, мочекаменная болезнь или активные гранулематозные заболевания (саркоидоз), может потребоваться консультация специалиста. Суточная доза кальция при дополнительном приеме не должна превосходить 1500 мг, поскольку в настоящее время обсуждается вопрос, касающийся повышения сердечно-сосудистого риска при повышении дозы кальция.

Как правило, дефицит витамина D формируется при отсутствии ежедневного воздействия солнечной радиации на лицо и руки в течение приблизительно 30 минут. Рекомендации по дополнительному приему витамина D неоднозначны, поскольку оптимальная схема терапии до настоящего времени не установлена. В большинстве случаев рекомендуется дополнительный прием витамина D3 в суточной дозе 800-2000 МЕ (EACS 2013). Индивидуальная суточная доза может быть определена на основании показателя сывороточной концентрации 25-гидроксивитамина D3. Целевые значения концентрации витамина D3 относятся к диапазону от 20 до 50 нг/мл (EACS 2013). Следует обратить внимание на то, что резорбцию жирорастворимого витамина D можно оптимизировать путем его приема одновременно с основным приемом пищи (обед). В нашем распоряжении есть большое количество препаратов для ежедневного дополнительного приема (к примеру, масло Вигантол®) или приема с большими интервалами (к примеру, декристал, принимаемый в дозе 20000 МЕ 1р/нед. или каждые 14 дней).

В рамках профилактики остеопороза, наряду с дополнительным приемом витамина D и кальция, при необходимости рекомендуются регулярные занятия спортом (около 30 минут

как минимум 3р/нед.) В частности, такие виды спорта, как «финская ходьба» и прыжки со скакалкой, обеспечивают одновременную тренировку большого количества групп мышц, преимущественно осевого скелета, и улучшение координации движений, что оказывает положительное влияние на минеральную плотность костной ткани и ее структуру.

До настоящего времени отсутствуют достаточные доказательства, подтверждающие, что имеющееся уменьшение плотности костной ткани или наличие факторов риска развития остеопороза должно оказывать существенное влияние на выбор схемы АРТ. Тем не менее, именно ввиду недостаточности существующих данных о долгосрочном воздействии тенофовира на формирование костной ткани, назначать данный препарат детям следует только по особым показаниям. При достоверной потере фосфатов через почки на фоне приема тенофовира или наличии проявлений остеомалации следует рассмотреть возможность переключения АРТ на схему, не содержащую TDF. В нашем распоряжении есть схема терапии, содержащая абакавир (или даже нуклеозид-сберегающая терапия, к примеру, на основе ралтегравира (Bloch 2014) (Martin 2009, McComsey 2010, Negredo 2013).

Бисфосфонаты снижают интенсивность резорбции костной ткани и повышают МПК у ВИЧ-инфицированных пациентов. По сравнению с изолированным приемом витамина D/кальция, алендронат (70 мг внутрь 1р/нед.) хорошо переносится и приводит к значительному повышению МПК (McComsey 2007). в двухгодичном плацебо-контролируемом исследовании по золедронату (4 мг в/в 1р/год) были получены сходные данные: прием данного препарата приводил к значительному повышению МПК поясничных позвонков (на 8,9 и 2,6 % соответственно) и бедренной кости (на 3,8 и 0,8 % соответственно) (Bolland 2007). В ходе последующего наблюдения за этими пациентами в течение пяти лет после второй инфузии показатели МПК были стабильными, несмотря на то, что пациенты больше не получали бисфосфонаты (Bolland 2012). В руководстве EACS от 2013 года также рекомендуется прием ибандроната (150 мг внутрь 1р/мес. или 3 мг в/в каждые 3 месяца) и ризедроната (35 мг внутрь 1р/нед.), однако клинические исследования по применению этих препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов до настоящего времени не проводились. Остается неясным, оказывает ли профилактический прием бисфосфонатов ВИЧ-инфицированными пациентами такое же протективное действие, и насколько высок риск остеонекроза при долгосрочном приеме данных препаратов. Существует также ралоксифен, костно-селективный агонист эстрогеновых рецепторов, который зарегистрирован в качестве препарата для лечения остеопороза в постменопаузе. При его применении у ВИЧ-инфицированных женщин следует соблюдать осторожность, поскольку данный препарат ингибирует фермент системы цитохрома P 450 3A4, вследствие чего может повышаться плазменная концентрация ИП. Применение других лекарственных средств, таких как терипаратид (активный фрагмент паратгормона) и кальцитонин, а также применение заместительной гормональной терапии прогестероном или эстрогенами у ВИЧ-инфицированных женщин не подвергалось целенаправленному изучению, в связи с чем стандартное лечение остеопороза у данной категории пациенток не рекомендуется. В соответствии с данными EACS, ВИЧ-инфицированным пациентам с остеопорозом можно рекомендовать терапию бисфосфонатами, причем при длительной терапии бисфосфонатами каждые 2 года должно проводиться обследование DEXA. Не позднее, чем через 3-5 лет необходимость терапии бисфосфонатами должна быть пересмотрена с критической точки зрения, поскольку подобное лечение приводит к снижению эластичности костной ткани, что также может сопровождаться повышением риска переломов.

Остеомалация характеризуется нарушением костной минерализации, т.е. структура коллагенового матрикса при этом является нормальной, однако не происходит его должной минерализации кристаллами фосфата кальция. В связи с этим лечение остеомалации должно проводиться не бисфосфонатами, а препаратами витамина D и кальция, при необходимости назначают фосфатсодержащие препараты.

Таблица 3: Патология костной ткани при ВИЧ-инфекции

Остеопения/остеопороз	Остеомаляция	Остеонекроз
<b>Характеристики</b>		
Снижение МПК, повышение риска переломов	Нарушение минерализации костной ткани	Аваскулярный инфаркт кости
Бессимптомное течение до момента возникновения переломов	Повышение риска переломов	Острая боль в костях
Часто встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов	Боли в костях	Редкое заболевание, но у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается часто
Распространенность: остеопения – 60 %, остеопороз – 10-15%	Псевдопереломы (зоны Лоозера)	Излюбленная локализация – головка бедренной кости
Многофакторная этиология	Высокая распространенность дефицита витамина D при ВИЧ-инфекции	
<b>Факторы риска</b>		
Классические факторы риска <sup>1</sup>	Неправильное питание	Прогрессирующая ВИЧ-инфекция
10-летняя вероятность переломов шейки бедра (FRAX)	Недостаток солнечной радиации	(оценка по минимальному уровню CD4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &gt; 40 лет</li> <li>• ВИЧ как фактор риска</li> </ul>	Темный цвет кожи	Терапия
• DEXA каждые 2 года у пациентов, относящихся как минимум к одной из следующих групп <sup>3</sup> :	Мальабсорбция	глюкокортикоидами
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Женщины в постменопаузе</li> <li>• Мужчины в возрасте <math>\geq 50</math> лет</li> <li>• Патологические переломы</li> <li>• Гипогонадизм</li> <li>• Принимающие глюкокортикоиды</li> </ul>	Ожирение	Потребление инъекционных наркотиков
	Потеря фосфатов через почки (синдром Фанкони) при приеме тенофовира	Избыточное употребление алкоголя
		Прием бисфосфонатов (остеонекроз челюсти)
		Серповидно-клеточная анемия
<b>Диагностика</b>		
DEXA-сканирование	Сывороточная концентрация	Магнитно-резонансная томография
Рентгенография поясничного и грудного отделов позвоночника	витамина D3, кальция, фосфата, щелочной фосфатазы (костно-специфической), плазменная концентрация ПТГ	
Исключение вторичных причин <sup>2</sup>	При гипофосфатемии/ фосфатурии следует думать о синдроме Фанкони	
<b>Лечение</b>		
Витамин D3 800-2000 МЕ,	Витамин D3/ кальций	Консервативное:
Кальций 1000 мг/сутки	Лечение вторичных причин	нормализация массы тела,
Бисфосфонаты	При необходимости – отмена тенофовира	щадящие нагрузки на сустав
Снижение риска падений	ВНИМАНИЕ: бисфосфонаты не показаны	Оперативное:
Протекторы бедра		микрохирургические вмешательства,
		трансплантация костной ткани, тотальное эндопротезирование

<sup>1</sup> Возраст, женский пол, гипогонадизм, переломы шейки бедра в наследственном анамнезе, ИМТ <19 кг/м<sup>2</sup>, дефицит витамина D, курение, иммобилизация, злоупотребление алкоголем, прием глюкокортикоидов (>5 мг/сутки более 3 месяцев)

<sup>2</sup> Гиперпаратиреоз, гипертиреоз, мальабсорбция, гипогонадизм/аменорея, аутоиммунные заболевания и заболевания печени, хронические воспалительные заболевания, сахарный диабет

<sup>3</sup> При нормальном значении T-индекса в группах 1+2 – повторное обследование через 3-5 лет, в группах 3+4 повторный скрининг не требуется до тех пор, пока не изменяются факторы риска, в группе 5 повторный скрининг требуется при продолжении стероидной терапии  
МПК=минеральная плотность костной ткани; FRAX [www.shef.ac.uk/FRAX/](http://www.shef.ac.uk/FRAX/)

## Остеонекроз

Остеонекроз происходит вследствие аваскулярного ишемического поражения и гибели клеточных компонентов кости. Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно повышение риска приблизительно в 100 раз, по сравнению с неинфицированной популяцией. Метод МРТ позволяет обнаружить признаки остеонекроза у 4,4 % ВИЧ-инфицированных пациентов (Miller 2002). Для головки бедренной кости (наиболее частая локализация) ежегодная частота бессимптомных и симптомных остеонекрозов составляет 0,7 и 0,3 % соответственно (Morse 2007). Некроз головки бедренной кости, который также часто бывает двухсторонним, может протекать бессимптомно, однако при этом сопровождается некрозом других костей. Приблизительно у 11 % пациентов с первично бессимптомным течением в последующем требуется протезирование тазобедренного сустава (Morse 2007). Коварным является то, что, несмотря на сильные боли в области сустава, традиционная рентгенография в большинстве случаев не позволяет выявить так называемые остеонекроз-специфические изменения. Оптимальным методом диагностики острого остеонекроза является МРТ, которая должна быть выполнена при наличии клинического подозрения. К факторам риска относятся хронические воспалительные заболевания, кортикостероидная терапия и наличие антител к кардиолипину. Тем не менее, роль этих факторов риска была подтверждена не во всех исследованиях (Miller 2002, Morse 2007). Первоначально описанная связь между остеонекрозом и приемом ИП (и индуцированной им гипертриглицеридемии) в последующих исследованиях не была подтверждена (Miller 2002). Помимо методов разгрузки пораженного сустава, существуют варианты оперативного лечения (микрохирургические вмешательства, эндопротезирование), предусматривающие разгрузку головки бедренной кости.

## Остеомиелит

Инфекции костей развиваются при более низких значениях CD4, чем инфекционные поражения суставов. Наиболее частым возбудителем является *Staphylococcus aureus*, однако существенная доля ВИЧ-ассоциированных остеомиелитов вызывается смешанной бактериальной флорой (Vassilopoulos 1997, Ventura 1997).

### Литература

- Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, et al. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007; 21:617-623.
- Basu D, Williams FM, Ahn CW, et al. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 55:466-472.
- Bengleil AS, Kambraki M, Al Fituri O, et al. Tenofovir toxicity in children: two clinical cases. *J Intl AIDS Soc* 2008; 11: P214.
- Bloch M, Tong W, Hoy J, Et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. *HIV Med.* 2014 Jan 26. doi: 10.1111/hiv.12123
- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Clinical Review: low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4522-4528.
- Bolland MJ, Grey A, Horne AM, et al. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and bone density persist for at least five years in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97, 1922-1928.
- Bolland MJ, Wang TK, Grey A, et al. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2721-2731.
- Bongiovanni M, Fausto A, Cicconi P, et al: Non-nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor-based HAART and osteoporosis in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 485-486.
- Boyce BF, Xing L: Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 Suppl 1, S1.
- Brooks JJ, Gallicano K, Garber G, et al. Acute monoarthritis complicating therapy with indinavir. *AIDS* 2000; 14:2064-2065.
- Brown TT, McComsey GA, King MS, et al. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 554-61.
- Brown TT, McComsey GA. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir Ther.* 2010; 15: 425-9.
- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-2174.
- Brown TT, Ross AC, Storer N, et al. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens. *Antivir Ther* 2011; 16: 1063-1072.
- Bruera D, Luna N, David DO, et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1917-1923.



- Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, et al. Rheumatologic manifestations of infection with the HIV. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8:567-573.
- Calabrese LH, Kelley DM, Myers A, et al. Rheumatic symptoms and human immunodeficiency virus infection. The influence of clinical and laboratory variables in a longitudinal cohort study. *Arthritis Rheum* 1991; 34:257-263. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of HIV infection in the era of HAART: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:166-174.
- Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl 2:ii18-ii24. Campa A, Yang Z, Lai S, et al. HIV-related wasting in HIV-infected drug users in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1179-1185.
- 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: 164-172. Castillo AB, Tarantal AF, Watnik MR, et al. Tenofovir treatment at 30 mg/kg/day can inhibit cortical bone mineralization in growing rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Orthop Res* 2002, 20: 1185-1189.
- Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22: 395-402.
- Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:710-712.
- Chahin N, Temesgen Z, Kurtin PJ, et al. HIV lumbosacral radiculoplexus neuropathy mimicking lymphoma: Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS) restricted to nerve? *Muscle Nerve* 2010; 41:276-282.
- Chariot P, Ruet E, Authier FJ, et al. Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. *Neurology* 1994; 44:1692-1696.
- Chetty R, Batitang S, Nair R. Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma. *Hum Pathol* 2000; 31:374-379.
- Chowdhry IA, Tan IJ, Mian N, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with features suggestive of HIV infection. *J Rheumatol* 2005; 32:1365-1368.
- Cicalini S, Gigli B, Palmieri F. Remission of Beh Set's disease and keratoconjunctivitis sicca in an HIV-infected patient treated with HAART. *Int J STD AIDS* 2004; 15:139-140.
- Cotter EJ, Ip HS, Powderly WG, et al. Mechanism of HIV protein induced modulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 33.
- Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, et al. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 1521-1530.
- Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25- dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003; 17: 513-520.
- Creighton S, Miller R, Edwards S, et al. Is ritonavir boosting associated with gout? *Int J STD AIDS* 2005; 16:362-364. Curran A, Martinez E, Saumoy M, et al. Body composition changes after switching from protease inhibitors to raltegravir: SPIRAL-LIP substudy. *AIDS* 2012; 20: 475-481.
- Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1098-1105.
- Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Flaherty M. Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1987; 317:1602-1603.
- Dalakas MC, Rakocevic G, Shatunov A, et al. Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: Four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann Neurol* 2007, 61:466-475.
- Dao CN, Patel P, Overton ET, Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 396-405.
- Dave SP, Pernas FG, Roy S. The benign lymphoepithelial cyst and a classification system for lymphocytic parotid gland enlargement in the pediatric HIV population. *Laryngoscope* 2007; 117: 106-113.
- Disla E, Rhim HR, Reddy A, et al. Improvement in CD4 lymphocyte count in HIV-Reiter's syndrome after treatment with sulfasalazine. *J Rheumatol* 1994; 21:662-664.
- Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, et al. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS* 2004; 18: 475-483. Dolan SE, Kanter JR, Grinspoon S. Longitudinal analysis of bone density in HIV-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2938-2945.
- Dori L, Buonomini AR, Viscione M et al. A case of rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2010; 24:473- 475.
- Drake WP, Byrd VM, Olsen NJ. Reactivation of systemic lupus erythematosus after initiation of HAART for AIDS. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:176-180.
- Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. ANRS 121 Hippocampe study group. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009; 23: 817-824.
- EACS-Guidelines 2013: Prevention and Management of Co-morbidities in HIV-positive Persons Bone Disease: Screening and Diagnosis. [http:// www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf) Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, et al. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone* 2006; 38: 893-897.
- Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:861-8.
- Florence E, Schrooten W, Verdonck K, et al. Rheumatological complications associated with the use of indinavir and other protease inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:82-84.
- Fontaine C, Guiard-Schmid JB, Slama L, et al. Severe rhabdomyolysis during a hypersensitivity reaction to abacavir in a patient treated with ciprofibrate. *AIDS* 2005; 19:1927-1928.
- Foulon G, Wislez M, Naccache JM, et al. Sarcoidosis in HIV-infected patients in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 38:418-425.

## 752 Основные проблемы ВИЧ-медицины

- Fox J, Peters B, Prakash M, et al. Improvement in vitamin D deficiency following antiretroviral regime change: Results from the MONET trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27: 29-34.
- 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.
- Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30:407-411. Gibellini D, Borderi M, de Crignis E, et al. Analysis of the effects of specific protease inhibitors on OPG/RANKL regulation in an osteoblast-like cell line. *The new microbiologica* 2010; 33: 109-115.
- Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF $\alpha$  activation. *J Med Virol* 2008; 80: 1507-1514.
- Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009;23:1519-1529.
- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 99-103.
- Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, et al. Vitamin D3 Decreases Parathyroid Hormone in HIV-Infected Youth Being Treated With Tenofovir: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1013-1025. 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.
- Horizon AA, Joseph RJ, Liao Q, et al. Characteristics of foot fractures in HIV-infected patients previously treated with tenofovir versus non-tenofovir-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV AIDS (Auckl)*. 2011;3:53-59. Jacobson DL, Spiegelman D, Knox TK, et al. Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49, 298-308.
- Jellis JE. Human immunodeficiency virus and osteoarticular tuberculosis. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 398:27-31. Johnson RW, Williams FM, Kazi S, et al. HIV-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003; 49:172-178.
- King C, Ilic A, Koelsch K, et al. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell* 2004; 117:265-277.
- 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. Konishi M, Takahashi K, Yoshimoto E, et al. Association between osteopenia/osteoporosis and the serum RANKL in HIV-infected patients. *AIDS* 2005; 19: 1240-1241.
- Lebrecht D, Deveaud C, Beauvoit B, et al. Uridine supplementation antagonizes zidovudine-induced mitochondrial myopathy and hyperlactatemia in mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58:318-26.
- Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, et al. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J AIDS* 2009; 51: 258-63.
- Lenner R, Bregman Z, Teirstein AS, et al. Recurrent pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients receiving HAART. *Chest* 2001; 119:978-981.
- Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, et al. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant HIV and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007; 34:1353-1355.
- Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One* 2011; 6. doi:10.1371/journal.pone.0023688
- Loizou S, Singh S, Wypkema E, et al. Anticardiolipin, anti-beta(2)-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1106-1111.
- Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir- Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1591-601.
- Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J AIDS* 2009; 51: 290-7.
- Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, et al. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:372-375.
- 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.
- McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202. *JID* 2011; 203: 1791-1801.
- McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 937-46.
- McDermott AY, Terrin N, Wanke C, et al. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1662-1670.
- McGonagle D, Reade S, Marzo-Ortega H et al. Human immunodeficiency virus associated spondyloarthropathy: pathogenic insights based on imaging findings and response to highly active antiretroviral treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:696-8.
- Miller KD, Masur H, Jones EC, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137:17-25.
- Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of HIV infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17:265-287.
- Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 482-490.
- Morse CG, Mican JM, Jones EC, et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:739-748.
- Mundy LM, Youk AO, McComsey GA, et al. Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case control analysis in a health-insured population. *AIDS*. 2012; doi: 10.1097/QAD.0b013e328351997f.
- Munoz FS, Cardenal A, Balsa A, et al. Rheumatic manifestations in 556 patients with HIV infection. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:30-39.
- Nagao A, Nakazawa S, Hanabusa H. Short-term efficacy of the IL6 receptor antibody tocilizumab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease: report of two cases. *J Hematol Oncol*. 2014; 7:10. doi: 10.1186/1756-8722-7-10.

- Negredo E, Domingo P, Perez-Alvarez N, et al. Multicenter randomized study to assess changes in HIV subjects with low bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir: OsteoTDF study. Abstract 824, 20th CROI 2013, Atlanta.
- Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28: 1196-12006.
- Pan G, Wu X, McKenna MA, et al. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 608-620.
- Pan G, Yang Z, Ballinger SW, et al. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by HAART for AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 297-308.
- Patel SR, Oleginski TP, Perruquet JL, et al. Pyomyositis: clinical features and predisposing conditions. *J Rheumatol* 1997; 24:1734-1738.
- Pouchot J, Simonpoli AM, Bortolotti V et al. Painful articular syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1992;152:646-649.
- Rivas P, Gorgolas M, Garcia-Delgado R, et al. Evolution of bone mineral density in AIDS patients on treatment with zidovudine/lamivudine plus abacavir or lopinavir/ritonavir. *HIV Med* 2008; 9: 89-95.
- Rodriguez M, Daniels B, Gunawardene S, et al. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25: 9-14.
- Scotto G, Cibelli DC, Saracino A, et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J Infect* 2006; 52:294-299.
- Sebeny PJ, Keith MP, Love KM et al. Refractory polyarticular gouty arthritis as a manifestation of IRIS. *J Clin Rheumatol* 2010; 16:40-2.
- Seminari E, Castagna A, Soldarini A, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV- infected patients. *HIV Med* 2005; 6: 145-150.
- Sperber K, Chiang G, Chen H et al. Comparison of hydroxychloroquine with zidovudine in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Ther* 1997; 19:913-923.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir- lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51:963-972.
- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent ART 14: F63-F67.
- Teichmann J, Lange U, Discher T, et al. Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus-1 Infected Men with Hypogonadism Prior to Highly-active-antiretroviral-therapy (HAART). *Eur J Med Res* 2009; 14: 59-64.
- Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012; 367: 423-434.
- Triant VA, Brown TT, Lee H, et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3499-3504.
- Van Rompay KK, Brignolo LL, Meyer DJ, et al. Biological effects of short-term or prolonged administration of 9- [2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1469-1487.
- van Vonderen MG, Lips P, van Agtmael MA, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009; 23:1367-1376.
- Vassilopoulos D, Chalasani P, Jurado RL, et al. Musculoskeletal infections in patients with HIV infection. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:284-294.
- Venhoff N, Lebrecht D, Pfeifer D, et al. Muscle-fiber transdifferentiation in an experimental model of respiratory chain myopathy. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R233.
- Ventura G, Gasparini G, Lucia MB, et al. Osteoarticular bacterial infections are rare in HIV-infected patients. 14 cases found among 4,023 HIV-infected patients. *Acta Orthop Scand* 1997; 68:554-558.
- Walker UA, Hoffmann C, Enters M et al. High serum urate in HIV-infected persons: the choice of the antiretroviral drug matters. *AIDS* 2006; 20:1556-1558.
- Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir induced osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 1001-1003
- Withrington RH, Cornes P, Harris JR et al. Isolation of HIV from synovial fluid of a patient with reactive arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:484.
- Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1498-1504.
- Yin MT, Modarresi R, Shane E, et al. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy with ritonavir on induction of osteoclast-like cells in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1459-1468.
- Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K, et al Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2008; 22: 1382-4.

## 32. ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения

HEINZ-AUGUST HORST

Тромбоцитопения – это одно из наиболее частых гематологических осложнений ВИЧ-инфекции. У пациентов, не получающих АРТ, ее частота возрастает пропорционально продолжительности заболевания (Heyward 1988), за 10 лет ее совокупная частота достигает 45 % (Eyster 1993). Значительная частота тромбоцитопении наблюдается даже у тех пациентов, которые сделали перерыв в лечении при исходно нормальном уровне тромбоцитов в крови (Bouldouyre 2009). Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции чаще всего носит легкий характер: значения ниже 30000/мкл регистрируются менее чем в 10 % случаев (Mientjes 1992, Vannappagari 2011). В отдельных случаях первые проявления заболевания могут возникать в рамках восстановления иммунитета (Quach 2012). ВИЧ-ассоциированная тромбоцитопения развивается, прежде всего, посредством двух механизмов: с одной стороны, это усиленное иммунологически опосредованное разрушение тромбоцитов, с другой стороны, это снижение продукции тромбоцитов из мегакариоцитов. На ранних стадиях инфекции основной причиной является разрушение тромбоцитов, при прогрессировании ВИЧ-инфекции комбинируются оба механизма (Najean 1994).

Таблица 1: Причины развития тромбоцитопении (кроме собственно ВИЧ-инфекции)

### Псевдотромбоцитопения

Токсическое поражение костного мозга при приеме лекарственных препаратов (к примеру, TMP-SMX, рифампицин или этамбутол) или наркотиков, облучении

Инфекции: HCV, *Helicobacter pylori*, ЦМВ, MAC

Злокачественные новообразования: хронический лимфолейкоз, лимфомы высокой степени злокачественности

Иммунологические причины: системная красная волчанка, иммунный тиреоидит, синдром Эванса, гепаринотерапия

Другие причины: ГУС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гиперспленизм

## Клиническая картина

У большинства пациентов возникают легкие кровотечения из слизистых оболочек по типу петехий, экхимозов, десневых или носовых кровотечений. Серьезные желудочно-кишечные или внутричерепные кровоизлияния встречаются редко и только при уровне тромбоцитов ниже 30000/мкл. В отличие от пациентов с ИТП, у пациентов с ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопенией часто имеется умеренная спленомегалия с увеличением лимфатических узлов. Спонтанное наступление ремиссии описано в 10-20 % случаев (это преимущественно легкие случаи) (Walsh 1985, Abrams 1986).

## Диагностика

Критерием установления диагноза ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении является повторное выявление изолированной тромбоцитопении с показателями ниже 150000 клеток/мкл. Часто наблюдается выраженная вариабельность размеров тромбоцитов. Частота обнаружения мегакариоцитов в костном мозге может быть как нормальной, так и повышенной.

В рамках дифференциальной диагностики необходимо исключить такие заболевания, как ЭДТА-индуцированная псевдотромбоцитопения и поражение костного мозга, вызванное применением миелотоксичных препаратов или наркотиков, а также ЦМВ или атипичными микобактериями (MAC). Вероятно, у ВИЧ-инфицированных пациентов также повышен риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении (Thompson 2007). Также встречаются отдельные случаи развития тромбоцитопении на фоне АРТ (Lebensztejn 2002, Camino 2003). Основные

причины данного состояния перечислены в Таблице 1. Крайне важно отличать его от тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) и гемолитико-уремического синдрома (ГУС) – эти два жизнеугрожающих заболевания, связанные с неиммунологической деструкцией тромбоцитов в периферической крови, часто встречаются при ВИЧ-инфекции. Кроме того, количество тромбоцитов часто снижается при печеночной недостаточности (хронический гепатит С!).

## Лечение

Согласно рекомендациям Американского гематологического общества (Neunert 2011) и современным международным рекомендациям (Provan 2010), лечение основывается на двух принципах: АРТ и (при тяжелых формах) комбинация глюкокортикоидов, иммуноглобулинов и/или препаратов анти-(Rh)D. При неэффективности медикаментозной терапии может быть показана спленэктомия. Обзорные данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2: Лечение ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении

Клиническая ситуация	Лечение
Бессимптомное течение, уровень тромбоцитов > 30000/мкл	АРТ
Уровень тромбоцитов < 30000/мкл или уровень тромбоцитов < 50000/мкл + выраженные кровотечения из слизистых оболочек	АРТ + терапия первой линии: кортикостероиды Последующая терапия*: иммуноглобулины, препараты анти-(Rh)D, Спленэктомия, ритуксимаб, азатиоприн
Серьезные кровотечения	Трансфузия тромбоцитарной массы, кортикостероиды, возможно дополнительное применение иммуноглобулинов

\* При последующем лечении после неудачи кортикостероидной терапии врач должен руководствоваться своим опытом, поскольку данные проспективных, рандомизированных исследований отсутствуют (Vesely 2004).

После успешного лечения ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении более чем в половине случаев следует ожидать возникновения рецидивов, требующих лечения (Ambler 2012).

**АРТ:** у большинства пациентов приводит к восстановлению нормального количества тромбоцитов в течение трех месяцев (Arranz Caso 1999, Servais 2001). Данный эффект не зависит от применяемых лекарственных препаратов и уровня тромбоцитов на момент начала лечения (Arranz Caso 1999). Следует обратить внимание на то, что тромбоцитопения часто может развиваться и на фоне АРТ, особенно при наличии тромбоцитопении в анамнезе (Ananworanich 2003). Расширение терапии за рамки АРТ показано при снижении уровня тромбоцитов менее 30000 клеток/мкл или менее 50000 клеток/мкл при одновременном наличии выраженной кровоточивости слизистых оболочек или таких факторов риска, как артериальная гипертензия или пептическая язва (George 1996).

**Кортикостероиды:** они входят в стандарт первичной терапии ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении. На фоне применения преднизолона или преднизона в дозе 0,5-1,0 мг/кг в 60-90 % случаев достигается существенное увеличение количества тромбоцитов (Gottlieb 1983, Abrams 1986). После достижения ответа на лечение, которое ожидается в течение нескольких дней, в течение 3-6 недель препарат должен применяться в исходной дозе, после чего, в зависимости от количества тромбоцитов (по возможности оно должно быть более 60000/мкл), доза должна постепенно снижаться. При жизнеугрожающих кровотечениях рекомендуется назначать более высокие дозы (1 г метилпреднизолона/сутки в течение 3 дней, затем – постепенное снижение дозы). Альтернативой длительной терапии преднизолоном/преднизонам, которая часто может приводить к осложнениям, особенно при

плохом иммунном статусе, является краткосрочное применение высоких доз дексаметазона. После применения дексаметазона в течение 4 дней в дозе 40 мг/сутки у ВИЧ-отрицательных пациентов с тромбоцитопенией ответ на лечение достигается в 85 % случаев. Рецидив тромбоцитопении в течение 6 месяцев возникает лишь у 50 % пациентов (Cheng 2003). После 4 курсов терапии дексаметазоном, выполненных с 14-дневным интервалом, вероятность ответа на лечение в течение как минимум 8 месяцев составляет 74 % (Mazzucconi 2007). Результаты ретроспективных исследований, проведенных на ВИЧ-отрицательных пациентах с ИТП, указывают на повышение частоты фатальных инфекций при увеличении продолжительности стероидной терапии (Godeau 2007).

**Поливалентные иммуноглобулины:** применяются в дозе 1 г/кг/сутки в течение 1-2 дней при отсутствии ответа на кортикостероиды, наличии противопоказаний к приему кортикостероидов или серьезных кровотечениях. Частота ответа на лечение составляет около 60 %. Тем не менее, без поддерживающей терапии через несколько недель количество тромбоцитов чаще всего снова снижается и приблизительно через месяц падает ниже исходного уровня до начала лечения (Godeau 2007).

**Препараты анти-(Rh)D:** Внутривенное введение анти-(Rh)D – это интересный метод лечения ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении. Механизм действия, как и в случае с поливалентными иммуноглобулинами, базируется на блокаде Fc-рецепторов макрофагов, в том числе находящихся в селезенке. Это приводит к снижению интенсивности распада тромбоцитов, связанных с аутоантителами. Частота ответа на лечение составляет 64 %, таким образом, эффективность анти-(Rh)D в отношении амплитуды и продолжительности повышения уровня тромбоцитов значительно выше, чем у иммуноглобулинов (Scaradavou 1997). Тем не менее, препарат анти-(Rh)D ВинРо (Cangene Corporation) должен быть импортирован, поскольку в 2009 году он был отозван с европейского рынка по соображениям эффективности и безопасности. Рекомендованная доза для взрослых составляет 50-75 мкг/кг массы тела, препарат вводится в виде коротких инфузий продолжительностью по 5 минут. Следует учитывать, что эффект можно ожидать лишь у Rh-положительных пациентов. У пациентов, перенесших спленэктомию, ответ на подобное лечение отсутствует или является минимальным. Существенным побочным эффектом является снижение уровня Hb (гемолитическая анемия), амплитуда которого, однако, составляет в среднем менее 1 г/дл (Scaradavou 1997). При уже развившемся гемолизе (синдром Эванса) препараты анти-(Rh)D не могут применяться.

**Спленэктомия:** является эффективным методом лечения в случае отсутствия ответа на терапию кортикостероидами и иммуноглобулинами. Количество тромбоцитов увеличивается, как правило, в течение первой послеоперационной недели, чаще всего достигаются нормальные значения, превышающие 150000 тромбоцитов/мкл (Ravikumar 1989). Дополнительного ослабления иммунной системы, потенциальный риск которого существует при спленэктомии, при долгосрочном наблюдении выявлено не было (Oksenhendler 1993). Для профилактики жизнеугрожающих инфекций не позднее двух недель до спленэктомии рекомендуется выполнить вакцинацию против пневмококка, *Haemophilus influenzae* и менингококка (George 1996). Тем не менее, ответ на вакцинацию при уровне CD4 менее 400 клеток/мкл может быть неполным (Greub 1996). В связи с этим спленэктомия должна выполняться только в случаях тяжелой тромбоцитопении, резистентной к лечению, и после наблюдения за пациентом не менее 3-6 месяцев.

**Ритуксимаб:** Препарат антител CD20 ритуксимаб успешно применялся при ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении (Ahmad 2004). Тем не менее, подобное лечение допустимо лишь после тщательного анализа ситуации (особенно при уровне CD4 <100 клеток/мкл), поскольку оно потенциально может привести к повышению восприимчивости организма к инфекциям. Зарегистрировано даже несколько случаев развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии с летальным исходом у ВИЧ-отрицательных пациентов (Carson 2009). В ходе обширного анализа литературы по

клинической эффективности ритуксимаба у ВИЧ-отрицательных пациентов (возраст более 15 лет) с ИТП было установлено, что вероятность ответа на лечение (повышение уровня тромбоцитов  $>50000/\text{мкл}$ ) составляет более 60 %. Увеличение количества тромбоцитов обычно наблюдается через 3-8 недель после начала лечения и сохраняется в течение 2-48 месяцев (Arnold 2007). В настоящее время обсуждается возможность замены спленэктомии на терапию ритуксимабом у пациентов с рефрактерной к лечению ИТП (Godeau 2007).

**Интерферон- $\alpha$ :** В небольшом двойном слепом рандомизированном исследовании было установлено, что эффективность интерферона- $\alpha$  (в дозе 3 млн МЕ 3р/нед.) у 15 пациентов с ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопенией выше, чем эффективность плацебо (Marconi 1994). После трех недель лечения было зафиксировано значительное увеличение количества тромбоцитов. Тем не менее, после окончания лечения показатели тромбоцитов вновь снижались до исходных значений. К побочным эффектам относятся гриппоподобные симптомы и (реже) цитопения.

**Заместительная терапия тромбоцитарной массой:** Поскольку существенным механизмом развития ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении является усиленное разрушение тромбоцитов, заместительная терапия тромбоцитарной массой целесообразна лишь в исключительных ситуациях, таких как жизнеугрожающее кровотечение. Одновременно вводятся кортикостероиды и/или иммуноглобулины. Перед планируемой спленэктомией заместительная терапия должна проводиться в том случае, если количество тромбоцитов на фоне адекватного лечения составляет менее 10000/мкл.

**Тромбопоэтические факторы:** Новый метод лечения предусматривает применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов. Подкожное введение пептидного препарата ромиплостима ВИЧ-отрицательным пациентам в исследованиях III фазы сопровождалось подъемом уровня тромбоцитов у 88 % пациентов, не перенесших спленэктомию, и 79 % пациентов, перенесших спленэктомию. Стойкий подъем наблюдался у 56 % и 38 % пациентов соответственно (Kuter 2008). Первичная дозировка составляет 1 мкг/кг п/к 1р/нед., затем – 1-10 мкг/кг п/к 1р/нед., с коррекцией в зависимости от количества тромбоцитов. Считается, что первый эффект появляется через 7-10 дней. Частота ответа на лечение более 80 % зафиксирована также на фоне применения «низкомолекулярного» препарата элтромбопага, имеющего такое преимущество как пероральный путь введения (Bussel 2006+2007). Первичная дозировка составляет 50 мг 1р/сутки внутрь, затем – 25-75 мг/сутки, в зависимости от уровня тромбоцитов. Считается, что первый эффект появляется через 7-10 дней. Также установлено, что элтромбопаг оказывает положительный эффект при ВИЧ- и HCV-ассоциированной тромбоцитопении (McHutchison 2007, Quach 2012). При одновременном применении ингибиторов протеазы (LPV/RTV) следует учитывать возможность снижения плазменной AUC элтромбопага на 17 % (Wire 2012). Ожидается проведение систематических исследований по ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении с целью получения достаточных данных по безопасности этих препаратов при долгосрочном применении. Оба из них не зарегистрированы в Германии в качестве препаратов для лечения ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении.

**Дополнительные методы лечения:** Сообщается о разработке большого количества других методов лечения ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении, таких как прием даназола и азатиоприна (Glatt 1995). Тем не менее, количество случаев применения подобной терапии чаще всего является небольшим, а их эффект – неподтвержденным.

#### Литература

- Abrams DI, Kiprov D, Goedert JJ, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type III and development of the AIDS in homosexual men presenting with immune thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1986; 104: 47-50. Ahmad HN, Ball C, Height SE, Rees DC. Rituximab in chronic, recurrent HIV-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2004; 127: 607-608.
- 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.

## 758 Основные проблемы ВИЧ-медицины

- Ambler KLS, Vickars LM, Leger CS, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of HIV-Associated Immune Thrombocytopenia in the HAART Era. *Adv Hematol* 2012; 2012: 1-6.
- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007; 146: 25-33.
- Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy HAART on thrombocytopenia in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1999; 341: 1239-40.
- Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 531-7.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh M, et al. Analysis of bleeding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eltrombopag, an oral platelet growth factor. *Blood* 2006; 108: 144a Abstract 475.
- Bussel JB, Kuter DJ, George JN et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355: 1672-81.
- Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-47.
- Camino N, Nunez M, Blanco F, González-Requena D, González-Lahoz J, Soriano V. Indinavir-induced thrombocytopenia. *AIDS Patient Care STD* 2003; 17: 103-4.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834-40.
- Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003; 349: 831-6.
- Eyster ME, Rabkin CS, Hilgartner MW, et al. HIV-related conditions in children and adults with hemophilia: rates, relationship to CD4 counts, and predictive value. *Blood* 1993; 81: 828-34.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
- Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 535-56.
- Glatt AE and Anand A. Thrombocytopenia in patients infected with HIV: Treatment Update. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 415-23.
- Gottlieb MS, Groopman JE, Weinstein WM, Fahey JL, Detels R: The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 208-20.
- Greub G, Erard P, von Overbeck J. HIV infection and splenectomy: 3 cases and literature review. *Schweiz Med Wochschr* 1996; 126: 1524-9.
- Heyward WL, Curran JW: The epidemiology of AIDS in the US. *Sci Am* 1988; 259: 72-81.
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
- Lebensztejn DM, Kaczmarek M. Lamivudine-associated thrombocytopenia. *AJG* 2002; 97: 2687-8.
- Marroni M, Gresele P, Landonio G, et al. Interferon- $\alpha$  is effective in the treatment of HIV-1-related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia. A prospective placebo-controlled double-blind trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 423-9.
- Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401-7.
- McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357: 2227-36.
- Mientjes GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, van den Hoek JA, Coutinho RA, von dem Borne AE. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br J Haematol* 1992; 82: 615-9.
- Najejan Y, Rain JD. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 415-20.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-207.
- Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S. Splenectomy is safe and effective in HIV-related immune thrombocytopenia. *Blood* 1993; 82: 29-32.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
- Quach H, Lee LY, Smith B, Korman T, Woolley IJ. Successful use of eltrombopag without splenectomy in refractory HIV-related immune reconstitution thrombocytopenia. *AIDS* 2012; 26: 1977-9.
- Ravikumar TS, Allen JD, Bothe A Jr, Steele G Jr. Splenectomy. The treatment of choice for HIV-related immune thrombocytopenia? *Arch Surg* 1989; 124: 625-8.
- Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89: 2689-700.
- Servais J, Nkoghe D, Schmit J-C, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J AIDS* 2001; 28: 221-5.
- Thompson GR 3rd, Lawrence VA, Crawford GE. HIV infection increases the risk of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1393-6.
- Vannappagari V, Nkhoma ET, Atashili J, Laurent SS, Zhao H. Prevalence, severity, and duration of thrombocytopenia among HIV patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Platelets*. 2011; 22: 611-8.
- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy. *Ann Intern Med* 2004; 140: 112-20.
- Walsh C, Krigel R, Lennette F, Karpatkin S. Thrombocytopenia in homosexual patients. Prognosis, response to therapy, and prevalence of antibody to the retrovirus associated with AIDS. *Ann Intern Med* 1985; 103: 542-5.
- Wire MB, McLean HB, Pendry C, Theodore D, Park JW, Peng B. Assessment of the pharmacokinetic interaction between eltrombopag and lopinavir-ritonavir in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2846-51.



### 33. ВИЧ-1-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство (HAND) и ВИЧ-ассоциированная миелопатия

CHRISTIAN EGGERS UND THORSTEN ROSENKRANZ

#### HAND

Причиной ВИЧ-1-ассоциированного нейрокогнитивного расстройства (англ. *HIV-1-associated neurocognitive disorder* (HAND)) является инфекционное поражение ЦНС под действием ВИЧ. При отсутствии лечения вирус интенсивно реплицируется в макрофагах и микроглиальных клетках вещества головного мозга. Достоверных признаков прямого инфицирования нейронов не выявлено, однако иммунопатологические изменения приводят к функциональным и структурным нарушениям в этих клетках. ЦНС представляет собой относительно независимый от гематолимфатической системы отдел организма, что создает условия для вирусной репликации и формирования квазивидов (Eggers 2003). В классификации HAND различают следующие стадии (или степени тяжести): «бессимптомное нейрокогнитивное расстройство» (ANI), «легкое нейрокогнитивное расстройство» (MND) и «ВИЧ-ассоциированная деменция» (HAD) (Antinori 2007). С увеличением продолжительности жизни пациентов распространенность HAND достигает 20-50 % (Sacktor 2002). Согласно последним работам, частота выявления нейрокогнитивных нарушений составляет от одной трети до половины ВИЧ-положительных пациентов крупной популяции. При расширении АРТ распространенность тяжелых случаев снижается, однако легких случаев – повышается (Heaton 2010+2011). В стадии CDC А частота нейрокогнитивных нарушений легкой или умеренной степени выраженности сегодня выше, чем в «эру до ВААРТ». Наличие HAND ассоциировано с укорочением продолжительности жизни (Vivithanaporn 2010). В «эру до ВААРТ» данная патология наблюдалась у 15-20 % пациентов. В эру АРТ частота снизилась, однако в меньшей степени, чем это характерно для других проявлений СПИДа (Dore 2003).

В то время как основным методом лечения HAND у наивных пациентов, безусловно, является АРТ, данные о степени выраженности и продолжительности сохранения ее эффекта являются неподтвержденными. Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с подавлением плазменной вирусемии развиваются хронические прогрессирующие, а иногда – интермиттирующие когнитивные нарушения (Brew 2004, Antinori 2007, Canestri 2010, Peluso 2012). В ходе продольных исследований по оценке течения когнитивного расстройства у пациентов с бессимптомной ВИЧ-инфекцией в течение пяти лет когнитивные способности были преимущественно стабильными (Cole 2007). Более раннее начало лечения ассоциировано со снижением частоты HAND (Crum-Ciangione (2013)). У пациентов с изначально низким уровнем CD4 через несколько лет после начала АРТ когнитивные показатели были хуже, чем у ВИЧ-отрицательных, но с тенденцией к улучшению (McCutchan 2007). Даже у пациентов, имеющих стойкое и стабильное подавление репликации вируса, часто регистрируются субъективные жалобы на снижение умственных способностей и объективное нарушение нейропсихических функций, вплоть до ВИЧ-ассоциированной деменции (Simioni 2010). Тяжелая ВИЧ-ассоциированная деменция у пациентов, получающих АРТ, сегодня встречается редко (Price 2008). Напротив, в повседневной клинической практике стали чаще наблюдаться легкие, но клинически значимые в отношении трудовой деятельности нейрокогнитивные нарушения; кроме того, в последние годы эти проявления развиваются на более ранних стадиях ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии (Sacktor 2001, Dore 2003).

В «эру до ВААРТ» основным предиктором развития HAND считалась вирусная нагрузка в ликворе и плазме крови, а также уровень CD4 в настоящее время. В настоящее время эту

взаимосвязь отрицают. В недавних перекрестных и продольных исследованиях были установлены следующие факторы риска когнитивных нарушений: минимальный уровень CD4, наличие тяжелой иммуносупрессии или СПИДа, длительный стаж ВИЧ-инфекции, низкий уровень образования, пожилой возраст и повышенная плазменная концентрация ФНО- $\alpha$  и MCP-1 (Sevigny 2004, Robertson 2007, Tozzi 2007, Bhaskaran 2008, Ellis 2011). Развитие и персистенция проявлений HAND даже на фоне АРТ, вероятно, объясняется хроническим повышением показателей иммунной активации в ЦНС (Eden 2007, Lackner 2010, du Pasquier 2013, Garvey 2013), что в определенной степени ведет к «разобщению» процессов, протекающих в системе головного мозга. В современных работах по гистопатологии есть данные о некоторых пациентах, у которых за несколько месяцев до смерти была диагностирована HAND, но после смерти признаков активной репликации вируса в веществе головного мозга выявлено не было, определялись только признаки иммунной активации и нейродегенерации (Desplats 2013, Gelman 2013).

У пациентов с выраженным подавлением репликации вируса на системном уровне тяжелые проявления ВИЧ-ассоциированной деменции развиваются редко, при этом в ликворе может определяться высокая вирусная нагрузка (так называемый «вирусный выход») (Venkataramana 2006, Canestri 2010, Peluso 2012). При гистопатологическом исследовании в этих случаях обнаруживаются скопления лимфоцитов CD8+, расположенные периваскулярно и в паренхиме, иногда в непосредственной близости от нейронов (Venkataramana 2006). При подавлении вирусной нагрузки в крови и ЦНС патогенез обусловлен синдромом восстановления иммунитета к ВИЧ.

## Клиническая картина

HAND относят к подкорковой деменции. Расширенное применение АРТ привело к изменению характеристик данного заболевания в пользу преобладания корковых признаков, характеризующихся интеллектуально-мнестическими нарушениями при меньшей выраженности моторных нарушений (Heaton 2011).

Таблица 1: Симптомы HAND (сбор анамнеза у пациента и его родственников)

Когнитивная функция	Нарушения концентрации внимания и памяти, замедление всех мыслительных процессов (восприятие, переработка данных)
Эмоциональная функция	Потеря мотивации и инициативы, социальная деградация с потерей социальных навыков (обращение с деньгами, контакт с представителями власти), депрессия, снижение способности к эмоциональным реакциям
Моторные функции	Замедление и нарушение тонкой моторики (к примеру, печатание на клавиатуре, застегивание пуговиц), нарушение походки
Вегетативные функции	Нарушение мочеиспускания (недержание), снижение либидо, эректильная дисфункция

Таблица 2: Картина HAND

Психопатологические данные	На ранних стадиях снижается способность к эмоциональным реакциям, развивается уплощение личности, отсутствие спонтанных действий, повышение отвлекаемости внимания. На прогрессирующей стадии дополнительно наблюдается нарушение временной решетки, в итоге происходит дезориентация во времени, месте и ситуации. На конечной стадии – мутизм
Нейропсихологические данные	Снижение способности к запоминанию (называемых предметов, последовательностей цифр) и ментальной гибкости (не могут, к примеру, прочитать слово по буквам в обратном порядке), нарушение исполнительных функций (тест с построением маршрута), замедление психомоторных реакций (к примеру, не могут назвать месяцы года в обратном порядке)

Таблица 2: Картина HAND (продолжение)

Неврологические данные	Ранняя стадия (ANI) часто протекает бессимптомно. На средней и поздней стадии (MND, HAD): неустойчивость походки, замедление быстрых альтернирующих движений, гипомимия, иногда – уменьшение длины шага и тремор. Позже – усиление собственных мышечных рефлексов, положительный рефлекс Бабинского, замедление саккадированных движений глаз, положительный ладонно-подбородочный, хватательный и глабеллярный рефлекс, нарушение функции сфинктеров. Иногда – сопутствующая полинейропатия. На конечной стадии – спастический тетрапарез, недержание мочи и кала
------------------------	--

HAND развивается в течение нескольких недель или месяцев. При быстром развитии необходимо думать о других причинах. Если у пациента лихорадка, он утомлен, седирован или имеет признаки острого заболевания, что сопровождается нарушением общего состояния или психического статуса, диагноз может быть выставлен только при наблюдении в динамике при улучшении состояния пациента.

Иногда родственники пациента замечают симптомы заболевания быстрее, чем сами пациенты (опрос близких пациенту людей!). К типичным жалобам относится замедление реакции, нарушение памяти, концентрации внимания и мотивации, легкие депрессивные симптомы и уплощение аффективных реакций. Корреляция между субъективными жалобами и объективными нейропсихологическими нарушениями выражена слабо (Simioni 2010). Описание симптомов и клинической картины представлено в Таблицах 1 и 2.

Однозначные нарушения активности, очаговая неврологическая симптоматика и признаки латерализации (к примеру, гемипарез, афазия) или менингизма малохарактерны для HAND, как и психические симптомы без сопутствующих когнитивно-моторных нарушений. HAND также редко сочетается с психотической симптоматикой. Малые и генерализованные эпилептические припадки также наблюдаются редко. По степени клинико-функциональной выраженности (степени тяжести) имеющиеся нарушения можно классифицировать по шкале Memorial-Sloan-Kettering (Price 1988) следующим образом:

Стадия 0:	(норма) Нормальные когнитивные и моторные функции
Стадия 0,5:	(сомнительная/субклиническая) Трудовая деятельность и повседневная активность не нарушены. Походка в норме. Возможно слабовыраженное замедление моторики глаз и конечностей
Стадия 1:	(легкая) На работе и в повседневной жизни может выполнять любую деятельность, кроме самой сложной. Однозначные признаки когнитивных или моторных нарушений. Возможна ходьба без поддержки
Стадия 2:	(средней тяжести) Пациент нетрудоспособен. В повседневной жизни может выполнять только простые действия. Нарушения походки, возможна потребность в поддержке при ходьбе
Стадия 3:	(тяжелая) Выраженные когнитивные нарушения (больше не может усваивать значимую для себя новую информацию, комплексная беседа невозможна, выраженное замедление психомоторных реакций) или выраженные моторные нарушения (ходьба возможна лишь с использованием поддержки, к примеру, колесных ходунков, значительное замедление и неловкость ручной моторики)
Стадия 4:	(конечная стадия) Полный мутизм или близкое к нему состояние. Выраженный спастический тетрапарез или тетраплегия. Недержание мочи и кала. Выражение и понимание лишь простейших вещей

## Диагностика

Выставление диагноза HAND осуществляется на основании клинических, нейропсихологических и инструментальных данных. Только результатов инструментальных

исследований для диагностики HAND недостаточно. Процесс диагностики всегда должен предусматривать исключение других заболеваний (Таблица 3).

С клинической точки зрения на первый план выходят когнитивные нарушения. Психопатологические и тем более моторные нарушения на начальных стадиях могут отсутствовать или быть единичными, однако при этом всегда присутствует выраженная деменция (стадия HAND) (Таблица 2). Существуют простые скрининговые тесты, предназначенные для оценки когнитивных нарушений по шкале ВИЧ-ассоциированной деменции (Morgan 2008, Zipursky 2013). В некоторой степени для этого служит обобщенный тест МОСА, который также применяется при болезни Альцгеймера (Overton 2013). Тем не менее, золотым стандартом диагностики является общее нейropsychологическое исследование, включающее в себя оценку когнитивной функции как минимум по пяти доменам (речь, внимание/рабочая память, абстрактное мышление/исполнительная функция, способность к обучению/ответ на запрос, скорость обработки информации, моторные навыки). В 2013 году был опубликован международный консенсус на тему скрининга, мониторинга, диагностики и лечения HAND (Mind Exchange Working 2013). Со старением популяции ВИЧ-инфицированных пациентов все большее значение приобретает дифференциальная диагностика, включающая в себя различные формы возрастной деменции, такие как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви, депрессивная псевдодеменция и т. д.

Основной задачей диагностического процесса является исключение других дифференциальных диагнозов. Методом выбора здесь является МРТ. На стадии деменции (HAND) в белом веществе часто обнаруживаются плоские, диффузные и относительно симметричные очаги повышенной интенсивности, что соответствует лейкоэнцефалопатии и общей атрофии головного мозга.

Таблица 3: Дифференциальная диагностика (выраженной) HAND и диагностические мероприятия

<b>Заболевание</b>	<b>Соответствующие диагностические мероприятия (комментарии)</b>
Первичная и дегенеративная деменция: субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (SAE), болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция, гидроцефалия с нормальным ВЧД, болезнь Паркинсона	Сбор анамнеза (характерные для данного заболевания типы нарушений, наследственный анамнез, артериальная гипертензия с поражением органов-мишеней) Подробное неврологическое обследование Нейropsychологический когнитивный профиль МРТ, ПЭТ и т. д. с типичными признаками Измерение давления ликвора, при необходимости – пробное выпускание ликвора Исследование ликвора на «маркеры деменции» (Aβ42, тау-белок)
Болезнь Крейтцфельда-Якоба	14-3-3-белок и тау-белок в ликворе, ЭЭГ, МРТ
Депрессия с «псевдодеменцией»	Психиатрическое обследование
Интоксикация	Плазменная концентрация лекарственных препаратов / скрининг на наркотики
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	Выявление поражений белого вещества на МРТ (внимание: накопление контрастного вещества при синдроме восстановления иммунитета [ВСВИ]) ПЦР ликвора на JC-вирус

Таблица 3: Дифференциальная диагностика (выраженной) HAND и диагностические мероприятия (продолжение)

Заболевание	Соответствующие диагностические мероприятия (комментарии)
Метаболическая энцефалопатия с ухудшением общего состояния	Лабораторные показатели (электролиты, почечные и печеночные пробы, при необходимости – анализ на гормоны щитовидной железы и кортизол, ОАК) Дефицит витамина В12 (метилмалоновая кислота и гомоцистеин в сыворотке крови) Гипоксемия (анализ газового состава крови) Резкое нарушение общего состояния? (лежачее положение при кахексии, лихорадка)
Нейросифилис	Серологическая диагностика и анализ ликвора (плеоцитоз >15/мкл) (антитела могут отсутствовать, как и при прогрессирующих формах сифилиса)
Первичная лимфома ЦНС	КТ / МРТ / ПЭТ или SPECT (уни- или мультифокальные поражения, чаще всего возле желудочков; на диффузно-взвешенном изображении наблюдается снижение диффузии) Цитологическое исследование ликвора (при необходимости – иммуноцитологическое исследование) ПЦР на ВЭБ (ПЦНС почти всегда вызвана ВЭБ-инфекцией)
Токсоплазмоз	КТ / МРТ (уни- или мультифокальные поражения, накапливающие контрастное вещество; на диффузно-взвешенном изображении наблюдается усиление диффузии в центральной части абсцесса) Выявление антител в крови и ликворе (серонегативность в случае токсоплазмоза встречается редко)
ЦМВ-энцефалит	ПЦР ликвора на ЦМВ и выявление антигена pp65 в крови, обработанной ЭДТА; серологическое исследование на ЦМВ; МРТ (субэпендимальное накопление контрастного вещества); осмотр офтальмолога
Криптококкоз	Люмбальная пункция (давление ликвора часто повышено, количество клеток и белка иногда нормальное), окрашивание препарата тушью, посев на культуру грибов, выявление криптококкового антигена
ВЗВ-энцефалит	ПЦР ликвора на ВЗВ и серологическое исследование крови

Тем не менее, данные, полученные этими методами, не отличаются ни специфичностью, ни высокой чувствительностью в отношении HAND; они могут также свидетельствовать о микроангиопатической лейкоэнцефалопатии у пожилых пациентов с сопутствующей гипертензией. В отличие от ПМЛ, так называемые U-образные волокна в процесс чаще всего не вовлекаются, т.е. изменения не достигают коры головного мозга. Наличие очагов повышенной интенсивности, расположенных с выраженной асимметрией, множественных инфарктов, отека, объемных образований и участков накопления контрастного вещества для HAND не характерно.

Количество клеток в ликворе чаще всего варьирует от нормального до низкого. У пациентов, получающих как минимум частично эффективную АРТ, оно также может быть слегка повышенным, что свидетельствует о воспалительном характере HAND и ее вероятном развитии в рамках ВСВИ. Уровень общего белка и доля альбумина в нем могут быть слегка повышены (нарушение ГЭБ). Наличие олигоклональных связей и повышение доли IgG как проявление аутохтонной продукции IgG в ЦНС не являются специфичными признаками и обнаруживаются уже на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции.

У пациентов с деменцией, не получающих АРТ, вирусная нагрузка в ликворе статистически значимо выше, чем у пациентов без деменции, однако в отдельных случаях эта связь имеет

небольшое диагностическое значение. Кроме того, корреляция с приемом антиретровирусных препаратов больше не считается значительной (Mc Arthur 2004, Heaton 2011). Чтобы отличить данное заболевание от болезни Альцгеймера и болезни Крейтцфельда-Якоба целесообразно выполнить анализы на содержание в ликворе Аβ42, тау-белка, фосфорилированных белков и белка 14-3-3. Тем не менее, изолированные изменения (снижение) уровня Аβ42 могут наблюдаться и у пациентов с HAND (Clifford 2009).

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) не имеет отклонений от нормы или характеризуется незначительными общими изменениями в виде замедления базального ритма. Общие изменения средней или тяжелой степени выраженности или стойкие значительные очаговые нарушения характерны для других заболеваний.

Крайне частым дифференциальным диагнозом является так называемая депрессивная псевдодеменция, при которой пациент предъявляет жалобы на когнитивные нарушения на фоне депрессивного состояния, тем не менее, в ходе нейропсихологического тестирования объективные признаки этого не выявляются.

## Лечение

Целью этиотропной терапии HAND является подавление вирусной репликации в ЦНС. Кроме того, даже несмотря на возможность изолированной репликации в ЦНС, АРТ в большинстве случаев приводит к быстрому снижению вирусной нагрузки в ликворе (Eggers 1999). Параллельно с этим в течение первых 3-9 месяцев происходит улучшение нейрокогнитивных показателей (Price 1999, Cysique 2009). Иногда эффект АРТ впечатляет: она сама по себе может скорректировать тяжелую деменцию (HAD) с потребностью в уходе, вплоть до восстановления трудоспособности. При этом на МРТ могут изначально наблюдаться признаки прогрессирующего течения лейкоэнцефалопатии, но у многих пациентов они подвергаются обратному развитию в течение 1-2 лет. Установление стойкой нетрудоспособности на основании легкой формы HAND или подозрения на нее мы считаем принципиально не оправданным.

**Выбор АРТ:** Вопрос о том, какие антиретровирусные препараты и в каких комбинациях оптимально назначать, остается неуточненным. Сообщения о недостаточном подавлении вирусной нагрузки в ликворе на фоне монотерапии ИП, характеризующимися умеренным проникновением в ЦНС (Gutmann 2010), указывают на то, что основную роль играет степень пенетрации в ликвор и вещество головного мозга.

Letendre et al. внедрили в практику так называемый «индекс пенетрации в ЦНС» (CPE), который позволяет разделить антиретровирусные препараты на 4 категории на основании степени проникновения в ЦНС. К настоящему моменту данные о значении этого индекса неоднократно модифицировались (Letendre 2008 +10):

Таблица 4: Индекс эффективности пенетрации в ЦНС (CPE) (модификация Letendre 2010)

	Резко выше среднего	Выше среднего	Средний	Ниже среднего
НИОТ	AZT	Абакавир FTC	DDI ЗТС	Тенофовир
ННИОТ	Невирапин	Этравирин Эфавиренз	Рилпивирин	
ИП	Индинавир/г	Дарунавир/г Фосампренавир/г Индинавир Лопинавир/г	Атазанавир Атазанавир/г Фосампренавир	Нелфинавир Ритонавир Саквинавир Саквинавир/г Типранавир/г
Ингибиторы проникновения		Маравирок		T-20
Ингибиторы интегразы	Долутегравир	Ралтегравир	Элвитегравир/с	

В некоторых нерандомизированных исследованиях при назначении препаратов с более высоким индексом СРЕ было выявлено усиление эффекта АРТ в отношении подавления вирусной нагрузки в ликворе и улучшения нейрокогнитивных функций (Letendre 2008, Cysique 2009). Причем эффект в отношении вирусной нагрузки в ликворе наблюдался даже у пациентов, уже имеющих стойкое подавление вирусной нагрузки в плазме крови (Cusini 2013, Vassallo 2014). Тем не менее, эти данные не носят однозначного характера. Так в одной из небольших работ было подтверждено снижение вирусной нагрузки в ликворе, но улучшения когнитивных функций зарегистрировано не было (Marra 2009). В другом исследовании, проведенном на пациентах с долгосрочным подавлением репликации вируса, индекс СРЕ оказывал лишь незначительное влияние на когнитивную функцию (Simioni 2010). Еще в одном небольшом рандомизированном исследовании, напротив, оптимальное улучшение нейрокогнитивных функций наблюдалось на фоне применения AZT/ABC, а также их комбинаций с другими препаратами, имеющими высокий индекс СРЕ (Winston 2010). Кроме того, в условиях повышения частоты сообщений о неврологически симптомной репликации вируса в ЦНС, несмотря на подавление плазменной вiremии (вирусный выход) и улучшение после переключения на препараты, хорошо проникающие в ЦНС (Canestri 2010, Peluso 2012), рекомендуется в каждую схему АРТ включать препараты, хорошо проникающие в ликвор – особенно при наличии симптомных проявлений со стороны ЦНС. Другими обоснованиями необходимости формирования достаточной концентрации действующего вещества в ЦНС являются изолированное выявление мутаций резистентности у вирусов, содержащихся в ликворе (Smit 2004, Canestri 2010), и выполнение ЦНС роли вирусного резервуара.

Несмотря на то, что в течение длительного времени нейрокогнитивные последствия ВИЧ-инфекции мало учитывались при принятии решения о назначении терапии, согласно современным рекомендациям Европейского клинического общества СПИДа, показанием к назначению АРТ является наличие даже небольших когнитивных нарушений ([www.europeanaidsclicalsociety.org](http://www.europeanaidsclicalsociety.org), доступ 6/13).

Как АРТ-наивные, так и получающие АРТ ВИЧ-инфицированные пациенты должны регулярно проходить скрининговое нейрокогнитивное обследование (Mind Exchange Working 2013). Интервалы между обследованиями могут варьировать от 6 до 24 месяцев, в зависимости от риска развития HAND. Скрининговое обследование должно включать в себя опрос пациента и (при необходимости) его родственников на предмет наличия симптомов когнитивных нарушений. Для этого пригоден скрининговый тест оценки по шкале ВИЧ-ассоциированной деменции (Sakamoto 2013). Мониторинг HAND рекомендуется проводить с частотой от одного раза в два месяца до одного раза в два года, в зависимости от ряда обстоятельств: тяжести нейрокогнитивных нарушений, вирусологического и иммунологического ответа на АРТ (Mind Exchange Working 2013).

Продолжают изучаться дополнительные препараты, не имеющие первичного противовирусного действия, эффект которых направлен на модуляцию воспалительного процесса в головном мозге, нейротрансмиссии и структурной нейрональной целостности. До настоящего времени эти препараты не имеют клинического значения.

## **ВИЧ-ассоциированная миелопатия**

### **Эпидемиология и патология**

ВИЧ-ассоциированная миелопатия (ВИЧМ) – это состояние, которое крайне редко встречается у пациентов, получающих противовирусную терапию. Поскольку оно может развиваться даже без нейропсихологических нарушений, характерных для HAND, ВИЧМ рассматривается как отдельная нозологическая форма. Наиболее часто данный диагноз коррелирует с такими морфологическими изменениями, как вакуолизация с преимущественным поражением боковых канатиков на уровне грудного и шейного отделов

спинного мозга, а также наличие липидсодержащих макрофагов (Petito 1985). У ВИЧ-отрицательных пациентов гистопатологическая картина также соответствует вакуолизированной миелопатии; она напоминает фуникулярный миелоз при дефиците витамина В12. Поскольку обнаружить в пораженных участках продукты вирусной активности удается не всегда, значение ВИЧ для развития ВИЧМ не подтверждено достоверно.

В настоящее время обсуждается патогенетическая роль нарушений кобаламин-зависимого трансметилирования. Как и НАД, ВИЧМ встречается преимущественно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Лишь у части пациентов, имеющих признаки ВИЧМ на аутопсии, при жизни наблюдалась соответствующая клиническая симптоматика (dal Pan 1994).

## Клиническая картина и диагностика

Выставление диагноза ВИЧМ основано на клинических признаках резко выраженной тетрапареза со спастически-атактическими нарушениями походки, гиперрефлексией и положительным рефлексом Бабинского, также характерны нарушение контроля над сфинктерами, эректильная дисфункция, слабовыраженные нарушения чувствительности по типу «перчаток и носков». Диагноз ВИЧМ может быть выставлен только в том случае, если одновременно существующая деменция по степени выраженности значительно уступает миелопатическим проявлениям. Поражения длинных проводящих путей с электрофизиологической точки зрения могут проявляться замедлением латентности магнитно-стимулированных и соматосенсорных вызванных потенциалов (МЕР и СЕР). Анализ ликвора и визуализационная картина (МРТ спинного мозга) при этом не имеют патологических изменений или имеют лишь неспецифические изменения, что позволяет провести дифференциальную диагностику (Таблица 5). Диагноз всегда должен быть подтвержден МРТ шейного и (при необходимости) грудного отдела спинного мозга.

Таблица 5: Дифференциальная диагностика ВИЧ-ассоциированной миелопатии и диагностические мероприятия

Заболевание	Соответствующие диагностические мероприятия (комментарии)
Механическая компрессия спинного мозга (цервикальная миелопатия, пролапс межпозвоночного диска)	Дегенеративные изменения шейных позвонков На МРТ признаки сдавления ликворных пространств и повышения плотности головного мозга
Нейросифилис	Серологическая диагностика и анализ ликвора (плеоцитоз) – антитела могут отсутствовать, как и при прогрессирующих формах сифилиса
ЦМВ-миелопатия	Анализ ликвора (признаки воспаления) ПЦР ликвора на ЦМВ Выявление антител в крови и ликворе (возможно повышение уровня IgG, индекс антител)
Токсоплазмоз	Очаги, накапливающие контрастное вещество, на МРТ
ВЗВ-миелит	Анализ ликвора (выраженные признаки воспаления) Выявление антител в крови и ликворе, ПЦР ликвора на ВЗВ В большинстве случаев предшествующие или сопутствующие кожные проявления герпес зостер и сопутствующий радикулит
ВПГ-миелит	Анализ ликвора (признаки воспаления могут отсутствовать), ПЦР на ВПГ
HTLV-1 (тропический спастический парапарез)	Пребывание в странах Карибского региона, Западной Африке и Восточной Азии, чаще всего хроническое течение, нарушения со стороны мочевого пузыря, воспалительные изменения в ликворе, антитела к HTLV-1



Таблица 5: Дифференциальная диагностика ВИЧ-ассоциированной миелопатии и диагностические мероприятия (продолжение)

Заболевание	Соответствующие диагностические мероприятия (комментарии)
Фуникулярный миелоз	Плазменная концентрация витамина В12, макроцитоз
Наследственные дегенеративные заболевания (наследственный спастический спинальный паралич, аденолейкодистрофия, атаксия Фридрейха и т. д.)	Соответствующие исследования, касающиеся общего неврологического статуса

## Лечение

Течение ВИЧМ может в значительной мере улучшаться даже на фоне монотерапии антиретровирусным препаратом (Oksenhendler 1990). Это было также подтверждено в казуистических случаях применения комбинированной терапии. Прием L-метионина в контролируемом исследовании сопровождался улучшением электрофизиологических показателей, но без положительной клинической динамики. Лечебная гимнастика может позволить сохранить способность к самостоятельной ходьбе.

### Литература

- Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-1799.
- Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Neurology* 2008;63:213-221. Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S75-78.
- Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010;50:773-800.
- Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, et al. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 2009;73:1982.
- Cole MA, Margolick JB, Cox C, et al. Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology* 2007;69:2213-2220.
- Crum-Cianflone NF, Moore DJ, Letendre S, et al. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology* 2013;80:371-379.
- Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, et al. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:28-35.
- Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 2009;73:342-348.
- dal Pan GJ, Glass JD and McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. *Neurology* 1994;44:2159-2164.
- Desplats P, Dumaop W, Smith D, et al. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. *Neurology* 2013;80:1415-1423.
- Dore GJ, McDonald A, Li Y, et al. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of HAART. *AIDS* 2003;17:1539-1545.
- du Pasquier RA, Jilek S, Kalubi M, et al. Marked increase of the astrocytic marker S100B in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients on LPV/r-monotheapy. *AIDS* 2013;27:203-210.
- 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;196:1779-1783.
- Eggers C, Hertogs K, Stuerenburg 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;17:1897-1906. 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1999;20:259-264.
- Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011;25:1747-1751.
- Garvey LJ, Pavese N, Politis M, et al. Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART; An 11C-PK11195 PET study. *AIDS* 2013;28:67.
- Gelman BB, Lisinicchia JG, Morgello S, et al. Neurovirological correlation with HIV-associated neurocognitive disorders and encephalitis in a HAART-era cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:487-495.
- Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotheapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010;24:2347.
- Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010;75:2087-2096.

## 768 Основные проблемы ВИЧ-медицины

- Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology* 2011;17:3-16. Lackner P, Kuenz B, Reindl M, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study. *Journal of Neuroinflammation* 2010;7:79.
- Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, et al. Correlates of CSF viral loads in 1,221 volunteers of the CHARTER cohort. Abstract 172, CROI 2010, San Francisco.
- 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, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009;23:1359-1366.
- Mc Arthur JC, Mc Dermott MP, Mc Clernon D, et al. Attenuated CNS Infection in Advanced HIV/AIDS With Combination Antiretroviral Therapy. *Archives of Neurology* 2004;61:1687-1696.
- McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *Aids* 2007;21:1109-1117.
- Mind Exchange Working G. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis* 2013;56:1004-1017.
- Morgan EE, Woods SP, Scott JC, et al. Predictive Validity of Demographically Adjusted Normative Standards for the HIV Dementia Scale. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:83-90.
- Munoz-Moreno JA, Prats A, Perez-Alvarez N, et al. A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients: the NEU screen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:585-592. Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranet J, et al. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. *American Journal of Medicine* 1990;88:65N-66N.
- Overton ET, Azad TD, Parker N, et al. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J Neurovirol* 2013;19:109-116.
- Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, et al. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS* 2012;26:1765-1774. Petito CK, Navia BA, Cho ES, et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine* 1985;312:874-849. Price RW and Brew BJ. The AIDS dementia complex. *Journal of Infectious Diseases* 1988;158:1079-1083.
- Price RW and Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *Journal of Infectious Diseases* 2008;197 Suppl 3:S294-306.
- 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 Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team. *AIDS* 1999;13:1677-1685.
- Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007;21:1915-1921.
- Sacktor N. The epidemiology of hiv-associated neurological disease in the era of HAART. *J Neurovirol* 2002;8 Suppl 2:115-121.
- Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001;56:257-260.
- Sakamoto M, Marcotte TD, Umlauf A, et al. Concurrent classification accuracy of the HIV dementia scale for HIV-associated neurocognitive disorders in the CHARTER Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:36-42. 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;63:2084-2090.
- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010;24:1243-1250.
- Smit TK, Brew BJ, Tourtellotte 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. *Journal of Virology* 2004;78:10133-10148.
- Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 2007;45:174-182.
- Vassallo M, Durant J, Biscay V, et al. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? *AIDS* 2014;28:493-501.
- Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology* 2006;67:383-388.
- Vivithanaporn P, Heo G, Gamble J, et al. Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology* 2010;75:1150-1158.
- Winston A, Duncombe C, Li PC, et al. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2010;50:920-929.
- Winston A, Puls R, Kerr SJ, et al. Dynamics of cognitive change in HIV-infected individuals commencing three different initial antiretroviral regimens: a randomized, controlled study. *HIV Med* 2012;13:245-251.
- Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS* 2013;27:2385-2401.

## 34. Нейромышечные заболевания

THORSTEN ROSENKRANZ UND CHRISTIAN EGGERS

### Полинейропатия и полирадикулит

Заболевания периферических нервов являются наиболее частым неврологическим осложнением ВИЧ-инфекции. В эру современной АРТ они встречаются приблизительно у 30 % пациентов (Evans 2011). При этом первичная ВИЧ-ассоциированная нейропатия отошла на второй план по сравнению с медикаментозно-токсической (Gonzalez-Duarte 2008). Даже с учетом редкости других форм, крайне важно поставить диагноз быстро, поскольку многие из этих заболеваний подлежат целенаправленному этиотропному лечению.

### Клиническая картина

#### **Острый воспалительный демиелинизирующий полинейроадикулит (ОВДП, острый синдром Гийена-Барре, острый СГБ)**

ОВДП является характерным проявлением ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания, в том числе стадии сероконверсии, в рамках ВСВИ встречается редко. В течение периода от нескольких дней до не более чем 4 недель типичным образом развиваются симметричные парезы нижних и верхних конечностей, которые часто начинаются от дистальных отделов конечностей и имеют восходящий характер с поражением мускулатуры туловища и черепно-мозговых нервов, что может привести к дыхательной недостаточности и дисфагии. На начальных этапах наиболее выраженными симптомами часто бывают сенсорные нарушения, которые проявляются в форме болей и парестезий; тем не менее, дефицит чувствительности чаще всего не относится к ведущим клиническим проявлениям. При поражении вегетативных нервов возможны жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма или колебания артериального давления. Утрачиваются собственные мышечные рефлексы. При анализе ликвора в типичных случаях выявляются нарушения гематоликворного барьера со значительным повышением уровня общего белка и плеоцитозом не более 50 клеток/мкл. Независимо от наличия или отсутствия лечения, не позднее чем через четыре недели заболевание переходит в фазу плато, которая длится в течение нескольких недель, после чего происходит постепенное развитие ремиссии. Эта стадия может длиться от нескольких недель до двух лет. Приблизительно в 30 % случаев заболевание приводит к инвалидности.

#### **Хронический воспалительный демиелинизирующий полинейроадикулит (ХВДП, хронический синдром Гийена-Барре)**

В отличие от ОВДП, ХВДП – это хроническое прогрессирующее или рецидивирующее заболевание. Парезы и нарушения чувствительности часто развиваются уже в течение нескольких месяцев. В большинстве случаев возникает арефлексия. Течение заболевания может как быть прогрессирующим, так и характеризоваться рецидивами, периодами частичной ремиссии и стабильного состояния различной продолжительности. В отличие от ВИЧ-отрицательных пациентов, повышение уровня белка в ликворе не всегда наблюдается при нормоцитозе, но часто наблюдается при умеренном плеоцитозе (до 50 клеток/мкл), таким образом, наличие классической «альбумино-цитологической» диссоциации не обязательно. Кроме того, ХВДП встречается преимущественно на ранних стадиях инфекции.

### Нейропатия при васкулите

В редких случаях ВИЧ-инфекция сопровождается развитием некротизирующего васкулита. При этом на первый план выходит поражение *Vasa nervorum*, однако проявляется данное заболевание как ПНП. Чаще всего речь идет о рецидивирующем множественном

мононеврите с острыми и асимметричными, сенсомоторными проявлениями со стороны отдельных нервов, дистальная симметричная ПНП наблюдается редко.

Таблица 1: Формы полинейропатии и полирадикулита при ВИЧ-инфекции

Форма	ВИЧ-инфекция	Клиническая картина	Особенности
<b>Первичные ВИЧ-ассоциированные полинейропатии</b>			
Острый воспалительный демиелинизирующий полинейропатия (острый синдром Гийена-Барре, СГБ)	Сероконверсия, бессимптомная стадия с начинающимся иммунодефицитом или без него	Симметричные парезы, преобладают нарушения чувствительности, чаще всего арефлексия	Демиелинизация по данным электронейрографии, значительные нарушения целостности гематоликворного барьера и умеренный плеоцитоз в ликворе (до 50 клеток/мкл)
Хронический воспалительный демиелинизирующий полинейропатия (ХВДП, хронический СГБ)	Бессимптомная стадия, возможно с начинающимся иммунодефицитом, редко – СПИД	Дистальные и проксимальные парезы, преобладают нарушения чувствительности, часто развивается арефлексия	Демиелинизация по данным электронейрографии, значительные нарушения целостности гематоликворного барьера и умеренный плеоцитоз в ликворе (до 50 клеток/мкл)
Нейропатия при васкулите	Бессимптомная стадия с начинающимся иммунодефицитом или без него, редко – СПИД	Чаще всего множественные, асимметричные поражения отдельных нервов, редко – дистальные симметричные сенсомоторные дефекты	Повышение уровня АНА и циркулирующих иммунных комплексов, криоглобулинемия, часто сопутствующая HCV-инфекция; выявление признаков васкулита при биопсии нервов, мышц, почек и других органов
Нейропатия при синдроме диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ)	Начинающийся иммунодефицит	Чаще всего дистальные симметричные, редко – мультифокальные, сенсомоторные дефекты	Картина, напоминающая синдром Шегрена, количество лимфоцитов CD8 > 1200 клеток/мкл
Дистальная, симметричная, преимущественно сенсорная, аксональная полинейропатия	Чаще СПИД или тяжелый иммунодефицит	Дистальные, симметричные, преимущественно чувствительные нарушения со стороны нижних конечностей, часто сопровождаются болевым синдромом	Аксональные изменения преимущественно чувствительных нервов нижних конечностей на электронейрографии
<b>Вторичные полинейропатии</b>			
Медикаментозно-токсическая полинейропатия	Начинающийся или прогрессирующий иммунодефицит	Дистальные, симметричные, преимущественно чувствительные нарушения со стороны нижних конечностей, часто сопровождаются болевым синдромом	На фоне терапии D4T, DDI, DDC, дапсоном, винкристином

Таблица 1: Формы полинейропатии и полирадикулита при ВИЧ-инфекции (продолжение)

Форма	ВИЧ-инфекция	Клиническая картина	Особенности
<b>Вторичные полинейропатии</b>			
Медикаментозно-токсическая полинейропатия	Начинающийся или прогрессирующий иммунодефицит	Дистальные, симметричные, преимущественно чувствительные нарушения со стороны нижних конечностей, часто сопровождаются болевым синдромом	На фоне терапии D4Т, DDI, DDC, дапсоном, винкристином
Синдром острой нейромышечной слабости	Начинающийся или прогрессирующий иммунодефицит	Быстро прогрессирующий тетрапарез, чаще всего лишь незначительные чувствительные нарушения	Лактацидоз чаще всего развивается на фоне приема НИОТ; в большинстве случаев – аксональные изменения, возможно развитие миопатии
Множественный мононеврит при ЦМВ-инфекции или лимфоме	СПИД	Асимметричные сенсомоторные дефекты	ЦМВ-инфекция других органов, обнаружение ДНК ЦМВ в плазме крови; лимфома в анамнезе
Полирадикулит при ЦМВ-инфекции, туберкулезной инфекции или при лимфоматозном менингеозе	СПИД	Вялый парапарез нижних конечностей, нарушения сенсорного характера, в том числе со стороны мочевого пузыря	ЦМВ-инфекция других органов (ДНК ЦМВ!), кислотоустойчивые бактерии или клетки лимфомы в ликворе

В ходе развития патологического процесса возможно вовлечение других органов, таких как почки, скелетные мышцы и миокард, которое и определяет прогноз заболевания. Кроме того, установлено наличие взаимосвязи между криоглобулинемией и гепатитом С.

### Нейропатия при синдроме диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ)

При СДИЛ, заболевании, картина которого подобна синдрому Шегрена, в большинстве случаев кроме «сухого синдрома» наблюдается дистальная симметричная ПНП (Gulbus 2012). Выраженная инфильтрация клетками CD8+ приводит к развитию не только сухого синдрома, но и пневмонита, лимфаденита, гастрита, нефрита или спленомегалии (см. также главу *Ревматические заболевания*).

### Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия (ДССП)

ДССП – это однозначно наиболее частая форма ВИЧ-ассоциированной нейропатии, которая встречается в прогрессирующей стадии ВИЧ-инфекции. К факторам риска относятся пожилой возраст, прием наркотиков, HTLV-1-коинфекция, сахарный диабет, прием статинов и гипертриглицеридемия (Banerjee 2011, Evans 2011, RobinsonPapp 2012, Silva 2012). Клиническая картина (см. Таблицу 3) характеризуется лишь медленно прогрессирующими чувствительными нарушениями (по типу раздражения нерва или выпадения его функций) со стороны стоп и голеней. Помимо чувства онемения, а также парестезий и дизестезий, в 30-50 % случаев возникают боли, которые пациенты описывают как жгучие или колющие. Часто их выраженность максимальна в области подошв и больших пальцев стоп, боли усиливаются при ходьбе.

Таблица 2: Клиническая картина ВИЧ-ассоциированной дистальной симметричной сенсорной полинейропатии

Чувство онемения, боли, дизестезии и парестезии стоп

Отсутствие ахиллова рефлекса

Снижение вибрационной чувствительности в области первого плюснефалангового сустава

Моторные нарушения отсутствуют или выражены в незначительной степени

Верхние конечности не поражаются или поражаются в крайне незначительной степени

Медленное хроническое течение

Выявление методом электромиографии/электронейрографии признаков аксонального повреждения преимущественно чувствительных нервов нижних конечностей

Вегетативные нарушения: ортостатическая дисрегуляция, нарушения эрекции, трофические нарушения со стороны кожи и ее придатков

В большинстве случаев отсутствуют рефлексы с ахилловых сухожилий. На ранних этапах наблюдается снижение вибрационной чувствительности в области больших пальцев и лодыжек. Позже развиваются гипоэстезии и гипоалгезии по типу «носков и чулок». Атрофия и парезы мелких мышц стопы с искривлением пальцев – это поздние симптомы. Поражение кистей рук встречается редко. Прогрессирование нарушений по проксимальному типу с их распространением на бедра и туловище, а также клинически значимые парезы мускулатуры нижних конечностей являются нетипичными, поэтому при их наличии следует думать о других заболеваниях. Клиническая картина включает в себя поражение симпатических и парасимпатических нервных волокон (Robinson-Papp 2013), что может быть причиной ортостатической дисрегуляции, эректильных нарушений и трофических поражений кожи и ее придатков. Вследствие дисрегуляции функции сосудов часто наблюдается появление фиолетовых пятен на стопах и голени в положении стоя или сидя.

## Медикаментозно-токсическая полинейропатия

Нуклеозидные аналоги DDI и D4T (ранее также DDC) в 10-30 % случаев вызывают дистальную симметричную сенсорную аксональную полинейропатию, которую невозможно отличить от ВИЧ-ассоциированной ДССП ни клинически, ни методом электронейрографии. Решающее значение имеет медикаментозный анамнез. Более чем в 90 % случаев D4T-индуцированной нейропатии должно наблюдаться патологическое повышение сывороточного уровня лактата (Brew 2003). В первое время после отмены препарата жалобы могут даже усиливаться. В среднем до уменьшения выраженности симптомов проходит 10-12 недель, в некоторых случаях жалобы не исчезают полностью. В этих случаях следует думать о возможном дополнительном поражении периферических нервов под действием ВИЧ. Наличие субклинических нарушений, выявляемых электронейрографически, еще до начала лечения повышает риск развития нейротоксической ПНП на фоне АРТ. В инструкции ко многим ИП, в том числе новым, ПНП указана в разделе «Побочные эффекты», поскольку в регистрационных исследованиях развитие ПНП в опытных группах наблюдалось несколько чаще, чем в контрольных группах. Комбинация данных препаратов с DDI, D4T и DDC, по-видимому, сама по себе является фактором риска развития нейропатии (Ellis 2008, Evans 2011). Тем не менее, до сих пор не было получено сообщений о ПНП, которая развилась бы на фоне приема ИП и исчезла бы после отмены данного препарата. Согласно нашему клиническому опыту, риск развития ПНП при приеме ИП является крайне низким. Отдельные случаи демиелинизирующей нейропатии описаны у пациентов, принимавших дарунавир, однако причинно-следственная связь при этом остается сомнительной (Lorber 2013).

Таблица 3: Основные нейротоксичные препараты, применяемые в ВИЧ-медицине

Виростатики	DDI, D4T, (ранее применялся) DDC
Антибиотики	Дапсон, метронидазол, изониазид
Цитостатики	Винкристин, этопозид

### Синдром острой нейромышечной слабости при лактацидозе

В рамках лактацидоза, чаще всего индуцированного приемом НИОТ, может наблюдаться быстрое, прогрессирующее развитие тетрапареза, потенциально приводящее к летальному исходу, причем эти проявления могут имитировать ОВДП. Чаще всего причиной этого является аксональное повреждение нервов, однако в отдельных случаях также определяются демиелинизирующие изменения. У небольшой доли пациентов мышечная биопсия позволяет выявить признаки миозита или митохондриальной миопатии (Simpson 2004).

### Полинейропатии и полирадикулиты при других заболеваниях

ПНП по типу множественного мононеврита с картиной, аналогичной наблюдаемой при васкулите (см. выше), в редких случаях может быть обусловлена ЦМВ-инфекцией или неходжкинской лимфомой. Острый или подострый радикулит с преимущественным поражением «конского хвоста» (*Cauda equina*), характеризующийся быстрым прогрессирующим течением, вялыми проксимальными и дистальными парезами нижних конечностей, сенсорными нарушениями со стороны мочевого пузыря и прямой кишки, а также нарушениями чувствительности, может развиваться при оппортунистических инфекциях (ЦМВ, туберкулез) или лимфоматозном менингозе. К другим причинам относится избыточное употребление алкоголя, сахарный диабет и недостаточное питание у пациентов с длительно существующими нарушениями со стороны ЖКТ, болезнями потребления или кахексией.

### Диагностика

Анамнез и результаты клинического обследования в большинстве случаев позволяют отнести имеющееся заболевание к одной из вышеперечисленных форм ПНП. Первый этап инструментальной диагностики служит для того, чтобы подтвердить диагноз ПНП и отдифференцировать ее, к примеру, от миелопатии. Инвазивные мероприятия (вплоть до биопсии нервной ткани) проводятся только в том случае, если стадия ВИЧ-инфекции не соответствует данной форме полинейропатии (к примеру, ДССП с болевым синдромом при хорошем иммунном статусе, низкой вирусной нагрузке и без приема нейротоксичных препаратов). В практической деятельности хорошо зарекомендовала себя диагностическая тактика, описанная в Таблице 4.

Таблица 4: Диагностика полинейропатий и полирадикулитов

Исследование	Результаты	Предполагаемый диагноз
Общерекомендованные исследования при подозрении на полинейропатию		
Сбор анамнеза	Прием лекарственных препаратов	Медикаментозно-токсическая ПНП Нейропатия или радикулит при ЦМВ-инфекции, лимфоме и т. д. Этилтоксичная полинейропатия
	Оппортунистические инфекции	
	Употребление алкоголя	
Неврологическое обследование	Подтверждение синдрома ПНП	К примеру, отсутствие миопатии или миелопатии
Электромиография	Верификация нейропатии	К примеру, отсутствие миопатии или миелопатии ОВДП, ХВДП ДССП, множественная нейропатия, СДИЛ
Электронейрография	Демиелинизация	
	Аксональная нейропатия	

Таблица 4: Диагностика полинейропатий и полирадикулитов (продолжение)

Исследование	Результаты	Предполагаемый диагноз
Анализ крови	НbA1c, гликемический профиль	Диабетическая полинейропатия
	Концентрация витаминов B12, B1, B6, железа, ферритина	Нейропатия вследствие недостаточного питания или мальабсорбции
	АНА, криглобулины, серологическое обследование на HCV-инфекцию, циркулирующие иммунные комплексы, АНЦА, Серологическое обследование на трепонемы	Васкулит с нейропатией Нейросифилис
	Количество CD8 > 1200/мкл Лактат ДНК ЦМВ (только при уровне CD4 < 100/мкл)	Диффузный инфильтративный лимфоцитоз с нейропатией НИОТ-нейропатия Множественная нейропатия, Радикулит при ЦМВ-инфекции
<b>Дополнительные исследования, необходимые только при подозрении на определенные заболевания</b>		
Анализ ликвора	Нарушение гемато-ликворного барьера	ОВДП, ХВДП
	Гранулоцитарный плеоцитоз, ДНК ЦМВ	ЦМВ-полирадикулит
	Злокачественные клетки, ДНК ВЭБ	Лимфоматозный менингоз
Пробы на вегетативные функции (к примеру, проба Шеллонга, проба на кожную симпатическую реакцию, вариабельность частоты сердечного ритма)	Смешанноклеточный плеоцитоз, кислотоустойчивые бактерии, ДНК микобактерий	Туберкулезный полирадикулит
	Нейропатия с поражением симпатических и/или парасимпатических нервов	Сопутствующая автономная нейропатия с такими проявлениями, как ортостатическая дисрегуляция, нарушения эрекции
МРТ поясничного отдела позвоночника	Объемное образование в области Cauda equina	Лимфома спинного мозга Токсоплазмоз спинного мозга
Биопсия нервной и мышечной ткани	Некротизирующий васкулит Периваскулярная инфильтрация лимфоцитами CD8+ без некроза сосудов	Васкулит с нейропатией Диффузный инфильтративный лимфоцитоз с нейропатией

Иногда пациенты предъявляют жалобы на выраженные боли и нарушения чувствительности, соответствующие полинейропатии, что не подтверждается патологическими клиническими данными. В этих случаях чаще всего имеет место изолированное поражение мелких нервных волокон (нейропатия мелких волокон), которое невозможно выявить методом стандартного электронейрографического исследования. В большинстве случаев диагноз удастся поставить методом биопсии кожи (выявляется уменьшение количества свободных нервных окончаний) или методом вызванных потенциалов (Obermann 2007).

## Лечение

При ОВДП показали свою эффективность внутривенное введение иммуноглобулинов и плазмаферез. При ХВДП дополнительно назначают кортикостероиды. Ответ на лечение



может характеризоваться резко выраженными индивидуальными различиями. Иногда требуемая долгосрочная глюкокортикоидная терапия является проблематичной при невозможности снижения дозы до уровня ниже порогового значения для развития болезни Кушинга. В этих случаях должны применяться другие иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн, метотрексат в низких дозах или циклоспорин. Мы видели пациентов, которые после глюкокортикоидной терапии ограниченной продолжительности достигали частичной ремиссии и имели стабильное состояние, получая на протяжении нескольких лет только АРТ. Обзорная информация о других методах этиотропного лечения представлена в Таблице 5.

При медикаментозно-токсической нейропатии оптимальным лечебным мероприятием является отмена препарата, вызвавшего реакцию. Тем не менее, при множественной резистентности вируса коррекция схемы АРТ может быть затруднительной. В такой ситуации необходимо взвесить риск снижения качества жизни вследствие ПНП и опасности вирусологического и иммунологического ухудшения. Таким образом, в редких случаях может потребоваться продолжение АРТ без коррекции схемы и симптоматическое лечение нейропатических жалоб. По-видимому, прием L-карнитина в дозе 2 г/сутки уменьшает выраженность болей при нейротоксической ПНП (Youle 2007).

Для ДССП этиотропное лечение отсутствует. В отдельных случаях АРТ сама по себе может приводить к улучшению сенсорных функций. В связи с этим при возникновении проявлений ДССП должна обсуждаться возможность начала АРТ или оптимизации ее схемы. Тем не менее, во многих случаях полинейропатические жалобы сохраняются.

Симптоматическая терапия направлена на лечение болевого синдрома и парестезий. Против симптомов неврологического дефицита, таких как онемение, потеря чувствительности или парезы, она не эффективна.

Препараты, перечисленные в Таблице 6, рекомендуются еще и потому, что они вступают в минимальные взаимодействия с препаратами для АРТ. Ламотриджин показал свою эффективность в крупном контролируемом исследовании по лечению ДССП на фоне продолжающегося приема нейротоксичных антиретровирусных препаратов (Simpson 2003). Важно отметить необходимость медленного повышения дозы и ее своевременного снижения или отмены препарата в случае появления кожной реакции. Анальгетическая эффективность габапентина была подтверждена в небольшом контролируемом исследовании (Hahn 2004). Родственный ему препарат прегабалин показал свою эффективность в лечении болей при диабетической полинейропатии (Rosenstock 2004) и часто применяется у ВИЧ-инфицированных пациентов, несмотря на отсутствие данных, подтвержденных клиническими исследованиями (Simpson 2010). К положительным аспектам применения обоих препаратов относятся достаточно хорошая переносимость и отсутствие лекарственных взаимодействий. Выраженный антихолинергический эффект оказывают трициклические антидепрессанты, такие как amitриптилин и нортриптилин. В связи с этим для достижения достаточного анальгетического эффекта высокие дозы часто не требуются.

Таблица 5: Этиотропное лечение полинейропатии и полирадикулита

Тип полинейропатии	Лечение
ОВДП (острый синдром Гийена-Барре)	Имуноглобулин в/в в дозе 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней <i>Альтернатива:</i> Плазмаферез (5 x 7-10 дней)
ХВДП (хронический синдром Гийена-Барре)	Имуноглобулин в/в в дозе 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней Плазмаферез (5 x 7-10 дней) Преднизон в дозе 1-1,5 мг/кг/сутки в течение 3-4 недель внутрь или в/в, затем в течение 12-16 недель постепенное снижение дозы до уровня ниже порогового значения для развития синдрома Кушинга Все три метода равнозначны в отношении эффективности

Таблица 5: Этиотропное лечение полинейропатии и полирадикулита (продолжение)

Тип полинейропатии	Лечение
Нейропатия при васкулите	Преднизон в дозе 1-1,5 мг/кг/сутки в течение 3-4 недель внутрь или в/в, затем в течение 12-16 недель постепенное снижение дозы до уровня ниже порогового значения для развития синдрома Кушинга
Нейропатия при синдроме диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ)	Начало или оптимизация АРТ <i>плюс</i> преднизон в дозе 1-1,5 мг/кг/сутки в течение 3-4 недель, затем в течение 12-16 недель постепенное снижение дозы до уровня ниже порогового значения для развития синдрома Кушинга
Дистальная, симметричная, преимущественно сенсорная, аксональная полинейропатия	Этиотропное лечение отсутствует, возможно улучшение на фоне АРТ Информацию о симптоматической терапии см. в Таблице 6
Медикаментозно-токсическая полинейропатия	По возможности отмена нейротоксичных препаратов или переключение терапии. Восстановление несколько замедленно.
Множественный мононеврит или полирадикулит при ЦМВ-инфекции	Фоскарнет в/в в дозе 2 x 90 мг/кг/сутки <i>в комбинации с</i> ганцикловиром в/в в дозе 2 x 5 мг/кг/сутки
Полирадикулит при лимфоматозном менингозе	Начало или оптимизация АРТ <i>плюс</i> внутривенное введение метотрексата с помощью резервуара Оммая или интратекальное введение в дозе 12-15 мг 2р/нед. до санации ликвора, затем 1р/нед. в течение 4 недель, затем 1р/месяц <i>плюс</i> 15 мг фолиевой кислоты внутрь при каждой инъекции <i>плюс</i> системная терапия лимфомы (см. главу <i>Злокачественные лимфомы</i> )
Полирадикулит при инфекции <i>M. tuberculosis</i>	4-компонентная туберкулостатическая терапия (лечение см. в главе, посвященной оппортунистическим инфекциям/туберкулезу)

При ДССП низкие дозы препаратов неэффективны. Нортриптилин характеризуется недостаточным седирующим эффектом. Несмотря на недостаток исследований по применению данного препарата при ДССП, наш клинический опыт по его применению является достаточно хорошим. Дулоксетин, как первый современный антидепрессант, обеспечивает анальгетический эффект при диабетической нейропатии. Согласно нашему первичному опыту, он также эффективен при ДССП и нейротоксической ПНП. Тем не менее, контролируемые исследования не проводились. Назначения распространенного обезболивающего препарата карбамазепина следует избегать ввиду высокого потенциала лекарственных взаимодействий.

При ДССП у ВИЧ-инфицированных пациентов также эффективно местное применение высококонцентрированного (8%) пластыря с капсаицином (Кутенза®), который зарегистрирован в качестве препарата для лечения пациентов данной категории (Mou 2013). В двух контролируемых исследованиях была установлена эффективность курения каннабиса в отношении жалоб, характерных для нейротоксической ПНП, однако данный эффект был краткосрочным (Abrams 2007, Ellis 2009). По представленным на рынке каннабиноидам для перорального приема клинические исследования не проводились.

Таблица 6: Симптоматическое лечение болевого синдрома при полинейропатии

	Лечение	Побочное действие
1-ый этап:	Физиотерапия (контрастные ванны и т. д.), общие лечебные мероприятия (соответствующая обувь), 5%-ный лидокаин-гель или пластырь	Редко – аллергические реакции
2-ой этап:	Парацетамол в дозе 3-4 x 1000 мг <i>или</i> диклофенак 2-3 x 50 мг <i>или</i> 4x40 кап. новаминсульфона в течение 10-14 дней  8%-ный пластырь с капсаицином	Тошнота, рвота, аллергические реакции (редко)  Преходящая гиперемия кожи или раздражение
3-ий этап:	Габапентин в дозе 300 мг на ночь, каждые 3 дня повышение дозы на 300 мг до максимальной дозы 3 x 1200 мг <i>или</i>  Прегабалин в дозе 2 x 75 мг, через 1 неделю повышение дозы до 2 x 150 мг, еще через неделю возможно повышение дозы до 2 x 300 мг <i>или</i> Ламотриджин в дозе 25 мг вечером, каждые 5 дней повышение дозы на 25 мг до максимальной дозы 2 x 200-300 мг/сутки <i>или</i> Амитриптилин в дозе 25 мг на ночь, каждые 2-3 дня повышение дозы на 10-25 мг до дозы 3 x 50 мг  <i>или</i> Нортриптилин в дозе 25 мг утром, каждые 2-3 дня повышение дозы на 25 мг до дозы 2-3 x 50 мг  <i>или</i> Дулоксетин в дозе 1 x 60 мг утром	Седация, тошнота, головокружение, редко – панкреатит  Тошнота, рвота, диарея, аллергическая сыпь  Аллергическая сыпь, седация, головные боли, тошнота (применение в качестве обезболивающего препарата вне рамок официально утвержденной инструкции) Седация, гипотензия, запор, головокружение, сухость во рту, нарушения сердечного ритма, задержка мочи. Внимание: глаукома  Гипотензия, запор, головокружение, сухость во рту, нарушения сердечного ритма, задержка мочи. Внимание: глаукома  Тошнота, диарея, тревожность
4-ый этап:	Флупиртин в дозе 3 x 100 мг с постепенным повышением до максимальной дозы 3 x 600 мг <i>или</i> Морфин-ретард в дозе 2 x 10 мг с постепенным повышением до максимальной дозы 2 x 100 мг	Седация, запор, тошнота  Седация, тошнота, запор
Общие меро- приятия	При сохранении жалоб – переход на следующий этап. Целесообразно комбинировать препараты 3-его этапа между собой или с препаратами 4-ого этапа. При желании быстрого эффекта можно начинать с препарата 4-ого этапа и медленно повышать дозу препарата 3-его этапа Чем медленнее повышение дозы, тем больше потенциально достижимая доза и тем выше шансы на получение эффекта. Необходим тесный контакт с пациентом с целью оценки его комплаентности и принятия решения об оптимальной индивидуальной схеме лечения.	

Если медленное повышение дозы представляется неприемлемым из-за выраженного болевого синдрома, требуется назначение сильнодействующих опиатов или опиоидов. Этот вариант лечения можно рассматривать также при наличии опиатной зависимости, независимо от наличия или отсутствия заместительной терапии (Breitbart 1997). Иногда достаточно слегка повысить дозу метадона. Важно сохранять тесный контакт с пациентом, чтобы контролировать его комплаентность.

## Миопатии

Частота развития миопатий на каждой из стадий ВИЧ-инфекции может варьировать в пределах 1-2 %. Наиболее частым типом первичной ВИЧ-ассоциированной миопатии является ВИЧ-ассоциированный полимиозит, обусловленный действием цитотоксических Т-клеток. AZT-миопатия редко встречается на фоне используемых сегодня стандартных дозировок лекарственных препаратов.

Таблица 7: Обзорная информация об основных типах миопатий. За исключением полимиозита и AZT-миопатии, речь идет о крайне редких заболеваниях

Первичные ВИЧ-ассоциированные миопатии	Вторичные миопатии
Полимиозит	AZT-миопатия
Немалиновая миопатия	Миопатия при васкулите
Вакуолизирующая миопатия	Инфильтрация при неходжкинской лимфоме
Миозит с включенными тельцами	Инфекционные миозиты
	Медикаментозно-токсический рабдомиолиз

Некоторые препараты (DDI, ко-тримоксазол, пентамидин, сульфадиазин, липидоснижающие препараты, а также ингибитор интегразы ралтегравир) (Zembower 2008) в редких случаях могут вызывать острый рабдомиолиз с последующим тетрапарезом и массивным подъемом уровня сывороточной активности креатинкиназы (КК). Следует обратить внимание на то, что на фоне приема ИП сывороточная концентрация многих статинов повышается, что приводит к дополнительному повышению риска развития рабдомиолиза (Hare 2002). Прием ралтегравира также может приводить к менее выраженной проксимальной миопатии, которая сопровождается мышечными болями, но без повышения сывороточной активности КК (Lee 2012). Кроме того, данное явление часто наблюдается при приеме тенофовира, особенно у пациентов с HBV- или HCV-коинфекцией, в этом случае подъем сывороточной активности КК типичен. Однако это объясняется не мышечными нарушениями, а повышением уровня макрокреатинкиназы II типа, что не является патологией. По-видимому, тенофовир снижает клиренс данного изофермента из печени (Schmidt 2005).

## Клиническая картина

Независимо от этиологии и формы миопатия крайне часто начинается с миалгий, похожих на мышечную боль, связанную с физической нагрузкой, особенно часто поражаются проксимальные группы мышц. В течение нескольких недель или месяцев развиваются мышечные атрофии и парезы. Чаще всего поражаются мышцы таза и плечевого пояса, а также мышцы туловища, шеи, глотки, мимические мышцы и мышцы дистальных отделов конечностей.

## Диагностика

У ВИЧ-инфицированных пациентов часто встречаются миалгии с повышением сывороточной активности креатинкиназы. Миалгию могут вызывать многие

антиретровирусные препараты, особенно AZT, невирапин и маравирик. Решающее значение имеет медикаментозный анамнез, диагноз может быть подтвержден при исчезновении симптомов миалгии на фоне отмены препарата, что подтверждает наличие причинно-следственной связи. Тем не менее, для выставления диагноза миопатии требуется подтверждение мышечной атрофии, парезов или электромиографических признаков миопатии. В этих случаях показано выполнение биопсии мышц (Таблица 7).

## Лечение

Легкие миалгии лечатся симптоматически нестероидными противовоспалительными препаратами. В рамках небольших клинических исследований показали свою эффективность такие методы лечения полимиозита, как прием преднизона (100 мг/сутки в течение 3-4 недель, затем – медленное снижение дозы) или внутривенное введение иммуноглобулинов (0,4 г/кг в течение 5 дней) (Johnson 2003, Viard 1992).

При подозрении на AZT-миопатию AZT следует заменить на другой препарат. Если через 4-6 недель уменьшения выраженности симптомов не наблюдается, показано выполнение биопсии мышц, чтобы не пропустить развитие полимиозита.

### 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.
- Banerjee S, McCutchan JA, ANces BA et al. Hypertriglyceridemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. *AIDS* 2011; 25: F1-F6
- 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 substance 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
- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 672-80
- Evans SR, Ellis RJ, Chen H et al. Peripheral Neuropathy in HIV. *AIDS* 2011; 25: 919-28
- Golbus JR, Gallagher G, Blackburn G et al. Polyneuropathy associated with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *J Int Assoc Physician AIDS Care* 2012: 223 - 6.
- 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.
- Johnson RW, Williams FM, Kazi S, et al. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 172-178
- Lee FJ, Amin J, Bloch M et al. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination anti-retroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2012. [Epub ahead of print]
- Lorber M, A case of possible darunavir/ritonavir-induced peripheral neuropathy: case description and review of the literature. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013, 12: 162-5
- Mou J, Paillard F, Turnbull B et al. Efficacy of Qutenza® (Capsaicin) 8% Patch for Neuropathic Pain: A MetaAnalysis of the Qutenza Clinical Trials Database. *Pain* 2013, pii: S0304-3959 [Epub ahead of print]
- 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 HIV/AIDS patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 2006, 59: 816-824.
- Robinson-Papp J, Gelman BB, Grant I, et al. Substance abuse increases the risk of neuropathy in an HIV-infected cohort. *Muscle Nerve* 2012, 45 471-6
- Robinson-Papp J, Sharma S, Simpson DM, et al. Autonomic dysfunction is common in HIV and associated with distal symmetric polyneuropathy. *J Neurovirol* 2013; 17:2-80.
- 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.
- Silva MTT, Neves ES, Grinzejn B et al. Neurological manifestations of coinfections with HIV and human T-lym- photropic virus type 1. *AIDS* 2012; 26: 521-6

## 780 Основные проблемы ВИЧ-медицины

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, Schifitto G, Clifford DB. Pregabalin for painful HIV neuropathy. *Neurology* 2010; 74: 413-20 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

Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K et al. Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2008; 22: 1382-4

## 35. ВИЧ-инфекция и психические заболевания

CHRISTIAN PERRO

(предыдущие версии разработаны Oliver Mittermeier, Thorsten Nolting, Susanne Tabrizian)

ВИЧ-инфекция повышает риск развития психических заболеваний вдвое. Наиболее частым психическим заболеванием у ВИЧ-инфицированных пациентов является депрессия (Arendt 2008, Gallego 2011, Lopes 2011). Психические заболевания влияют на качество жизни пациента еще больше, чем сама болезнь, часто они характеризуются глубокими нарушениями социального и профессионального функционирования. В некоторых случаях способность пациента выразить информированное согласие и отдавать отчет в своих действиях нарушается в такой степени, что закономерным последствием этого может быть, к примеру, необходимость назначения законного представителя. С другой стороны, наличие психических заболеваний повышает риск заражения ВИЧ, нейропсихические заболевания являются предиктором неблагоприятного прогноза дальнейшего течения ВИЧ-инфекции (Nel 2011). Общая схема лечения не отличается от таковой у ВИЧ-отрицательных лиц, однако следует обратить внимание на несколько особенностей. Лечение проявлений заболевания должно проводиться по утвержденной схеме.

### Депрессия и другие аффективные нарушения

Наиболее частым аффективным нарушением у ВИЧ-инфицированных пациентов является униполярная депрессия. В общей популяции частота встречаемости данного заболевания в течение жизни составляет 16-20 %, у ВИЧ-инфицированных пациентов она еще выше (Tegger 2008). Депрессия является «болезнью века», как ИБС или сахарный диабет. Существуют национальные рекомендации ([www.depression.versorgungsleitlinien.de](http://www.depression.versorgungsleitlinien.de)), которые в простой форме содержат информацию о диагностических критериях и рекомендациях по лечению данного заболевания. Принципиальным вопросом в клинической практике является дифференцировка состояния «когда человеку просто плохо и грустно» от состояния, соответствующего критериям депрессивного эпизода.

Наряду с диагностическими критериями и методами дифференциальной диагностики, клинические рекомендации содержат обширную информацию для пациентов.

Лечение депрессии у ВИЧ-инфицированных пациентов особенно важно, поскольку депрессия может привести к ухудшению вирусологического ответа на АРТ и снижению приверженности лечению (Pence 2007, Gonzalez 2011). Причина развития депрессии остается неизвестной, однако доказана роль генетической предрасположенности. В настоящее время возможными причинами считают дисбаланс нейротрансмиттеров (гипотеза моноаминов/серотонина) или воспалительный процесс (гипотеза кортизола). Депрессия характеризуется следующими признаками:

- Подавление аффективных реакций
- Повышенная утомляемость
- Потеря интереса к жизни
- Пессимистичные взгляды на будущее
- Недостаток уверенности в себе
- Чувство вины и собственной никчемности
- Нарушение сна
- Субъективно тяжелые нарушения концентрации внимания
- Потеря аппетита
- Суицидальные мысли/намерения

Эти признаки должны сохраняться, в зависимости от тяжести, в течение как минимум 4 недель и не должны быть характерны для данной личности в целом. Одновременное наличие всех признаков не является обязательным. Разграничение депрессий на экзогенные

и эндогенные больше не применяется. Принципиальная дифференциальная диагностика отдельных и рецидивирующих эпизодов проводится на основании более длительно сохраняющейся депрессивной симптоматики (более двух лет = дистимия) в сочетании с расстройством адаптации, фобиями и депрессивными нарушениями.

Таблица 1: Антидепрессанты, часто применяемые у ВИЧ-инфицированных пациентов

Действующее вещество	Метаболизм; лекарственные взаимодействия (ЛВ)	Дозировка
Сертралин (СИОЗС)	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6; значимые ЛВ с цитохромами неизвестны	50-100 мг 1р/с, начальная доза –25 мг, принимается только утром
Циталопрам (СИОЗС)	Преимущественно с CYP2C19; значимые ЛВ с цитохромами неизвестны	20-40 мг 1р/с, начальная доза –20 мг, принимается только утром, дозозависимое удлинение QTc
Флуоксетин (СИОЗС)	CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9; мощный ингибитор CYP2D6	20-40 мг 1р/с, начальная доза – 10 мг, принимается только утром, крайне длительный период полувыведения
Миртазапин (НаССА)	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6; значимые ЛВ с цитохромами неизвестны	15-45 (60) мг 1р/с, принимается только на ночь, хорошая индукция сна, не назначать при сахарном диабете
Бупропион (ИОЗНД)	CYP2B6; ингибитор CYP2D6 in vitro (метаболит)	150-300 мг 1р/с, начальная доза –150 мг, принимать не менее 4 недель, крайне выраженное повышение активности спонтанных влечений
Дулоксетин (СИОЗСН)	CYP1A2, CYP2D6; ингибитор CYP2D6	30-60 (120) мг 1р/с, начальная доза – 30 мг, принимается только утром, эффективен при хронических болях
Венлафаксин (СИОЗСН)	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9; значимые ЛВ с цитохромами неизвестны	75-375 мг 1р/с, начальная доза –37,5 мг, принимается только утром, хорошее повышение активности спонтанных влечений, как правило, при высоких дозировках
Амитриптилин (трициклический антидепрессант)	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6; значимые ЛВ с цитохромами неизвестны	25-150 мг, принимается несколько раз в сутки, умеренный седирующий эффект, целесообразен контроль плазменной концентрации препарата
Тримипрамин (трициклический антидепрессант)	CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9; значимые ЛВ с цитохромами неизвестны	25-150 мг, принимается вечером, резко выраженный седирующий эффект
Моклобемид (ИМАО)	CYP2C19; мощный ингибитор CYP2D6 и CYP2C19	150-300 (450) мг, 2р/с, хорошее повышение активности спонтанных влечений, высокий потенциал лекарственных взаимодействий
Тразодон (двойной серотонинергический препарат)	CYP3A4, CYP2D6; значимые ЛВ с цитохромами неизвестны	25-100 мг, принимается на ночь, при резистентных к лечению нарушениях сна, высокий потенциал лекарственных взаимодействий, побочные эффекты со стороны вегетативной нервной системы

Комментарии: тразодон рекомендуется при резистентных к лечению нарушениях сна, но не в рамках первичной антидепрессивной терапии. СИОЗС: селективный ингибитор обратного захвата серотонина, НаССА: норадренергический специфический серотонинергический антидепрессант, ИОЗНД: ингибитор обратного захвата норадреналина и допамина, СИОЗСН: селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, ИМАО: ингибитор моноаминоксидазы. 1р/с: один раз в сутки, 2р/с: два раза в сутки

Процесс выставления диагноза депрессии у ВИЧ-инфицированных пациентов, наряду с психиатрическим интервью, должен по возможности включать в себя визуализационное



исследование головного мозга (в идеале МРТ черепа), при необходимости также может потребоваться люмбальная пункция, результаты которой позволяют исключить наличие оппортунистической инфекции ЦНС, а также ВИЧ-ассоциированную деменцию (HAND) или начальную стадию ее развития. Рекомендуется обследование пациента с использованием шкал самооценки и оценки другими людьми (HAM-D или BDI), которое иногда является достаточно простым. Необходимо учитывать значения иммунологических и вирусологических показателей. Также важно тщательно собрать медикаментозный анамнез, чтобы выявить побочные эффекты (эфавиренз!) и лекарственные взаимодействия между психотропными и антиретровирусными препаратами.

Помимо униполярной депрессии, существуют и другие, более редкие аффективные нарушения. Сюда относится крайне редкое первичное маниакальное состояние и более часто встречающееся биполярное аффективное расстройство, которое характеризуется эпизодами гипомании/мании, дистимией и циклотимией (частые слабовыраженные колебания в сторону депрессии и гипомании от относительно стабильного фонового настроения). Биполярное расстройство и мании должен лечить, в первую очередь, психиатр или невролог, поскольку эти заболевания могут быстро привести к тяжелым последствиям для социальной жизни, здоровья и финансового статуса человека. В связи с этим врач, осуществляющий лечение ВИЧ-инфекции у пациента с депрессией, должен постоянно опрашивать его на предмет наличия в течение суток особых фаз, которые характеризуются необычно низкой потребностью во сне, высокой жаждой деятельности и хорошим настроением, поскольку пациенты часто не сообщают о них спонтанно.

## Лечение

Лечение принципиально не отличается от такового у ВИЧ-отрицательных пациентов. Чаще всего речь идет о комбинированной схеме, включающей в себя психотерапию и/или медикаментозное лечение.

Ни один из классов антидепрессантов не подтвердил свою более высокую эффективность или более высокую скорость развития эффекта, по сравнению с другими классами. Различия между ними, в основном, заключаются в особенностях профиля побочных эффектов, потенциальных лекарственных взаимодействиях и рисках передозировки.

Медикаментозная терапия назначается по желанию пациента, но в особых случаях, таких как тяжелое и/или длительное течение заболевания, начало медикаментозной терапии обязательно. Выбор препаратов зависит от предшествующего опыта врача, наличия соматических заболеваний, одновременно принимаемых (не)психотропных лекарственных средств, потенциала ожидаемого побочного действия, предшествующей приверженности лечению и предпочтений пациента. Также следует учитывать стоимость и доступность лекарственных препаратов.

В клинической практике чаще всего назначают так называемые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Трициклические антидепрессанты играют менее важную роль, поскольку они имеют потенциально большее количество лекарственных взаимодействий и вызывают больше побочных эффектов со стороны вегетативной нервной системы, таких как сухость во рту, задержка мочи, нарушения сердечного ритма (Watkins 2011). В Таблице 1 представлена информация об используемых в настоящее время антидепрессантах, их стандартных дозировках и взаимодействиях с основными системами метаболизма (см. также [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)).

Всех пациентов с депрессией необходимо спрашивать о наличии суицидальных мыслей, чаще всего это облегчает получение информации от пациента и не воспринимается им как что-то «постыдное». При явном наличии суицидальных мыслей пациента следует спросить о наличии в прошлом попыток совершения или планирования суицида. Если это имело место, пациент должен быть немедленно проконсультирован у врача-психиатра. К известным факторам риска суицидального поведения относят наличие известного психического

заболевания (>90 % всех жертв суицида), попытки суицида в собственной жизни и/или у родственников, мужской пол, пожилой возраст (повышение частоты при выходе на пенсию). Во всех случаях рекомендуется психотерапия. Особенно высокий класс рекомендаций присвоен применению когнитивной поведенческой терапии (КПТ), а также краткосрочной психодинамической терапии. При необходимости пациенту следует оказать активную помощь в поиске психотерапевта. Резистентная к лечению депрессия всегда требует лечения у врача-специалиста, поскольку только он может назначать такие высокоэффективные альтернативные методы лечения, как депривация сна, светотерапия, электросудорожная терапия (ЭСТ), а также такие препараты, как необратимые ингибиторы МАО (Berger 2012).

## Психотические расстройства

Наиболее известным психотическим заболеванием является шизофрения. Ее признаки, как правило, возникают еще до инфицирования ВИЧ (Cournos 2005). Вопрос о том, повышает ли шизофрения вероятность заражения ВИЧ, остается неизученным. Первичный диагноз шизофрении в возрасте более 40 лет является редкостью и требует тщательного уточнения диагноза. Шизофрения характеризуется следующими признаками: наличие «голосов» (которые носят императивный или диалогизированный характер), переживание собственной значимости или «сделанности» чувств («Я изменил мир, все предназначено для меня»), наличие непомерных с точки зрения современной культуры иллюзий («Я могу влиять на погоду», «Я общаюсь с Богом»). Также часто наблюдаются другие психические нарушения, такие как телесные галлюцинации («У меня под кожей ползают животные», «мне в голову имплантировали чип»), мания преследования и «контроля», аффективные нарушения с потерей интереса к жизни, нарушение структуры мышления (несвязное, разорванное мышление), нарушение положения тела в пространстве (стереотипные движения, кататония). Все эти симптомы должны существовать более одного месяца и возникать вне связи с приемом наркотиков.

Важно знать, что пациент с психозом, как правило, не ставит под сомнение свои ощущения. Для больного они абсолютно верны и по-своему логичны, их коррекция невозможна. Предъявлять пациенту разубеждающие контраргументы следует с осторожностью (если вообще следует). Это не приносит пользы лечению, однако позволяет удостовериться в диагнозе.

## Лечение

Большое значение имеет быстрое начало медикаментозной терапии, поскольку увеличение продолжительности существования нелеченого психоза является прогностически неблагоприятным как с точки зрения инфекционного заболевания, так и с точки зрения психического состояния (Nurutdinova 2012). Для лечения лучше всего подходят так называемые атипичные антипсихотики (ААП, ранее их называли атипичными нейролептиками), поскольку они характеризуются менее тяжелым антидопаминергическим эффектом. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих традиционные антипсихотики (ТАП), чаще наблюдаются экстрапирамидные моторные нарушения, причина этого остается неясной. Подбор дозы всегда следует осуществлять с осторожностью. Особую осторожность следует соблюдать при назначении ВИЧ-инфицированным пациентам классического атипичного антипсихотика клозапина, который характеризуется высоким риском развития нейтропении, поэтому его прием должен проводиться под наблюдением врача-специалиста.

Таблица 2: Антипсихотики, часто применяемые в Германии

Действующее вещество	Метаболизм	Диапазон доз
Арипипразол (ААП)	СYP3A4 (СYP2D6)	5-15 мг, 1р/с
Амисульприд (ААП)	Почечная элиминация	50-800 мг, 2р/с
Рisperидон (ААП)	СYP2D6, СYP3A4	1-6 мг, 1р/с
Кветиапин (ААП)	СYP3A4	150-800 мг, 1р/с (ретардная таблетированная форма!)
Оланзапин (ААП)	СYP1A2, СYP2D6, конъюгирование в печени	5-20 мг, 1р/с
Галоперидол (ТАП)	СYP3A4, СYP2D6	0,5-10 мг, 1р/с (препарат экстренной помощи!)
Флупентиксол (ТАП)	СYP2D6	Часто используется как депо-препарат в дозе 20-40 мг/14 дней в/м

Примечание: для галоперидола, рисперидона и флупентиксола существуют депо-препараты. 1р/с: один раз в сутки, 2р/с: два раза в сутки

Психотические расстройства, проявляющиеся после установления диагноза ВИЧ-инфекции, должны стать поводом для интенсивного диагностического поиска. Часто это первые признаки оппортунистических инфекций или первых стадий развития ВИЧ-ассоциированной деменции. В таком случае эти нарушения следует относить к органическим психотическим, бредовым или галлюцинаторным расстройствам. Лечение этих нарушений зависит от основного заболевания. Для симптоматического лечения применяются антипсихотики. Депо-формы характеризуются преимуществами в отношении комплаентности и стойкости ремиссии.

Психотерапевтические методы при психотических нарушениях играют второстепенную роль, хотя они и показали свою эффективность. Лечение психотических расстройств приблизительно в 85 % случаев не приводит к полному восстановлению, чаще всего наблюдается выраженное и длительное ограничение функций. Интегративные лечебные мероприятия включают в себя пребывание в центрах трудотерапии и специальных местах общего проживания. Тем не менее, при тяжелых психозах показана госпитализация в психиатрический стационар без какой-либо альтернативы (Berger 2012).

## Зависимость от психоактивных веществ

Зависимость от психоактивных веществ часто встречается в общей популяции и как минимум так же часто у ВИЧ-положительных лиц; из приблизительно 73000 ВИЧ-положительных лиц, зарегистрированных в Германии на конец 2011 года, около 6800 пациентов (около 10 %) относятся к категории потребителей инъекционных наркотиков (RKI 2011). Таким образом, инъекционная наркомания представляет собой один из наиболее важных факторов риска заражения ВИЧ и гепатитом С (Lucas 2011). Кроме того, наличие зависимости от психоактивных веществ является основной причиной социальной и профессиональной деградации, а также нарушения состояния здоровья у ВИЧ-инфицированных лиц. Особым фактором деградации личности является алкогольная зависимость (Gruber 2010, Lopes 2011, Watkins 2011); нейродегенерация, вызванная воздействием этанола, усиливается вследствие синергизма с нейродегенеративным действием ВИЧ (Hahn 2010). Кроме того, алкогольная зависимость относится к факторам, способствующим выраженному повышению смертности ВИЧ-инфицированных пациентов (Obel 2011). Для диагностики данного состояния в клинической практике разработан опросник CAGE.

- Задумывались ли вы о том, что вам надо меньше пить? (Cut-down drinking, ограничение выпивки)

- Приходилось ли вам злиться из-за того, что кто-то критиковал ваше отношение к алкоголю? (Annoyed, раздражение)
- Приходилось ли вам ощущать вину из-за выпивки? (Guilt, вина)
- Приходится ли вам по утрам употреблять алкоголь, чтобы начать свой день или устранить похмелье? (Eye opener, чтобы открыть глаза)

Более двух положительных ответов на поставленные вопросы являются основанием для подозрения на алкогольную зависимость.

Зависимость от опиатов, особенно от героина, сама по себе является существенным фактором риска заражения ВИЧ и ее передачи другим людям. Потребление инъекционных наркотиков часто приводит не только к заражению ВИЧ, но и к коинфекциям HBV и HCV. Последнее, по-видимому, оказывает особенно неблагоприятное действие на когнитивные функции. Кроме того, интерферонотерпия, проводимая в рамках лечения гепатита, ассоциирована с депрессивным течением заболевания, вплоть до попыток суицида.

Бензодиазепины при длительном применении, вероятно, вызывают когнитивный дефицит, в частности, они всегда нарушают функцию мышления и структуру сна, что делает эти препараты непригодными для длительной терапии, несмотря на ее отличный краткосрочный эффект. Врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции, часто вызывает большое доверие, поэтому он должен поинтересоваться наличием предполагаемой или известной зависимости от данных препаратов и порекомендовать различные методы амбулаторного, стационарного и реабилитационного лечения. Во французской когорте доля пациентов, длительно принимающих бензодиазепины, достигает 29 % (Roux 2011). Тем не менее, вопрос о влиянии данного факта на течение заболевания остается неуточненным. В целом, приема бензодиазепинов с коротким периодом полувыведения (к примеру, триазолам, мидазолам) при одновременном проведении АРТ следует избегать, поскольку при этом наблюдались случаи угнетения дыхания.

Менее широко известна (и часто на нее обращают недостаточно внимания) зависимость от нефармакологических факторов (к примеру, игромания), а также зависимость от веществ синтетического или растительного происхождения, так называемого «легального кайфа» (к примеру, «соли для ванн», спайс). В недостаточной мере изучена даже связь между ВИЧ-инфекцией (риск инфицирования и течение заболевания) и применением традиционных психоактивных веществ, таких как кат или каннабис. Адекватная структура помощи таким больным чаще всего отсутствует, поскольку эта проблема в психиатрии в значительной мере вытеснена на второй план проблемами алкогольной и опиатной зависимости. Общее представление об этих зависимостях как у населения, так и врачей все еще носит недостаточно полный характер.

Поскольку постоянное употребление психоактивных веществ может приводить к изменению метаболизма в организме, а АРТ влияет на качество заместительной терапии у лиц с опиатной зависимостью, в этой группе пациентов следует проводить особенно тщательный мониторинг с целью выявления лекарственных взаимодействий. Для получения дополнительной информации рекомендуем обратиться к соответствующей главе, посвященной АРТ.

## Лечение

Разговор о зависимости должен осуществляться в соответствии с принципами «мотивирующего ведения беседы» (Miller and Rollnick 1991). Пациент должен видеть отсутствие враждебности со стороны врача и его сочувствующее отношение. Конфронтационные техники беседы показали свою неэффективность, поскольку они вызывают у пациента только стыд и, как правило, связанное с ним «избегающее поведение». В отличие от алкогольной и бензодиазепиновой зависимости, мониторинг течения ВИЧ-инфекции в рамках лечения опиатной зависимости играет важную роль. Больные с подобной зависимостью должны быть немедленно направлены на консультацию и лечение.

Рекомендуется участие в деятельности групп взаимопомощи. Медикаментозная терапия, напротив, играет небольшую роль, за исключением заместительной терапии. Пациенты с алкогольной зависимостью время от времени принимают глутаматергический модулятор акампросат и антагонист опиатных рецепторов налтрексон. Новые терапевтические возможности связаны с применением антагониста опиатных рецепторов налмефена, который подходит для лечения лиц с алкогольной зависимостью, для которых полный отказ от алкоголя невозможен; при этом употребление алкоголя должно быть снижено в такой степени, чтобы уменьшить соматические и социальные последствия алкогольной зависимости. Дисульфирам, как препарат вызывающий отвращение к алкоголю, должен применяться только в специализированных центрах ввиду его потенциальной опасности для жизни. Пациенты с опиатной зависимостью с целью достижения абстиненции также могут по своему желанию принимать налтрексон.

## Расстройства личности

Хорошо известным расстройством личности является нарциссизм – чувство безграничного собственного величия, при котором человек считает себя «подарком» для этого мира. На этом примере можно хорошо объяснить современную концепцию расстройств личности. Они понимаются как ригидные типы реакций взаимодействия с окружающим миром, которые вновь и вновь стереотипно повторяются в ответ на определенные стимулы. При этом, однако, способность индивидуума к модуляции своих действий сама по себе сохранена. Нарциссичный человек будет видеть причину любых неудач и разочарований в первую очередь в других людях, а не в себе. Результаты современного исследования (Newville 2012) показали, что наличие антисоциального (в Германии носит название «диссоциальное»), депрессивного или пограничного расстройства личности повышает риск инфицирования ВИЧ и последующего рискованного поведения. Другим методом оценки типа личности является так называемая двухмерная шкала. Ее использование на практике позволяет получить описание пациента с точки зрения выраженности у него таких качеств, как, к примеру, экстраверсия-интроверсия, нейротизм и т. д. Эти методы также часто применяются и в Германии. Важно понимать, что подобные тестирования основаны на статистических данных, при этом высказывания пациента могут меняться, и они не всегда соответствуют реальности.

Одно из наиболее распространенных в Германии расстройств личности – это эмоционально нестабильное расстройство личности пограничного типа. Его наличие является фактором повышения риска инфицирования ВИЧ, особенно в сочетании с зависимостью от психоактивных веществ (Chen 2007). Пограничное расстройство личности характеризуется наличием чувства внутренней пустоты и страха одиночества; однако наиболее часто оно проявляется в виде самоповреждающего поведения любого типа, сильных и непредсказуемых перепадов настроения и частой реализации суицидальных мыслей. Диссоциальные личности выделяются выраженным пренебрежением к социальным нормам и стойким отрицанием того факта, что «он кому-то что-то должен», у этих личностей очень бросается в глаза «эмоциональная холодность». На это следует обратить внимание при лечении ВИЧ-инфекции, поскольку человеку с такой акцентуацией личности непросто изменить свое поведение. При выявлении в клинической практике пациентов с данным расстройством личности целесообразно направить его к психиатру и/или психотерапевту. Максимальный положительный эффект обеспечивает психотерапия (Berger 2012).

## Правовые аспекты и экстремальные ситуации в психиатрии

В рамках обследования и лечения пациента с ВИЧ-инфекцией может возникать ситуация, когда у врача появляются сомнения в способности пациента выразить информированное согласие и/или его дееспособности. При этом решения, принимаемые пациентом, могут повлечь за собой высокий уровень опасности для самого пациента и других людей, это особенно характерно для пациентов с прогрессирующими нейрокогнитивными расстройствами, зависимостью от психоактивных веществ, а также заболеваниями печени и почек в прогрессирующей стадии. В сомнительных случаях заключение о способности пациента выразить информированное согласие должен делать врач-психиатр. Согласно психиатрической теории, способность человека выразить согласие, воспринимать и понимать информацию, необходимую для принятия решения в конкретной ситуации не ограничена только психическим состоянием человека в настоящий момент. Эта способность проявляется только в тех ситуациях, когда решение может приниматься без принуждения. Недееспособность – это нечто другое, в §104 Федерального гражданского кодекса она определена как стойкое, длительно существующее состояние. Если пациент нуждается в защите от своих собственных действий, в Германии ему может быть назначен законный представитель для контроля над определенными сферами жизни (жилье, финансы, контакты с органами власти и т. д.). Каждый человек может подать подобное заявление в суд по делам опеки и попечительства, заключение психиатра при этом обязательно только в том случае, если потенциально недееспособное лицо не соглашается с фактом своей недееспособности. Если психически больной человек представляет острую угрозу для себя или других лиц, в соответствии с местными законами (Закон о психически больных лицах; PsychKG), он может быть помещен в специализированное учреждение; во всех федеральных землях этот процесс осуществляется несколько различным образом, однако общим является то, что во всех случаях решение о необходимости пребывания данного лица в психиатрической клинике судья принимает на основании своих личных соображений (Berger 2012).

В психиатрии могут возникать следующие экстремальные ситуации:

- **Делирий** – потеря ориентации в пространстве и собственной личности, которое сопровождается нарушением сознания. Данное состояние может иметь много причин, часто оно возникает после операций, приема антихолинэргических препаратов, при отравлении/синдроме отмены или при лихорадочных воспалительных заболеваниях. Для обеспечения безопасности человека часто требуется его госпитализация в психиатрический стационар. Для лечения применяется лоразепам (внутрь или в/в) в дозе 1-2 мг, максимальная доза – 7,5 мг/сутки (в условиях стационара), и галоперидол (внутрь, в/в или в/м) в дозе 1-5 мг.
- **Психотические/маниакальные состояния**, которые характеризуются общим возбуждением, выраженным нарушением самоконтроля, агрессией, иллюзорными переживаниями и/или кататонией. В данном случае показана немедленная консультация врача-психиатра. При кататонии (восковая ригидность, реакция бегства!) показано быстрое введение лоразепама в дозе 2 мг в/в, максимальная доза – 7,5 мг/сутки (в условиях стационара). Введение галоперидола в дозе 2-10 мг (внутрь, в/в или в/м) может осуществляться даже врачом другой специальности, оказывающим первичную помощь в экстремальной ситуации или при появлении острой симптоматики, создающей угрозу для самого пациента или других лиц.
- **Тяжелое состояние алкогольного/наркотического опьянения**. На начальном этапе медицинской помощи приоритет отдается лечебным мероприятиям, направленным на стабилизацию жизненно важных функций. Медикаментозная терапия проводится осторожно, прием специфических психотропных препаратов в экстремальных ситуациях терапевтического характера играет второстепенную роль! При состоянии возбуждения,

вызванном кокаином, амфетамином и галлюциногенами, может быть показано введение галоперидола в дозе 1-5 мг.

#### Литература

- Arendt G, Noltting T. Neurological complications of HIV infection. *Nervenarzt* 2008, 79:1449-62; 1463.
- Berger, M. Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie. 4. Auflage. Urban und Fischer, München. 2012.
- Chen EY, Brown MZ, Lo TT, Linehan MM. Sexually transmitted disease rates and high-risk sexual behaviors in borderline personality disorder versus borderline personality disorder with substance use disorder. *J Nerv Ment Dis* 2007, 195:125-9.
- Cournos F, McKinnon K, Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. *J Clin Psychiatry* 2005, 66 Suppl 6:27-33.
- Gallego L, Barreiro P, Lopez-Ibor JJ. Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. *AIDS Rev* 2011, 13:171-9. Review.
- Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010, 7:152-60.
- Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, et al. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J AIDS* 2011, 58:181-7.
- Hahn JA, Samet JH. Alcohol and HIV disease progression: weighing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010, 7:226-33. Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et al. Gender, HIV status, and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2011. [Epub ahead of print]
- Lucas GM. Substance abuse, adherence with antiretroviral therapy, and clinical outcomes among HIV-infected individuals. *Life Sci* 2011, 88:948-52.
- Nel A, Kagee A. Common mental health problems and antiretroviral therapy adherence. *AIDS Care* 2011, 23:1360-5. Newville H, Haller DL. Relationship of axis II pathology to sex- and drug-related risk behaviors among patients in HIV primary care. *AIDS Care* 2012. [Epub ahead of print]
- Nurutdinova D, Chrusciel T, Zeringue A, et al. Mental health disorders and the risk of AIDS-defining illness and death in HIV-infected veterans. *AIDS* 2012, 26:229-34.
- Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011, 6:e22698.
- Pence BW, Miller WC, Gaynes BN, et al. Psychiatric illness and virologic response in patients initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 44:159-66.
- Persidsky Y, Ho W, Ramirez SH, et al. HIV-1 infection and alcohol abuse: neurocognitive impairment, mechanisms of neurodegeneration and therapeutic interventions. *Brain Behav Immun* 2011; 25 Suppl 1:S61-70.
- RKI Robert-Koch-Institut Berlin; Epidemiologische Kurzinformation des Robert-Koch-Instituts, 25.11.2011.
- Roux P, Fugon L, Michel L, et al. Determinants of benzodiazepine use in a representative population of HIV- infected individuals: the role of HIV status disclosure (ANRS-EN12-VESPA study). *AIDS Care* 2011, 23:1163-70. Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, et al. The effect of mental illness, substance use, and treatment for depression on the initiation of highly active antiretroviral therapy among HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS* 2008, 22:233-43.
- Watkins CC, Pieper AA, Treisman GJ. Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive patients: an updated review. *Drug Saf* 2011, 34:623-39.

## **36. Сексуальная дисфункция при ВИЧ/СПИДе**

CHRISTOPH MAYR

### **Общая информация**

У ВИЧ-инфицированных пациентов часто наблюдается сексуальная дисфункция. Согласно данным обзора, проведенного в 2007 году, средняя распространенность сексуальной дисфункции составляет 51 %. Эректильная дисфункция наблюдается у 46 % пациентов, снижение либидо – у 44 %, нарушения эякуляции – 39 % (Collazos 2007). В ходе исследования, в котором приняли участие 1017 ВИЧ-инфицированных пациентов мужского пола, проживающих в Европе, было установлено, что одна треть из них недовольна своей сексуальной жизнью (De Ryck 2012).

На сексуальную функцию и сексуальную жизнь оказывают влияние различные факторы. Существенная роль отводится возрасту. С учетом знаний о наличии обратных связей между иммунной системой, эндокринной/нейроэндокринной системой и ЦНС, а также психическими ощущениями можно ожидать дестабилизации сексуальной функции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о том, что АРТ может оказывать отрицательное влияние на психосексуальную жизнь. Признаки синдрома липодистрофии, развивающегося на фоне АРТ (см. соответствующий раздел), сходны с проявлениями классического метаболического синдрома (МС) и включают в себя повышение инсулинорезистентности, избыточную массу тела (обхват талии > 102 см или > 94 см согласно новому определению Международной федерации диабета), дислипидемию и гипертензию (>130/85 мм рт. ст.). Между МС и ЭД существует однозначная взаимосвязь, сегодня ЭД считается прогностическим маркером развития ИБС (Shabsigh 2005, Tikkanen 2007, Banks 2013, De Ryck 2013).

### **Определение термина**

Эректильная дисфункция или импотенция (Impotentia coeundi) определяется как «стойкая или повторно возникающая неспособность мужчины достигать эрекции, достаточной для совершения полового акта, и/или сохранять ее» (NIH 1993). Диагноз можно выставить в том случае, если подобные нарушения существуют на протяжении как минимум 6 месяцев, и не менее 70 % попыток совершения полового акта заканчиваются неудачей. Это состояние следует отличать от нарушения либидо, которое характеризуется снижением или потерей сексуального инстинкта или влечения, а также нарушений эякуляции, которые клинически чаще всего проявляются в виде преждевременной эякуляции или задержки эякуляции.

### **Этиология сексуальной дисфункции при ВИЧ/СПИДе**

Этиология сексуальной дисфункции (СД) может быть различной. С 1980 года восприятие данной проблемы полностью изменилось: с улучшением качества диагностики и знаний о процессах старения у мужчины была создана современная парадигма, основанная на том, что в 80 % случаев СД обусловлена органической причиной, а в 50 % случаев она является единственной или доминирующей. Причины чисто психического характера, вероятно, имеют место лишь в 20 % случаев (NIH 1993). У ВИЧ-инфицированных пациентов есть «болезнь-специфическая» особенность, характеризующаяся значительным повышением вероятности развития СД, что обусловлено наличием основного хронического заболевания, сопутствующих заболеваний (ассоциированных с соматической патологией и возрастом), психосоциального стресса и приемом большого количества лекарственных препаратов (Crum 2005).



**Возраст:** Важнейшая биологическая характеристика, влияющая на развитие ЭД. ЭД имеется у 52 % всех мужчин в возрасте от 40 до 70 лет, по степени выраженности она может быть легкой (17 %), умеренной (17-34 %) и полной (5-15 %) (Feldman 1994). В Германии распространенность ЭД у мужчин в возрасте от 30 до 80 лет составляет 19,2 % (Braun 2000). У ВИЧ-инфицированных пациентов частота СД сама по себе повышается при увеличении возраста. И все же имеет значение не только возраст. В контексте ВИЧ-инфекции и АРТ наблюдается усиление биологических изменений, таких как снижение продукции тестостерона, уменьшение чувствительности пещеристых тел вследствие снижения нейрональных или гормональных стимулов, нарушения кровоснабжения. Результаты недавнего когортного исследования (когортное исследование 50/2010, проведенное в Германии) подтверждают, что степень СД у ВИЧ-инфицированных пациентов старше 50 лет выше, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов с сахарным диабетом 2 типа той же возрастной группы; 50 % ВИЧ-инфицированных пациентов сообщают об умеренно или резко выраженных жалобах на сексуальную функцию, вплоть до ее полного отсутствия. При этом ВИЧ-инфекция представляет собой отдельный статистически значимый фактор, связанный с нарушением сексуальной функции. Для оценки данного состояния применяется шкала Aging Male Scale (AMS, шкала возрастных изменений в организме мужчины) (Mueck 2010).

**Факторы риска/сопутствующие заболевания:** У ВИЧ-инфицированных пациентов наиболее значимыми индукторами развития заболевания являются часто встречающиеся факторы риска ЭД: избыточное употребление алкоголя или прием наркотиков, курение, нарушение метаболизма (гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение), а также сердечно-сосудистые заболевания (прежде всего, артериальная гипертензия). С патофизиологической точки зрения развитие ЭД основано на нейрональных (полинейропатия) и сосудистых (микро- и макроангиопатия) изменениях, ЭД может быть ранним признаком ИБС или нейропатии. Кроме того, к факторам риска относятся гормональные нарушения, неврологические заболевания (к примеру, пролапс межпозвоночного диска) и инфекционные заболевания. Частой причиной ЭД у молодых мужчин являются хронические нарушения функции почек и печени (гепатит, цирроз). Нарушениями сексуальной функции часто сопровождаются психосоциальные проблемы, конфликты в отношениях и психические заболевания (к примеру, депрессия), поэтому для ВИЧ-инфицированных пациентов такие нарушения предопределены. Причиной может быть сонное апноэ, поэтому ночное применение дыхательной маски приводит к значительному уменьшению выраженности ЭД (Taskin 2009).

Езда на велосипеде на протяжении более чем трех часов в неделю с использованием классического седла велосипеда представляет собой независимый фактор риска развития умеренной или тяжелой ЭД. Применение специального седла может снизить риск ЭД (Huang 2005, Schrader 2008).

**Лекарственные препараты:** многие лекарственные препараты оказывают отрицательное влияние на либидо и эректильную функцию (Таблица 1). По данным современного анализа, проведенного в когорте МАС, с повышением риска ЭД ассоциирован, прежде всего, прием антидепрессантов и антигипертензивных препаратов (Hart 2012). Ингибиторы 5-альфа-редуктазы, используемые для лечения LUTS (lower urinary tract symptoms, симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей), по-видимому, не оказывают влияния на уже существующую ЭД или преждевременную эякуляцию. Тем не менее, описано снижение частоты спонтанной эрекции и ослабление либидо (Corona 2012).

Прием антиретровирусных препаратов также ассоциирован с СД, причем отрицательный эффект усиливается при увеличении продолжительности лечения и применении комбинированной терапии. В ходе опроса 78 ВИЧ-инфицированных MSM, проживающих в Лондоне (Cove 2004), 69 % опрошенных сообщили о наличии как минимум одного нарушения в сексуальной сфере, 38 % опрошенных сообщили о наличии признаков ЭД.

Следует понимать, что все антиретровирусные препараты могут оказывать ингибирующее влияние на сексуальную функцию.

Таблица 1: Лекарственные средства и классы лекарственных средств, которые могут вызывать эректильную дисфункцию

Алкоголь	Никотин
Антигипертензивные препараты	Антидепрессанты
Диуретики	НПВС
Липидоснижающие препараты	H2-блокаторы, ингибиторы протонной помпы
Противоэпилептические препараты	Транквилизаторы
Опиаты	Гестагены/эстрогены
Химиотерапевтические препараты, АРП	Амфетамины, галлюциногены

Данные об особом влиянии ИП носят спорный характер (Schrooten 2001, Colson 2002, Lallemand 2002, Asboe 2007). В новых исследованиях однозначной связи между АРТ и СД выявлено не было (Guaraldi 2007, Wang 2013). В других исследованиях была выявлена преимущественно связь между АРТ и ЭД (Asboe 2007).

## Комплекс исследований

Уже в начале 90-х годов у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдалась повышенная частота СД, которая достигала 50 % (Tindall 1994). Аналогичная картина наблюдалась у ВИЧ-инфицированных женщин (Goggin 1998). В одном из проспективных исследований (Lamba 2004) было установлено, что для ВИЧ-инфицированных МСМ, получающих АРТ, характерно значительное повышение частоты потери либидо (48 %) и ЭД (25 %), по сравнению с ВИЧ-инфицированными МСМ, не получающими АРТ (26 %) и ВИЧ-отрицательными МСМ (2 и 10 % соответственно).

Опрос 904 ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин, проживающих в 10 странах Европы, показал следующее: на фоне ИП-содержащей терапии наблюдалось значительное повышение частоты потери либидо и ЭД (40 % и 34 % соответственно), по сравнению с ИП-наивными пациентами (16% и 12% соответственно) (Schrooten 2001). В ходе многовариантного анализа были идентифицированы следующие факторы потери либидо или ЭД: ИП-содержащая АРТ в настоящее время или в анамнезе, симптомное течение ВИЧ-инфекции, прием транквилизаторов, возраст и статус МСМ. В одном из проспективных исследований, проведенных на 189 пациентах, Collazos (2002) наблюдал значительную взаимосвязь между применением ИП-содержащей схемы АРТ и развитием СД. Какая-либо корреляция между плазменной концентрацией половых гормонов и частотой СД отсутствовала. Тем не менее, в исследовании Lallemand (2002), проведенном на 156 МСМ, значительного влияния ИП-содержащей терапии на СД выявлено не было: признаки СД с момента начала АРТ были отмечены 71 % опрошенных (ИП: 71 %; без ИП: 65 %; без ИП в течение 4 недель: 74 %). Тем не менее, в 18 % случаев эти жалобы существовали до заражения ВИЧ, в 33 % случаев – до начала АРТ. В исследовании Cove (2004) доля ВИЧ-инфицированных МСМ с ЭД увеличилась с 38 до 51 % при использовании презервативов. Результаты новых исследований в значительной мере подчеркивают положительный эффект заместительной терапии препаратами тестостерона у ВИЧ-инфицированных мужчин с гипогонадизмом (Rabkin 2000, Grinspoon 1998). Дефицит тестостерона может сопровождаться потерей массы тела и мышечной массы, остеопенией, а также депрессией (Grinspoon 1996, Huang 2001, Rietschel 2000). С другой стороны, результаты метаанализа плацебо-контролируемых исследований по заместительной терапии препаратами тестостерона свидетельствуют о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений (ОШ 1,54). Интересен тот факт, что в независимых исследованиях степень риска была выше (ОШ

2,06), чем в исследованиях, спонсируемых фармацевтическими компаниями (ОШ 0,89) (Ху 2013).

## Диагностика

К основным методам диагностики относятся сбор анамнеза относительно сексуальной и социальной жизни, наследственного анамнеза и полного анамнеза, касающегося приема лекарственных препаратов и наркотиков. Обязательно полное физикальное обследование. Одним из этапов диагностического процесса должен быть анализ крови. Центральное значение для оценки эндокринной функции яичек имеет измерение сывороточной концентрации тестостерона. Биологической активностью обладает только так называемый свободный тестостерон, с другой стороны, прямое измерение свободной фракции является проблематичным, поэтому рекомендуется использовать рассчитанный индекс свободного тестостерона ([www.issam.ch](http://www.issam.ch)). Новые данные подтверждают, что у ВИЧ-инфицированных пациентов часто имеется дефицит тестостерона: в перекрестном исследовании, проведенном на 1317 пациентах, большинство из которых имели липодистрофию, данное явление встречалось в 16 % случаев, в том числе у молодых пациентов. Факторами риска были признаны накопление висцерального жира и повышение ИМТ (Rochira 2011). De Ryck (2013) обнаружил признаки ЭД у 62% опрошенных пациентов. У 37 % ВИЧ-инфицированных пациентов с СД был дополнительно выявлен дефицит тестостерона.

При выявлении дефицита тестостерона проводится анализ сыворотки крови на содержание ЛГ и ФСГ, при подозрении на вторичный гипогонадизм целесообразна консультация андролога. Менее инвазивным диагностическим методом является измерение количества ночных эрекции (измерение ночной пенильной тумесценции, *nocturne penile Tumescenz-Messung*, NPT). Нормой может считаться 3-6 эрекции за ночь на протяжении как минимум 10 минут с достижением ригидности не менее 70 %. Вопрос о сохранении утренней эрекции может быть основополагающим критерием при сборе анамнеза сексуальной жизни.

К дополнительным методам андрологической диагностики относятся УЗИ мошонки и МРТ турецкого седла. Исследование состояния сосудов (доплеровская сонография полового члена, фармакокавернозография) и нейрофизиологическое исследование (ЭМГ мышц-сфинктеров и *N. pudendus*) остаются прерогативой специалистов в области урологии.

Таблица 2: Лабораторная диагностика при эректильной дисфункции

Специальные анализы на гормоны	Другие методы диагностики
Тестостерон (свободный тестостерон)	Анализ крови
ЛГ	Глюкоза, HbA1c
ФСГ	Холестерин (включая ЛПВП, ЛПНП)
При необходимости – анализ на ЛПРГ	Триглицериды
При необходимости – анализ на ХГЧ	Дополнительно: ТТГ
Дополнительно: пролактин, ПСА	Анализ мочи

## Лечение сексуальной дисфункции

Согласно имеющимся знаниям о факторах риска, первичное значение для уменьшения выраженности данных проявлений имеет изменение жизненных привычек. Соответствующие результаты клинических исследований подтвердили положительное влияние на эректильную функцию таких мероприятий, как физические упражнения, снижение массы тела и отказ от никотина (Hannan 2009, Reis 2009). Также следует обратить внимание на выбор лекарственных препаратов при лечении сопутствующих заболеваний. Так небиволол обладает очевидным превосходством над метопрололом в отношении предотвращения проявлений ЭД (Brixius 2007, Cordero 2010).

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ингибиторы ФДЭ-5) оказывают выраженное положительное влияние на процесс лечения СД. Они характеризуются простотой приема, эффективностью и хорошей переносимостью (Waldkirch 2005, Nehra 2009, Alwaal 2011). Ингибиторы ФДЭ-5 считаются препаратами образа жизни, и их приобретение должно (за редкими исключениями) финансироваться пациентом самостоятельно. Метод самостоятельного введения препаратов путем инъекций в кавернозные тела или интрауретральное введение вазоактивных простагландинов (алпростадил) играет сегодня второстепенную роль. В рамках немедикаментозной терапии хорошей альтернативой является применение вакуумной помпы (вакуумное устройство для достижения эрекции, vacuum erection device, VED), частота ответа на лечение в данном случае составляет 80-95%.

Хирургические вмешательства сегодня играют второстепенную роль.

Важно знать о взаимодействии между ингибиторами ФДЭ-5 и антиретровирусными препаратами (ИП, делавирдин). При ингибировании ферментов системы цитохрома P450 наблюдается значительное повышение плазменной концентрации ингибиторов ФДЭ-5 (о чем пациенты должны быть информированы). В частности, при приеме усиленных ИП следует начинать с низких доз! Конкретно мы рекомендуем тестовый прием мини-доз (к примеру, прием 1/4 таблетки силденафила по 50 мг). В большинстве случаев этого достаточно, однако при отсутствии побочных эффектов доза может быть увеличена, в зависимости от успешности лечения. Тем не менее, у некоторых пациентов эффект от лечения отсутствует (ВИЧ-инфекция на протяжении нескольких лет, наличие большого количества сопутствующих заболеваний, психические перегрузки). Следует помнить, что максимальную официально разрешенную дозу превышать нельзя. Также противопоказан прием ингибиторов ФДЭ-5 в комбинации с нитратами и нитратсодержащими лекарственными средствами (молсидомин; «попперс»), поскольку это может привести к выраженной дисрегуляции тонуса сосудов и гипотензии, резистентной к лечению. Сексуальная активность может увеличивать нагрузку на сердечно-сосудистую систему, поэтому в сомнительных случаях рекомендуется исключить тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (нестабильная стенокардия). Значительно меньшей активностью обладает апоморфин – агонист допаминовых рецепторов центрального действия. Возможность его применения следует рассматривать только у пациентов, имеющих противопоказания к приему ингибиторов ФДЭ-5 (ампулы АПО-гоу, максимальная доза 100 мг/сутки п/к). По-видимому, апоморфин эффективен, прежде всего, при психогенной или легкой органической ЭД. Различные растительные препараты (йохимбин, мака, тернера раскидистая) также оказывают положительное влияние на способность к сексуальной жизни. Тем не менее, систематизированные клинические исследования по их изучению не проводились. Данные о побочном действии данных веществ практически отсутствуют, поэтому рекомендуется мониторинг потенциальных лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами. При наличии психосоциальных проблем, конфликтов в отношениях или развитии депрессии рекомендуется консультация психотерапевта или сексопатолога. В ходе обзора результатов исследований, в которых изучалось влияние психосоциальной помощи на ЭД, было установлено, что групповая терапия (с силденафилом или без него) сопровождалась стойким и значительным эффектом в отношении ЭД (Melnik 2007).

## Ингибиторы ФДЭ-5

**Силденафил (Виагра®):** первый зарегистрированный препарат класса ингибиторов ФДЭ-5. Существующие дозировки: 25, 50 и 100 мг. Эффект возникает через 12-40 минут после приема, но может быть замедлен при одновременном приеме жирной пищи или алкоголя. Максимальная плазменная концентрация достигается приблизительно через один час после приема, продолжительность действия составляет около 8-12 часов. Вероятность ответа на сексуальную стимуляцию зависит от этиологии ЭД и варьирует в пределах 43-83%. Наиболее частые побочные эффекты: головные боли (11%), гиперемия лица (11%),

диспепсия (3 %), головокружение (3 %), ринит (2 %), нарушение цветового зрения (1 %). Согласно результатам предшествующих исследований, прием силденафила не повышает вероятность развития стенокардии, инфаркта миокарда или летального исхода.

**Варденафил (Левитра®):** был зарегистрирован в Германии в 2003 году, он ингибирует фосфодиэстеразу-5 и вызывает гидролиз цГМФ в 10 раз интенсивнее, чем силденафил, однако биодоступность варденафила ниже на 15 %. Существующие дозировки: 10 и 20 мг. Эффект возникает приблизительно через 15-30 минут после приема, максимальная плазменная концентрация достигается через 60 минут. Эффект может сохраняться до 12 часов, в плацебо-контролируемых исследованиях частота ответа на лечение в отношении успешности полового акта с эякуляцией составляла около 75 %. Варденафил также характеризуется хорошей эффективностью и переносимостью при одновременном приеме антигипертензивных препаратов. Как и в случае с силденафилом, основными побочными эффектами являются головные боли (10-21 %), гиперемия кожи (5-13 %), диспепсия (1-6 %) и ринит (9-17 %). В двойном слепом, плацебо-контролируемом сравнительном исследовании с высокой долей вероятности было подтверждено небольшое превосходство варденафила над силденафилом (Rubio-Aurioles 2007).

**Тадалафил (Сиалис®):** был зарегистрирован в 2003 году. Существующие дозировки: 10 и 20 мг. В отличие от других ингибиторов ФДЭ-5, тадалафил начинает действовать через 15-20 минут, а максимальная плазменная концентрация достигается через 2 часа. Поскольку период полувыведения из плазмы крови составляет около 17,5 часов, время сохранения эффекта может достигать 36 часов. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что именно данное обстоятельство способствует преимущественной популярности тадалафила в гомосексуальной среде («таблетки для уик-энда»). К наиболее частым побочным эффектам относятся головные боли (7-21 %), диспепсия и изжога (1-17 %), миалгии (3-7 %), боль в спине (4-9 %), ринит (5 %) и гиперемия лица (1-5 %). Клинического воздействия на сердечно-сосудистую систему не наблюдалось, повышения частоты инфаркта миокарда в ходе исследований зафиксировано не было. Первые исследования по уденафилу, новому селективному ингибитору ФДЭ-5, показали его крайне высокую эффективность и переносимость (Ding 2012). Как и мироденафил, уденафил все еще не зарегистрирован официально.

Аванафил – препарат с быстрым метаболизмом, также относящийся к селективным ингибиторам ФДЭ-5 (начало действия через 30-40 минут, период полувыведения около 75 минут), – также показал достаточную эффективность у пациентов с сахарным диабетом. Потенциальные побочные эффекты соответствуют наблюдаемым при применении трех других известных ингибиторов ФДЭ-5. Препарат имеет короткий период полувыведения, что препятствует кумуляции в организме, в связи с этим на фоне приема данного препарата до настоящего времени не было зарегистрировано случаев приапизма, потери слуха или нарушения цветового зрения (Alwaal 2011).

В последнее время в некоторых исследованиях, проведенных на МСМ, были выявлены данные, свидетельствующие о корреляции между приемом наркотиков, приемом ингибиторов ФДЭ-5 и рискованным сексуальным поведением (Swearingen 2005, Purcell 2005, Spindler 2006, Dirks 2012). Это следует учитывать как при консультировании пациента, так и при профилактической работе.

При некоторых хронических заболеваниях, таких как ИБС или сахарный диабет 2 типа, успех ингибиторов ФДЭ-5 является ограниченным вследствие относительного дефицита NO. В данных случаях, по-видимому, могут применяться альтернативные терапевтические концепции, включающие в себя применение sGC-стимуляторов, ингибиторов ро-киназы и донаторов NO (Lasker 2010). Изучаются также местное применение алпростадила (1%-ный гель) и генная терапия с местным эффектом (Alwaal 2011).

## Препараты тестостерона

При подтвержденном дефиците тестостерона и наличии клинической симптоматики показана заместительная терапия. Возможно введение препаратов в форме внутримышечных инъекций (тестостерон-депо в дозе 250 мг в/м с интервалом от 14 до 21 дня) или их нанесение на кожу в виде геля (к примеру, Тестогель 25 мг/50 мг ежедневно). Также возможна пероральная заместительная терапия (к примеру, Андриол Тестокапс®), которая, однако, не зарекомендовала себя должным образом в клинической практике. В последнее время рекомендуются инъекции депонированной формы, содержащей 1000 мг тестостерона ундеcanoата (Небидо®), которые должны выполняться каждые 3 месяца с дополнительным введением поддерживающей дозы через 6 недель после первичного введения. Преимуществом данной схемы терапии является создание более стабильной сывороточной концентрации. Есть данные о том, что терапия препаратами тестостерона может способствовать росту карциномы предстательной железы *in situ*. По-видимому, до и во время терапии целесообразен контроль ПСА (1р/год), однако расходы на выполнение данного анализа не покрываются медицинской страховкой. Кроме того, при неблагоприятном наследственном анамнезе до начала заместительной терапии рекомендуется консультация уролога. На фоне терапии могут регистрироваться такие значимые побочные эффекты, как выпадение волос, раздражение кожи (при применении геля!), повышение сывороточного уровня печеночных ферментов и липидемии, полицитемия, задержка жидкости в тканях. Полицитемия может быть следствием как терапии препаратами тестостерона, так и самостоятельного приема анаболиков.

### Литература

- Alwaal A, Al-Mannie R, Carrier S. Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:435-443
- 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.
- Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2013, 10:e1001372
- 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.
- Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and betablocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007, 34:327-31.
- 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.
- Cordero A, Bertorneu-Martinez V, Mazon P et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc Ther.* 2010;28(1):15-22.
- Corona G, Rastrelli G, Maseroli E et al. Inhibitors of 5 $\alpha$ -reductase-related side effects in patients seeking medical care for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2012, 35:915-20
- 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.
- De Ryck I, Van Laeken D, Nöstlinger C, Platteau T, Colebunders R; Eurosupport Study Group. Sexual satisfaction among men living with HIV in Europe. *AIDS Behav* 2012, 16:225-30.
- De Ryck I, Van Laeken D, Apers L et al. Erectile Dysfunction, Testosterone Deficiency, and Risk of Coronary heart Disease in a Cohort of Men living with HIV in Belgium. *J Sex Med* 2013 May 7. doi:10.1111/jsm.12175. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien: Diagnostik und Therapie von Libido- und Erektionsstörungen 2001. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/043-031.htm>
- Ding H, Du W, Wang H, et al. Efficacy and Safety of Udenafil for Erectile Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Urology.* 2012 Apr 11. [Epub ahead of print]
- Dirks H, Esser S, Borgmann R et al. Substance use and sexual risk behaviour among HIV-positive men who have sex with men in specialized out-patient clinics. *HIV Med* 2012, 13:533-40
- 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.
- 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.
- 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.

- Hannan JL, Maio MT, Komolova M et al. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med.* 2009; 6 Suppl 3:254-61.
- Hart TA, Moskowicz D, Cox C, et al. The cumulative effects of medication use, drug use, and smoking on erectile dysfunction among men who have sex with men. *J Sex Med* 2012, 9:1106-13.
- 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, 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.
- Lasker GF, Maley JH, Kadowitz PJ. A Review of the Pathophysiology and Novel Treatments for Erectile Dysfunction. *Adv Pharmacol Sci.* 2010;2010:730861
- Melnik T, Soares BG, Nasselo AG. Psychosocial interventions for erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 18:CD004825.
- Mueck B, Koegl C, Wolf E et al. Sexual dysfunction in an aging HIV positive population compared to HIV negative control groups. Results from the German 50/2010 cohort study. Oral Presentation 10, 1st International Workshop on HIV & Aging, Baltimore, MD, USA, 10/2010.
- Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease: efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with these conditions. *Mayo Clin Proc* 2009, 84:139-48.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90. 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.
- Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly ... male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl.* 2009: Epub ahead of print.
- Rochira V, Zirilli L, Orlando G, et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era. *PLoS One* 2011, 6:e28512.
- 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. Results from the Massachusetts male aging study (MMAS). Abstract 1236, 100. Annual meeting of the Am. Urol. Association 2005, San Antonio.
- Spindler H, et al. Use of viagra and crystal methamphetamine 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
- Taskin U, Yigit O, Acioğlu E et al. Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP. *Int J Impot Res.* 2009.
- 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 Wang Q, Young J, Bernasconi E et al. The prevalence of erectile dysfunction and its association with antiretroviral therapy in HIV-infected men: the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2013, 18:337-44.
- Xu L, Freeman G, Cowling et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a randomized trials. *BMC Med* 2013 Apr 18;11:108

## 37. Постэкспозиционная профилактика (ПЭП)

THORE LORENZEN

### Заражение ВИЧ

Заражение ВИЧ возможно в тех случаях, если человек контактирует с вирус-содержащим материалом, таким как кровь, ликвор, семенная жидкость или вагинальный секрет, ВИЧ-инфицированного «индексного пациента». Однако простого контакта неповрежденной кожи с контаминированной жидкостью (к примеру, кровь) недостаточно. Заражение возможно только в том случае, если этот материал попал в организм следующими путями:

- При надрезе/уколе хирургическим инструментом или иглой
- Прямой контакт с поврежденной кожей (раневой поверхностью) или слизистыми оболочками
- Незащищенный половой контакт
- Совместное использование контаминированных инструментов для введения наркотиков
- Трансфузия контаминированной крови или ее препаратов

### Вероятность инфицирования

Заразиться ВИЧ относительно тяжело: вероятность инфицирования колеблется от 1:1000 до 1:100. Контагиозность гепатита С выше приблизительно в 10 раз, а гепатита В – в 100 раз. На вероятность заражения влияет несколько факторов. Так, к примеру, контакт с биологической жидкостью, полученной от человека с высокой вирусной нагрузкой, вероятно, опаснее, чем в том случае, если бы вирусная нагрузка у данного пациента была неопределяемой. Кроме того, риск заражения можно снизить путем быстрого удаления инфицирующего материала, к примеру водой и/или дезинфектантом, с кожи или слизистых оболочек.

При чрескожном контакте (к примеру, укол иглой, содержащей ВИЧ-инфицированную кровь) средний риск передачи ВИЧ составляет около 0,3 %. На основании ретроспективных данных были разработаны множители, более точно отражающие потенциальный риск заражения при случайном контакте (см. Таблицу 1).

Таблица 1: Множители, отражающие приблизительный риск заражения при контакте с источником ВИЧ-инфекции (немецко-австрийские рекомендации по постэкспозиционной профилактике ВИЧ-инфекции от 2013 года)

Вид контакта	Относительный риск
Глубокий порез или укол иглой	16 : 1
Наличие свежих следов крови на манипуляционном инструменте	5 : 1
Предшествующее размещение канюли/иглы в вене или артерии	5 : 1
Высокая вирусная нагрузка у индексного пациента	6 : 1
Контакт со слизистой оболочкой	1 : 10
Контакт с воспалительно измененным участком кожи	1 : 10

Данные об оценке дополнительного риска контакта с источником инфекции представлены в Таблице 2. Тем не менее, ввиду отсутствия утвержденных данных выводы следует делать с осторожностью. Если индексный пациент получает АРТ, более вероятен низкий процентный риск. Обзорные данные, касающиеся оценки вероятности инфицирования, положены в основу современных британских рекомендаций по ПЭП при непрофессиональных контактах (Venk 2011).

Если даже с учетом низкого риска заражение все же происходит, системное распространение вируса происходит далеко не сразу. По данным животных моделей известно, что в слизистых оболочках ВИЧ как минимум первично поражает местные иммунокомпетентные клетки,



такие как клетки Лангерганса. Затем эти клетки или их потомки мигрируют в региональные лимфатические узлы. В крови вирусы появляются лишь через несколько дней. Процесс местного инфицирования и миграции клеток осуществляется в течение приблизительно 24-48 часов (Spiga 1996, Otten 2000). В этом временном окне потенциально возможно блокировать системное распространение инфекции.

Таблица 2: Вероятность инфицирования при незащищенном половом контакте (немецко-австрийские рекомендации по ПЭП ВИЧ-инфекции от 2013 года)

Вид (незащищенного) полового контакта	Вероятность инфицирования при контакте данного типа
Рецептивный анальный секс с известным ВИЧ-положительным партнером	0,24 - 2,76 %
С эякуляцией	0,48 - 2,85 %
Без эякуляции	0,15 - 1,53 %
Рецептивный анальный секс с партнером, имеющим неизвестный ВИЧ-серостатус	0,06 - 0,49 %
Инсертивный анальный секс с партнером, имеющим неизвестный ВИЧ-серостатус	0,02 - 0,19 %
Рецептивный вагинальный секс	0,05 - 0,15 %
Инсертивный вагинальный секс	0,03 - 5,6 %
Оральный секс	неизвестно (описаны отдельные случаи, особенно при попадании спермы в рот)

## Эффективность ПЭП и ее пределы

Первые сообщения о применении AZT при уколах иглой в рамках профессиональной деятельности появились еще в 1989 году. Анализ ретроспективных данных контролируемых исследований, проведенный позже, показал, что монопрофилактика снижает вероятность инфицирования приблизительно на 80 % (Tokars 1993). Тот факт, что комбинированная терапия более эффективна, представляется логичным, но он не подтвержден. Кроме того, предупредить заражение не всегда возможно. Помимо описанных ранее неудач моно-ПЭП AZT, к настоящему моменту также получены сообщения о неудачах на фоне комбинированной профилактики (Cordes 2004). Следует отметить, что ПЭП может затруднять, хоть и редко, передачу от человека к человеку резистентных вирусных штаммов. Анализ на резистентность выполняется, даже в самом благоприятном случае, в течение нескольких дней, поэтому врач получает результат слишком поздно, когда он не может повлиять на выбор лекарственного препарата. Тем не менее, если данные о резистентности уже имеются, по возможности рекомендуется адаптировать схему ПЭП к профилю резистентности.

## Когда возникают показания к ПЭП?

Показания к ПЭП должен устанавливать врач, являющийся специалистом в области лечения ВИЧ-инфекции. При этом важен не только вопрос о том, действительно ли индексный пациент ВИЧ-инфицирован или факт его инфицирования только предполагается. При неизвестном серостатусе индексному пациенту предлагают выполнить анализ на ВИЧ. Выполнение экспресс-теста при его доступности поможет принять правильное решение.

При подтвержденной инфекции у индексного пациента следует учитывать стадию заболевания, тип АРТ в настоящее время и в анамнезе, а также профиль резистентности

(Puro 2003). Особый интерес представляет текущая вирусная нагрузка. Кроме того, врач должен быть информирован о предпринятых экстренных мерах профилактики (см. ниже).

В Таблице 3 представлены ориентировочные данные, позволяющие понять, когда следует рекомендовать ПЭП и с какой степенью настойчивости. В последние годы тактика оценки риска в значительной мере изменилась: после публикации ЕКАФ (Vernazza 2008) риск заражения от индексного пациента с неопределяемой вирусной нагрузкой, получающего стабильную АРТ, больше не считается клинически значимым. В новых британских рекомендациях также проводится выраженная дифференциация: если индексный ВИЧ-инфицированный пациент имеет неопределяемую вирусную нагрузку, ПЭП рекомендуется только при незащищенном анальном половом контакте. При определяемой вирусной нагрузке она рекомендуется как минимум при прямых гомо- и гетеросексуальных контактах, однако при неизвестном серостатусе индексного пациента отношение к данной тактике сдержанное (Venm 2011). То же относится и к немецким руководствам по ПЭП, которые были переработаны в 2013 году (см. Таблицу 3).

Таблица 3: Обзор рекомендаций по применению ПЭП (немецко-австрийские рекомендации по ПЭП ВИЧ-инфекции от 2013 года)

<b>Профессиональные условия</b> (источник имеет подтвержденный ВИЧ-положительный статус)	
Чрескожный укол инъекционной или другой полрой иглой (при работе с биологическими жидкостями, имеющими высокую концентрацию вируса: кровь, ликвор, пунктат, ткань органа, материал вирусной культуры)	Рекомендуется при ВН >50 копий/мл
Глубокое повреждение (чаще всего надрез), видимая кровь в игле после внутривенной инъекции	Предлагается при ВН <50 копий/мл
Поверхностное повреждение (к примеру, хирургической иглой) без кровотечения	Предлагается при ВН >50 копий/мл
Контакт слизистой оболочки или травмированной/поврежденной кожи с биологическими жидкостями, имеющими высокую концентрацию вируса	Не рекомендуется при ВН <50 копий/мл
Чрескожный контакт с другими биологическими жидкостями, кроме крови (такими как моча или слюна)	Не рекомендуется
Контакт неповрежденной кожи с кровью (также при высокой концентрации вируса)	Не рекомендуется
Контакт кожи или слизистой оболочки с мочой или слюной	Не рекомендуется
<b>Непрофессиональные условия</b>	
<b>Контакт с источником, имеющим подтвержденный ВИЧ-положительный статус</b>	
Трансфузия ВИЧ-содержащих компонентов крови или являющихся ВИЧ-содержащими с высокой долей вероятности	Настоятельно рекомендуется
Использование ВИЧ-контаминированных устройств для инъекций несколькими наркозависимыми лицами совместно или поочередно	Настоятельно рекомендуется
Незащищенный вагинальный или анальный половой контакт (разрыв презерватива) с ВИЧ-инфицированным партнером	Рекомендуется при ВН >1000 копий/мл Предлагается при ВН 50 - 1000 копий/мл Не показана при ВН <50 копий/мл

Таблица 3: Обзор рекомендаций по применению ПЭП (немецко-австрийские рекомендации по ПЭП ВИЧ-инфекции от 2013 года) (продолжение)

<b>Контакт с источником, имеющим неизвестный ВИЧ-статус</b>	
Незащищенный гомосексуальный анальный половой контакт, особенно в типичной ситуации «тусовки»	Предлагается
Незащищенный гетеросексуальный вагинальный или анальный половой контакт с партнером из статистической группы риска (активные ПИН, бисексуалы, жители регионов с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции)	Предлагается
Незащищенный гетеросексуальный вагинальный или анальный половой контакт с партнером, не относящимся к группе риска	Не рекомендуется
Оральный половой контакт с попаданием спермы в рот (ВИЧ-положительный или отрицательный партнер)	Не рекомендуется
Поцелуи, другие сексуальные практики без контакта со спермой/кровью/слизистыми оболочками, а также садомазохистские практики без контакта крови партнеров между собой	
Травма использованным устройством для выполнения инъекций наркотических препаратов, медикаментов или инсулина	Не рекомендуется

Помимо оценки показаний к ПЭП, во время беседы с пациентом ему всегда следует говорить о том, что ни один из антиретровирусных препаратов не зарегистрирован как препарат именно для использования в рамках ПЭП. При контакте с источником инфекции вне профессиональных условий ПЭП подлежит государственному медицинскому страхованию не во всех случаях, а только в случаях, указанных в рекомендациях по иммунизации от 2007 года (после тщательного обследования врачом). У лиц, контактировавших с источником инфекции в профессиональных условиях, стоимость лечения компенсируется согласно Закону страхования от несчастных случаев.

## **Риск, связанный с ПЭП**

Риск состоит в развитии потенциальных побочных эффектов: чаще всего это проявления со стороны ЖКТ, а также изменения в ОАК, колебания уровня печеночных и почечных ферментов. При краткосрочном приеме ИП также описаны случаи развития дислипидемии и инсулинорезистентности (Parkin 2000). Вопрос о том, может ли ограниченный во времени прием антиретровирусных препаратов иметь долгосрочные последствия, остается неизученным. Особую осторожность следует соблюдать у беременных женщин, поскольку ни у одного из антиретровирусных препаратов нельзя достоверно исключить тератогенный эффект.

## **Экстренные профилактические мероприятия**

После укола или пореза ВИЧ-контаминированной иглой или инструментом нужно усилить процесс истечения крови из раны путем выдавливания крови из кровеносных сосудов проксимальнее раны, при необходимости – разведение краев раны. Следует избегать деформации области повреждения и прямого давления на нее. После этого рану следует приблизительно в течение 10 минут промывать, к примеру, препаратом Бетасептик® или спиртосодержащим вицицидным антисептиком (к примеру, Фрека®-дерм).

При контаминации поврежденной или воспалительно измененной кожи считается достаточным удалить инфицированный биологический материал с последующей обширной дезинфекцией кожным антисептиком (к примеру, Стерилум®). При контаминации глаз рекомендуется их тщательное промывание проточной водой, раствором Рингера или хлорида

натрия. При попадании потенциально инфицированного материала в полость рта ее следует несколько раз прополоскать водой в течение приблизительно 15 секунд (Таблица 4).

Таблица 4: Экстренные профилактические мероприятия при контакте с источником ВИЧ-инфекции (немецко-австрийские рекомендации по постэкспозиционной профилактике ВИЧ-инфекции от 2013 года)

Укол или порез	Контаминация поврежденной кожи, глаз или полости рта
Усиление процесса истечения крови путем надавливания на окружающие ткани (> 1 мин) Интенсивное промывание антисептиком или прикладывание материала, смоченного антисептиком	Интенсивное промывание в максимально короткие сроки антисептиком (кожа) или водой (глаза, полость рта)

Если при половом акте произошел контакт с инфицированным материалом слизистой оболочки области ануса или гениталий, половой член необходимо вымыть под проточной водой с мылом. Также нужно попытаться вымыть водой вирус-содержащий материал из уретры. Промывание влагалища или прямой кишки не рекомендуется ввиду риска дополнительного повреждения тканей.

После осуществления экстренных профилактических мероприятий необходимо как можно быстрее обратиться к врачу, в идеале – в центр лечения ВИЧ-инфекции или специализированный медицинский центр, где и будет принято решение о проведении медикаментозной ПЭП.

Крайне важно подробно оформить проведение ПЭП в медицинской документации, поскольку в последующем это может стать предметом претензий со стороны пациента. В случае контакта с источником инфекции в профессиональных условиях за это будет отвечать врач-специалист по профессиональным заболеваниям, однако на основании правовых соображений лечащий врач также должен отметить в медицинской документации факт проведения ПЭП с описанием, в частности, потенциальных рисков.

## Проведение ПЭП

Важнейшим фактором предотвращения передачи ВИЧ-инфекции является время: наиболее высокие шансы на успех существуют при начале ПЭП в течение 24 часов после контакта. Если от момента контакта прошло более 72 часов, проведение ПЭП считается нецелесообразным. Считается также, что ПЭП следует начинать в максимально короткие сроки: оптимально – в течение первых двух часов после контакта. В том случае, если в течение этого временного периода врач не может связаться с экспертом в области ВИЧ-инфекции, необходимо считать, что у пациента имеются показания к ПЭП. В случае ненадобности препараты всегда можно отменить!

В немецко-австрийских рекомендациях в течение длительного времени отдавалось предпочтение 4-недельной комбинированной терапии, состоящей из двух НИОТ и одного ИП. В настоящее время отдается предпочтение ингибитору интегразы ралтегравиру ввиду его крайне высокой переносимости. Из НИОТ возможность практического применения существует только у рилпивирин, который также характеризуется высокой переносимостью. Невирапин, напротив, не должен использоваться в рамках ПЭП ввиду риска тяжелых побочных эффектов (даже с учетом того, что они встречаются редко), таких как фульминантный гепатит с развитием печеночной недостаточности (CDC 2001). Для эфавиренза подобные побочные эффекты до настоящего времени описаны не были, тем не менее, при его применении следует думать о часто возникающих побочных эффектах со стороны ЦНС. Кроме того, эфавиренз противопоказан при беременности. У беременных женщин ПЭП должна проводиться с особой осторожностью ввиду недостаточности знаний о тератогенности используемых препаратов. В немецко-австрийских рекомендациях отдается

предпочтение ингибитору протеазы лопинавиру/г, поскольку по применению ралтегравира у беременных женщин имеется слишком небольшое количество данных. В любом случае требуется консультация опытного врача-специалиста по лечению ВИЧ-инфекции.

Из НИОТ в настоящее время рекомендуется комбинация тенофовира и FTC. Это обосновывается тем, что для внутриклеточной активации тенофовира этап фосфорилирования менее важен, чем для других НИОТ, поэтому его эффект может развиваться быстрее. Кроме того, согласно данным дополнительного исследования, частота преждевременного прекращения тенофовир-содержащей ПЭП была ниже, чем AZT-содержащей, в частности, было зарегистрировано меньше случаев тошноты и рвоты (Maier 2008).

Таблица 5: Рекомендуемые комбинации антиретровирусных препаратов для постэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции (немецко-австрийские рекомендации по постэкспозиционной профилактике ВИЧ-инфекции, 2013)

НИОТ		ИИ/ИП/НИОТ
TDF + FTC в форме препарата Трувада®	плюс или	Ралтегравир (Исентресс®) или
или		Лопинавир/ритонавир (Калетра®) или
AZT + 3TC в форме препарата Комбивир®		Альтернативный ИП (атазанавир, дарунавир/г, саквинавир/г, фосампренавир/г) или Эфавиренз (Сустива®)* Рилпивирин (Эдурант®)

\* В настоящей редакции эфавиренз не рекомендуется из-за нарушений со стороны ЦНС.

Необходимо учитывать резистентность вирусного штамма, носителем которого является индексный пациент (при наличии данных), однако, как правило, выбирается стандартный режим (Таблица 5). Данные о том, насколько подходят для ПЭП другие препараты, которые недавно зарегистрированы или будут зарегистрированы в ближайшее время, не являются достоверными. Ввиду механизма действия ингибиторов интегразы или ингибиторов ССR5 (маравирик), который предусматривает воздействие до момента интеграции вирусной ДНК в ДНК человека, эти препараты можно считать такими же перспективными, как ралтегравир. Тем не менее, опыт их применения является недостаточным.

Наряду с риском заражения ВИЧ, контакты группы риска сопровождаются опасностью инфицирования такими возбудителями, как вирусы гепатита В и С. При необходимости пациент, проконтактировавший с источником HBV-инфекции, должен быть подвергнут активной или пассивной иммунизации (при недостаточном поствакцинальном иммунитете). После незащищенного полового контакта следует также обследовать пациента на другие ЗППП. Через 2 и 4 недели после контакта целесообразно провести контрольное обследование на сифилис и гонорею.

## Тактика во время ПЭП

После начала ПЭП пациента не следует оставлять «наедине с судьбой». Угроза ВИЧ-инфекции часто висит над пациентом как дамоклов меч. Важно не драматизировать ситуацию и дать пациенту реалистичную информацию о том, что в большинстве случаев риск заражения является низким, особенно при следовании утвержденной схеме ПЭП. Наиболее распространенными побочными эффектами являются симптомы со стороны ЖКТ. Изменения в ОАК, а также колебания уровня печеночных и почечных проб встречаются скорее редко. Тем не менее, через 14 дней и на момент окончания ПЭП должен проводиться контроль лабораторных показателей. В различных исследованиях частота преждевременного прекращения ПЭП, несмотря на мониторинг, составляла от 15 до 30 % (Lancombe 2006, Sonder 2005+2007).

Приблизительно через 6 недель и через 3 месяца после полного завершения или преждевременного прекращения схемы ПЭП должны быть выполнены анализы на содержание антител к ВИЧ. Выполнение ПЦР на ВИЧ, которая позволяет диагностировать ВИЧ-инфекцию на ранней стадии, до сероконверсии, целесообразно не ранее чем через 2 недели после завершения ПЭП и только при наличии обоснованного подозрения на первичную ВИЧ-инфекцию. В любом случае до момента исключения ВИЧ-инфекции пациент должен практиковать только безопасный секс.

#### 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.
- Benn P, Fisher M, Kulasegaram R. UK guidelines for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS* 2011; 22: 695-708
- CDC. Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. *MMWR* 1989; 38: 3-37.
- CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures- worldwide, 1997-2000. *MMWR* 2001; 49: 1153-6.
- CDC. Updated US 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 nonoccupational 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.
- Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. Aktualisierung Jan. 2008 <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>
- 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](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 AIDS* 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 pigtailed 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. <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n06/0906-222.asp>
- 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

# **ЧАСТЬ 7**

**Лекарственные препараты**

## 38. Препараты для антиретровирусной терапии и другие важные лекарственные препараты

CHRISTIAN HOFFMANN

### ЗТС (ламивудин)

**Оригинальный производитель:** ViiV Healthcare. Для некоторых препаратов существуют генерики.

**Регистрация и показания:** Применение в рамках комбинированной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, как наивных, так и ранее получавших лечение. Препарата Зеффикс®, применяемого при HBV-инфекции в более низкой дозировке, при ВИЧ-инфекции следует избегать! ЗТС является компонентом следующих лекарственных препаратов:

- Эпивир®, таблетки, покрытые оболочкой: 150 мг ЗТС (N3:60) или 300 мг ЗТС (N2:30).
- Эпивир®, раствор с концентрацией 10 мг ЗТС/1 мл (N1:240 мл).
- Комбивир®, таблетки, покрытые оболочкой: 150 мг ЗТС + 300 мг AZT.
- Тризивир®, таблетки, покрытые оболочкой: 150 мг ЗТС + 300 мг AZT + 300 мг абакавира.
- Кивекса®, таблетки, покрытые оболочкой (США: Эпзиком®): 300 мг ЗТС + 600 мг абакавира.
- Зеффикс®, таблетки, покрытые оболочкой: 100 мг ЗТС. Только при HBV-инфекции, **не при ВИЧ-инфекции!!**
- Зеффикс®, раствор с концентрацией 5 мг/1 мл (N1:240 мл). Только при HBV-инфекции, **не при ВИЧ-инфекции!!**

**Дозировка:** 1 x 300 мг/сутки или 2 x 150 мг/сутки. Для детей дозировка составляет 4 мг/кг/сутки. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин дозировка раствора уменьшается до следующих значений:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Первая доза	Поддерживающая доза
> 50, 30-49	150 мг (15 мл)	1 x 150 мг (15 мл)
15-29	150 мг (15 мл)	1 x 100 мг (10 мл)
5-14	150 мг (15 мл)	1 x 50 мг (5 мл)
<5	50 мг (5 мл)	1 x 25 мг (2,5 мл)

**Побочные эффекты:** При приеме в виде монопрепарата побочные эффекты встречаются редко. Такие жалобы, как утомляемость, тошнота, рвота, диарея, головная боль, бессонница или мышечные боли, в большинстве случаев обусловлены приемом AZT и абакавира. В редких случаях наблюдаются полинейропатии, крайне редко – панкреатит, лактацидоз, анемия.

**Примечания, общая оценка:** цитидиновый аналог, который все еще часто назначается и характеризуется хорошей переносимостью. Существует в различных дозировках и входит в состав различных комбинированных препаратов. Характерно быстрое развитие резистентности, однако при этом снижается способность вируса к репликации. Также эффективен против HBV (внимание: также быстрое развитие резистентности, риск рецидива HBV-инфекции).

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 80

### Абакавир

**Производитель всех препаратов на основе данного лекарственного средства:** ViiV Healthcare (ранее Glaxo Smith Kline).



**Регистрация и показания:** Применение в рамках комбинированной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, как наивных, так и ранее получавших лечение. Абакавир является компонентом следующих препаратов:

- **Зиаген®**, таблетки, покрытые оболочкой: 300 мг абакавира (N3:60).
- **Зиаген®**, раствор с концентрацией 20 мг абакавира/ 1 мл (N1:240 мл).
- **Кивекса®**, таблетки, покрытые оболочкой: 600 мг абакавира + 300 мг ЗТС.
- **Тризивир®**, таблетки, покрытые оболочкой: 300 мг абакавира + 150 мг ЗТС + 300 мг AZT.

**Дозировка:** 2 x 300 мг/сутки или 1 x 600 мг/сутки, независимо от приема пищи. Метаболизируется преимущественно в печени, однако при тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 20 мл) применения следует избегать.

**Побочные эффекты:** В 2-8 % случаев возникают реакции гиперчувствительности (РГЧ), чаще всего в течение первых 6 недель. Часто наблюдаются зуд и кожная сыпь, тем не менее, данные проявления могут полностью отсутствовать. РГЧ может проявляться только лихорадкой и постепенно нарастающим недомоганием. Также возможны жалобы со стороны ЖКТ и повышенная утомляемость. В редких случаях наблюдаются такие симптомы, как подъем уровня трансаминаз, головокружение, одышка, боль в горле, кашель. В настоящее время обсуждается спорный вопрос о некотором повышении риска инфаркта миокарда при возобновлении приема абакавира, механизм данного явления неясен.

**Примечания:** Обязательно предварительное тестирование на HLA-B\*5701; отрицательный результат в значительной мере снижает риск развития РГЧ, но не исключает его полностью. Назначение абакавира противопоказано после перерыва в лечении в том случае, если исключение РГЧ ретроспективным путем невозможно. РГЧ, возникающая при повторном назначении препарата, является потенциально жизнеугрожающим состоянием!

**Общая оценка:** аналог гуанозина, относящийся к классу НИОТ, характеризующийся хорошей пенетрацией в ЦНС, в большинстве случаев применяется в составе фиксированной комбинации с ЗТС. Основной проблемой являются РГЧ (см. выше), в остальном характеризуется хорошей переносимостью и низкой митохондриальной токсичностью.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 78

## Ацикловир

**Производитель:** производится различными компаниями, в связи с чем выпускается под различными торговыми названиями, к примеру, Ациклобета®, Ациклостад®, Ацикловир®, Зовиракс®.

**Регистрация и показания:** Опоясывающий герпес (герпес зостер). Дополнительно применяется в рамках профилактики тяжелой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, у взрослых пациентов с выраженной иммуносупрессией.

**Дозировка:** При моносегментарном поражении опоясывающим герпесом применяется внутрь в дозе 5 x 800 мг/сутки в течение одной недели. При многосегментарном поражении или осложненном течении опоясывающего герпеса более эффективно в/в введение в дозе 3 x 10 мг/кг. При почечной недостаточности доза снижается: при клиренсе креатинина 25-10 мл/мин доза составляет 3 x 800 мг, при клиренсе креатинина < 10 мл/мин доза составляет 2 x 800 мг.

При генитальной ВПГ-инфекции: прием в дозе 5 x 400 мг/сутки. В тяжелых случаях (генитальный герпес с изъязвлениями) показано ежедневное в/в введение в дозе 3 x 5-10 мг/кг. При энцефалите или эзофагите, вызванном ВПГ-инфекцией, доза составляет 3 x 10 мг/кг в/в.

**Побочные эффекты:** Возникают редко. Характерны головные боли, тошнота, повышение уровня креатинина. При внутривенном введении – флебит.

**Примечания, общая оценка:** Надежный препарат с хорошей переносимостью для лечения ВЗВ/ВПГ-инфекции. Генерические препараты дешевле, чем оригинальный препарат Зовиракс®. Лечение ВПГ-инфекции должно быть начато по возможности в течение первых 24 часов после появления симптомов, лечение ВЗВ-инфекции – в течение первых 4 дней. Следует обратить внимание на необходимость потребления достаточного количества жидкости. Новые данные свидетельствуют о наличии умеренно выраженного антиретровирусного эффекта. Вероятна дальнейшая разработка новых производных ацикловира.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 422

**Агенераза®** - см. в разделе «Ампренавир» (препарат отозван с рынка)

## Амфотерицин В

**Производитель:** Bristol-Myers Squibb (Амфотерицин В®), Gilead Sciences (Амбисом®), Dermapharm (Амфо-Моронал®). Иногда на рынке представлены генерические препараты.

**Регистрация и показания:** Амфотерицин В применяется при микотических поражениях органов и генерализованных микозах, таких как кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, гистоплазмоз. Липосомально модифицированный препарат Амбисом® (более чем в два раза дороже) зарегистрирован как препарат для лечения микозов, который применяется только в том случае, если применение традиционной формы амфотерицина В противопоказано. В регистрационном удостоверении также указано применение при висцеральном лейшманиозе. Суспензия и таблетированная форма официально применяются только при кандидозе полости рта. Амфотерицин является компонентом следующих препаратов:

- Амфотерицин В®, флакон, содержащий 50 мг порошка.
- Амбисом®, флакон, содержащий 50 мг сухого вещества.
- Амфо-Моронал®, суспензия, 100 мг/мл (N1:30 мг; N2:50 мл).
- Амфо-Моронал®, таблетки для рассасывания по 10 мг (N1:20, N2:50, N3:100).

**Дозировка (суточная):** В начале лечения дозу Амфотерицина В® всегда следует титровать (см. ниже). При аспергиллезе она составляет 1,0-1,5 мг/кг, при других микозах чаще всего достаточно дозы 0,5-1 мг/кг. Максимальную дозу 1,5 мг/кг нельзя превышать ни при каких обстоятельствах. Передозировка может привести к остановке дыхательной и сердечной деятельности с летальным исходом! При приеме препарата Амбисом® начальная доза составляет 1 мг/кг, постепенно она может быть повышена до 3 мг/кг.

**Побочные эффекты:** Нефротоксичность! Гипокалиемия! Жалобы со стороны ЖКТ. Через 10-20 минут после начала инфузии часто возникают такие симптомы, как лихорадка, озноб, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Тромбофлебит (ЦВК!). При приеме препарата Амбисом® побочные эффекты выражены в меньшей степени.

**Примечания:** Ежедневное выполнение анализа на содержание электролитов (вследствие гипокалиемии и возникающей в большинстве случаев потребности в заместительной терапии всегда требуется установка ЦВК! Поддержка концентрации натрия на уровне высоких нормальных значений), креатинина, мочевины, АлАТ, а также выполнение ОАК. Не комбинировать с нефротоксичными препаратами. Предварительно вводится 1000 мл 0,9 %-ного раствора NaCl. При первом введении препарата доза составляет 5 мг в 250 мл 5 %-ного раствора глюкозы, инфузия осуществляется в течение 30-60 минут под контролем АД и частоты пульса. При нормальной переносимости в тот же день вводят половину запланированной дозы. При появлении лихорадки/озноба (может быть резко выраженным!): в/в введение половины ампулы (50 мг) петицина (к примеру, Долантин®) плюс 1 ампула клемастина (к примеру, Тавегил®), при необходимости – повторное введение через 30 минут; при сохранении симптоматики – дополнительное введение преднизолона в дозе

1 мг/кг. При наличии тяжелых побочных эффектов – переключение на препарат Амбисом<sup>®</sup>, который характеризуется аналогичной эффективностью, но более высокой переносимостью, в том числе менее выраженной нефротоксичностью, чем Амфотерицин В (не требуется титрация дозы, не требуется предварительная инфузия, установка ЦВК не обязательна). Проведение одновременных инфузий других препаратов недопустимо, флакон для инфузий всегда должен быть затемненным, препарат вводится медленно! Чем медленнее выполняется инфузия (> 3 часов), тем лучше она переносится! В качестве растворителя всегда используется 5 %-ный раствор глюкозы!

**Ампреनावир (Агенераза<sup>®</sup>)** в 2008 году снят с производства, заменен на фосампреनावир

## **Атазанавир**

**Производитель:** Bristol-Myers Squibb.

**Регистрация и показания:** применяется у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей от 6 лет в рамках комбинированной терапии. Атазанавир является компонентом следующих препаратов:

- Реатаз<sup>®</sup>, капсулы в твердой оболочке по 150 мг (N1:60), 200 мг (N1:60), 300 мг (N1:30, существует также упаковка на 3 месяца – N1:90).
- Реатаз<sup>®</sup>, порошок, 50 мг действующего вещества в 1,5 г порошка.

**Дозировка:** ежедневный прием в дозе 1 x 300 мг в комбинации со 100 мг ритонавира во время приема пищи. При непереносимости ритонавира возможно также применение в неусиленной форме в дозе 1 x 400 мг (данная схема терапии не зарегистрирована официально! Избегать приема тенофовира!). При комбинации с эфавирензом и невирапином доза атазанавира должна быть повышена до 400 мг даже при усилении ритонавиром. Вместо ритонавира в настоящее время может применяться кобицистат (см. соответствующий раздел). У детей доза зависит от массы тела: 15-20 кг – 150 мг, 20-40 кг – 200 мг, более 40 кг – 300 мг, соответствующая доза ритонавира – 100 мг.

**Побочные эффекты:** Очень часто наблюдается повышение уровня билирубина в крови (до 50 %!), что может сопровождаться желтухой, в редких случаях – подъем уровня трансаминаз. Относительно редко наблюдаются такие побочные эффекты, как диарея, тошнота, рвота, головные боли, бессонница, боли в животе. По сравнению с другими ИП, реже вызывает дислипидемию. Эффект в отношении липодистрофии малоизучен.

**Примечания:** Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая, во время приема пищи. Следует избегать комбинации с индинавиром и соблюдать осторожность при циррозе печени (классы В, С по Чайлд-Пью). Внимание: прием ингибиторов протонной помпы, антацидов (см. данные о лекарственных взаимодействиях)!

Прием атазанавира противопоказан в комбинации с цизапридом, мидазоламом, триазоламом, симвастатином, ловастатином, эрготамином, антагонистами кальция. Жизнеугрожающие лекарственные взаимодействия могут возникать в комбинации с амиодароном, лидокаином (системное введение), трициклическими антидепрессантами и хинидином (контроль плазменной концентрации!). Кларитромицин: комбинация с усиленным атазанавиром недопустима.

Одновременное применение рифампицина недопустимо. Доза рифабутина должна быть снижена на 75 % (вместо 300 мг/сутки только 150 мг через день или 3 раза в неделю).

**Общая оценка:** ИП, имеющий сравнительно благоприятный профиль липидемии, может приниматься один раз в сутки. Необходимо усиление ритонавиром. Основным побочным эффектом является повышение уровня билирубина в крови, которое нередко проявляется желтухой. Существуют значимые лекарственные взаимодействия, прежде всего с

ингибиторами протонной помпы и антацидами, а также с тенофовиром, эфавирензом, невирапином и DDI.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 102

## Атовахон

**Производитель:** GlaxoSmithKline.

**Регистрация и показания:** Лечение острых среднетяжелых эпизодов ПЦП при непереносимости ко-тримоксазола. В комбинации с прогунанилом также используется для лечения и профилактики малярии. Допустимое применение вне рамок официально утвержденной инструкции: профилактика ПЦП (резервный препарат), лечение острого эпизода токсоплазмоза головного мозга. Атовахон является компонентом следующих препаратов:

- Веллвон®, суспензия, 750 мг атовахона /5 мл (N2:210 мл).
- Маларон®, таблетки, покрытые оболочкой: 250 мг атовахона и 100 мг прогунанила.

**Дозировка:** Для лечения ПЦП или токсоплазмоза – прием препарата в дозе 2 x 750-1500 мг/сутки (2 x 1-2 мерных ложки по 5 мл) в течение 21 дня. Для профилактики – прием препарата в дозе 2 x 750 мг/сутки (2 x 1 мерная ложка по 5 мл) или 1 x 1500 мг. Информацию о лечении малярии см. в инструкции к препарату.

**Побочные эффекты:** Часто возникают жалобы со стороны ЖКТ, кожная сыпь. Реже: головные боли, бессонница. Также характерно повышение уровня печеночных ферментов и амилазы, анемия, лейкопения (редко).

**Примечания:** Необходимо принимать одновременно с приемом жирной пищи, поскольку это улучшает всасывание препарата. Рифампицин, а также, вероятно, рифабутин снижают плазменную концентрацию атовахона приблизительно на 50 %. Одновременный прием флуконазола, вероятно, приводит к повышению плазменной концентрации атовахона.

**Общая оценка:** Применяется редко. Значительно дороже, чем другие препараты для профилактики ПЦП (приблизительно 1000 евро/месяц, требуются достаточные основания для назначения препарата)!

## Атрипла®

**Производитель:** Совместное производство Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb и MSD.

**Регистрация и показания:** предназначен для применения у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих вирусную нагрузку менее 50 копий/мл на протяжении более чем 3 месяцев применения текущей схемы АРТ, при отсутствии в анамнезе вирусологических неудач или резистентности. Кроме того, согласно инструкции, «следует убедиться...в отсутствии мутаций, которые могут привести к значительной резистентности» (также обязательно выполнение анализа на резистентность).

- Атрипла®, таблетки, покрытые оболочкой: 600 мг эфавиренза, 200 мг FTC, 300 мг тенофовира ДФ

**Дозировка:** по одной таблетке в сутки вечером, не разжевывая, на голодный желудок.

**Примечания, общая оценка:** Атрипла® - это первый препарат, обеспечивающий полную схему АРТ путем приема одной таблетки один раз в сутки; в настоящее время появились конкурентные препараты. Следует обратить внимание на вышеуказанные ограничения в отношении показаний к назначению и побочные эффекты, информацию о которых можно найти в разделах, посвященных, прежде всего, тенофовиру (внимание: почки!) и эфавирензу (ЦНС!). У пожилых пациентов следует соблюдать осторожность. При нарушении функции печени средней и тяжелой степени назначение препарата не рекомендуется.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 93, 221

## Азитромицин

**Производитель:** производится различными компаниями, в связи с чем выпускается под различными торговыми названиями, к примеру, Азитромицин<sup>®</sup>, Зитромакс<sup>®</sup>, Ултреон<sup>®</sup>.

**Регистрация и показания:** Лечение и профилактика МАС-инфекции. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, средний отит. Неосложненная гонорея, неосложненные инфекции половых органов, вызванные *Chlamydia trachomatis*, мягкий шанкр. Азитромицин является компонентом следующих препаратов (на выбор):

- Ултреон<sup>®</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, по 600 мг (N1:8; N2:24).
- Зитромакс<sup>®</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, по 250 мг (N1:6) и 500 мг (N1:3).
- Зитромакс<sup>®</sup>, сироп, 200 мг/ 5 мл (N1:15 мл; N2:30 мл).

**Дозировка:** Первичная профилактика МАС-инфекции: 1200 мг в неделю (1 x 2 таб. Ултреон<sup>®</sup> по 600 мг/нед.). Лечение МАС-инфекции: 1 x 1 таб. Ултреон<sup>®</sup> по 600 мг/сутки, только в комбинации с этамбутолом и рифабутином. Инфекции дыхательных путей: общая дозировка 1500 мг, разделенная на 3 дня (по 1 x 500 мг/сутки). Неосложненная гонорея, хламидиоз (не ВЛГ!): однократный прием в дозе 1000 мг.

**Побочные эффекты:** Симптомы со стороны ЖКТ: желудочные спазмы, тошнота, рвота, диарея! В редких случаях наблюдается повышение уровня трансаминаз, холестаза. Обратимая ототоксичность при приеме высоких доз. В редких случаях наблюдается изменение вкусовых ощущений и окраски языка. Аллергические реакции!

**Примечания, общая оценка:** антибиотик класса макролидов с длительным периодом полувыведения, характеризующийся хорошим проникновением в мягкие ткани. При многих ЗППП достаточно однократного приема, продолжительность курса лечения при инфекциях дыхательных путей составляет 3-5 дней. Ранее часто применялся в рамках лечения МАС-инфекции, в том числе в виде длительных курсов терапии.

## AZT (зидовудин)

**Производитель оригинального препарата:** ViiV Healthcare. Иногда на рынке представлены генерические препараты!

**Регистрация и показания:** применяется для лечения ВИЧ-инфекции в рамках комбинированной терапии как у наивных пациентов, так и у ранее получавших лечение. AZT является компонентом следующих препаратов:

- Ретровир<sup>®</sup>, капсулы в твердой оболочке: 100 мг AZT (N3:100) или 250 мг AZT (N2:40).
- Ретровир<sup>®</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, по 300 мг AZT (N3:60) .
- Ретровир<sup>®</sup>, раствор, 100 мг AZT/ 10 мл (N1:200 мл).
- Ретровир<sup>®</sup>, концентрат, 10 мг AZT/ 1 мл (5 флаконов по 200 мг).
- Комбивир<sup>®</sup>, таблетки, покрытые оболочкой: 300 мг AZT + 300 мг ЗТС (N2:60).
- Тризивир<sup>®</sup>, таблетки, покрытые оболочкой: 300 мг AZT + 150 мг ЗТС + 300 мг абакавира (N3:60).

**Дозировка:** 2 x 250 мг/сутки. Для препаратов Комбивир<sup>®</sup> и Тризивир<sup>®</sup> - 2 x 300 мг/сутки. При тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин, гемодиализ) доза составляет 300 мг/сутки. При печеночной недостаточности – 3 x 100 мг/сутки.

**Побочные эффекты:** Тошнота, рвота, тяжесть в животе, головные и мышечные боли, головокружение. Характерна макроцитарная анемия (MCV увеличивается практически

всегда), редко – нейтропения. Также характерно повышение уровня ЛДГ, креатинкиназы и трансаминаз. В редких случаях наблюдается лактацидоз.

**Примечания:** Не применять в комбинации с D4T! Наблюдается усиление миелотоксичности при одновременном приеме с другими миелосупрессивными препаратами, такими как ганцикловир, ко-тримоксазол, дапсон, пириметамин, интерферон, сульфадиазин, амфотерицин В, рибавирин и различные химиотерапевтические препараты. Рибавирин блокирует противовирусную активность AZT *in vitro*. В связи с этим одновременного применения AZT и рибавирина по возможности следует избегать.

На начальных этапах лечения необходим ежемесячный контроль ОАК, уровня трансаминаз, креатинкиназы и билирубина. Жалобы со стороны ЖКТ подлежат симптоматическому лечению и в большинстве случаев проходят через несколько недель. Анемия развивается только через несколько месяцев.

**Общая оценка:** Первый препарат класса НИОТ (тимидиновый аналог, зарегистрирован в 1987 году!), сегодня применяется редко ввиду его миелотоксичности и митохондриальной токсичности. Все еще имеет большое значение в рамках профилактики передачи инфекции. Обширное количество данных, хорошо проникает в ликвор. Прием один раз в сутки невозможен.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 79

## Боцепревир

**Производитель:** MSD.

**Регистрация и показания:** Хронический гепатит С 1-ого генотипа. Применяется только в рамках комбинированной трехкомпонентной терапии, содержащей пегилированный интерферон и рибавирин (PEG+R), в стандартных случаях назначается после 4-недельной вводной фазы терапии PEG+R.

• Виктрелис®, капсулы в твердой оболочке по 200 мг (N3:336).

**Дозировка:** 3 x 800 мг (по 4 капсулы каждые 8 часов) во время приема пищи. Даже при почечной недостаточности снижения дозы не требуется.

**Побочные эффекты:** Изменение вкусовых ощущений (специфичный симптом! Часто возникает на ранних этапах лечения, носит обратимый характер – о чем следует информировать пациента!). Наиболее частой причиной преждевременного прекращения терапии является анемия, которая возникает чаще, чем на фоне изолированной терапии PEG+R. Также характерны тошнота, утомляемость, головные боли.

**Примечания:** Только при HCV-инфекции 1-ого генотипа; продолжительность курса лечения составляет 24-44 недели, в зависимости от ответа на лечение, предшествующего лечению HCV-инфекции, наличия или отсутствия цирроза печени. Следует обратить внимание на следующее правило: повышение уровня РНК HCV > 100 МЕ/мл на 12 неделе лечения (8 неделе трехкомпонентной терапии) свидетельствует о неудаче в лечении и требует прекращения терапии (отсутствие СВО).

**Лекарственные взаимодействия:** Боцепревир является мощным ингибитором CYP3A и характеризуется многочисленными лекарственными взаимодействиями! Не применять в комбинации с ИП (дарунавир, лопинавир) и элвитегравиром/с.

**Общая оценка:** Первый ИП для лечения HCV-инфекции, зарегистрированный в 2011 году. Следует обратить внимание на индивидуальный подход к выбору продолжительности лечения и наличие лекарственных взаимодействий. Применяется только в составе IFN-содержащей терапии. С появлением новых ПППД в будущем боцепревир практически не будет играть роли.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 616

**Целикс®** - см. раздел, посвященный доксорубину и его липосомальной форме

## Цидофовир

**Производитель:** Gilead Sciences.

**Регистрация и показания:** ЦМВ-ретинит у ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих нарушения функции почек, в том числе при наличии резистентности к ганцикловиру или фоскарнету или наличии противопоказаний к их приему. Вне рамок официально утвержденной инструкции была предпринята попытка использования с целью лечения ПМЛ, однако достоверного эффекта получено не было.

- Вистид®, флаконы, 375 мг/ 5 мл (= 75 мг/мл, N1:1).

**Дозировка:** в/в введение в дозе 5 мг/кг/нед. в рамках индукционной терапии, с 21 дня – поддерживающая терапия в дозе 5 мг/кг в/в каждые две недели. Обязательно следовать плану выполнения инфузии (дополнительный прием других лекарственных препаратов, гидратация – см. ниже)!

**Побочные эффекты:** Почечная недостаточность! Отдельные случаи регистрировались даже после однократного введения препарата. Реже наблюдаются такие побочные эффекты, как нейтропения, диспноэ, алоpecia, снижение внутриглазного давления, ирит, увеит. Лихорадка, озноб, головные боли, кожная сыпь, тошнота и рвота обусловлены скорее применением пробеницида, чаще всего они проходят в течение 12 часов и облегчаются приемом пищи, жаропонижающих и противорвотных препаратов.

**Примечания:** Перед **каждым** введением препарата должен проводиться контроль функции почек (сывороточный уровень креатинина, электролитов, протеинурии). При повышении сывороточного уровня креатинина более чем на 0,3 мг/дл доза должна быть уменьшена до 3 мг/кг. При повышении сывороточного уровня креатинина более чем на 0,5 мг/дл, по сравнению с уровнем до начала лечения, препарат должен быть отменен. Цидофовир противопоказан при сывороточном уровне креатинина > 1,5 мг/дл, или клиренсе креатинина < 55 мл/мин, или протеинурии > 100 мг/дл. Всегда следует обращать внимание на достаточную гидратацию!

При нормальной функции почек рекомендована следующая схема терапии (протокол!):

час -3	2 г пробеницида (4 таб. по 500 мг), возможно предварительное введение 20 кап. новаминсульфона + 50 мг преднизолона
от -3 до -1 часа	1000-2000 мл 0,9 %-ного раствора NaCl
от 0 до + 2 часа	Цидофовир, разведенный в 500 мл 0,9 %-ного раствора NaCl, в течение 1-2 часов, параллельно введение 1000 мл 0,9 %-ного раствора NaCl
+4 часа	1 г пробенецида (2 таб. по 500 мг), возможно предварительное введение 20 кап. новаминсульфона
+10 часов	1 г пробенецида (2 таб. по 500 мг), возможно предварительное введение 20 кап. новаминсульфона

Как минимум за 3 дней до начала лечения необходимо отменить нефротоксичные препараты, такие как аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, пентамидин для в/в введения или ванкомицин. Пробенецид необходим для того, чтобы избежать проявлений нефротоксичности. Внимание: взаимодействие с парацетамолом, ацикловиром, ингибиторами АПФ, ацетилсалициловой кислотой, барбитуратами, буметанидом, клофибратом, метотрексатом, фамотидином, фуросемидом, теофиллином.

**Общая оценка:** резервный препарат для лечения заболеваний, вызванных ЦМВ-инфекцией, сегодня применяется крайне редко ввиду его нефротоксичности. Эффективность данного препарата при ПМЛ является более чем спорной.

## Кларитромицин

**Производитель:** производится различными компаниями, в связи с чем выпускается под различными торговыми названиями, к примеру, Кларитромицин-КТ®, Клацид®, Мавид®.

**Регистрация и показания:** Профилактика и лечение МАС-инфекции. Инфекции дыхательных путей, ЛОР-органов и кожи. Кларитромицин является компонентом следующих препаратов (на выбор):

- Мавид®, таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг (N2:50; N3:100).
- Клацид®, таблетки, покрытые оболочкой, по 250 мг (N1:10; N2:20).

**Дозировка:** При МАС-инфекции дозировка составляет 2 x 500 мг/сутки, как при первичной профилактике, так и при поддерживающей терапии. При клиренсе креатинина < 30 мл/мин требуется снижение дозы на 50 %. При инфекциях дыхательных путей достаточно дозы 2 x 250 мг/сутки.

**Побочные эффекты:** Преимущественно жалобы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, чувство давления в животе, редко – тенезмы, диарея). Также характерны аллергические реакции, головные боли, повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина.

**Примечания:** Многочисленные лекарственные взаимодействия. Недопустимо одновременное применение рифампицина, карбамазепина, цизаприда, терфенадина, пимозида и других макролидов. Лопинавир и ритонавир повышают плазменную концентрацию кларитромицина. При одновременном приеме кларитромицина и AZT интервал между приемами должен составлять не менее 1-2 часов.

**Общая оценка:** Антибиотик класса макролидов, период полувыведения короче, чем у азитромицина. Суточная доза не должна превышать 2 x 500 мг.

## Клиндамицин

**Производитель:** производится различными компаниями, в связи с чем выпускается под различными торговыми названиями, к примеру, Аклинда®, Клиндабета®, Клиндамицин-ратиофарм®, Собелин®.

**Регистрация и показания:** Основное показание – токсоплазмоз головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. К другим показаниям относятся тяжелые инфекции, вызванные анаэробами и стафилококками (с учетом хорошего проникновения в мягкие ткани и кости может также применяться в стоматологии).

**Дозировка:** 4 x 1 амп./сутки по 600 мг в/в или 4 x 1 таб./сутки по 600 мг (всегда в комбинации с препаратами Дараприм® и Лейковорин®). Для поддерживающей терапии (прием внутрь) доза снижается вдвое. При почечной недостаточности доза снижается до одной четверти или одной трети от нормальной дозы.

**Побочные эффекты:** Диарея у 10-30 % пациентов. Также часто встречаются аллергические реакции, требующие отмены препарата. При инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, может развиваться псевдомембранозный колит. Спектр клинических проявлений при этом может варьировать от легких до тяжелых, характеризующихся наличием диареи с кровью и слизью, лейкоцитоза, лихорадки, сильных спастических болей в животе. При прогрессировании состояния может развиваться перитонит, шок и токсический мегаколон.

**Примечания:** Клиндамицин противопоказан при воспалительных заболеваниях кишечника и антибиотико-индуцированном колите. С осторожностью необходимо принимать данный препарат при нарушении функции печени и почек, а также бронхиальной астме. Внимание: одновременный прием препаратов, уменьшающих перистальтику! При диарее на фоне приема клиндамицина: отмена препарата, назначение метронидазола и, при необходимости, ванкомицина.



**Общая оценка:** Препарат, все еще необходимый при лечении токсоплазмоза, однако он должен применяться с осторожностью из-за риска развития колита.

## Кобицистат

**Производитель:** Gilead Sciences.

**Регистрация и показания:** применяется в качестве фармакоэнхансера (усилителя) атазанавира и дарунавира в рамках АРТ. Является компонентом препарата Стрибилд® (см. соответствующий раздел).

- Тибост®, таблетки, покрытые оболочкой, по 150 мг (N1:30, картонная упаковка – 90).

**Дозировка:** препарат принимается один раз в сутки, во время приема пищи, комбинируется со следующими препаратами:

Атазанавир (Реатаз®, 1 x 300 мг): 1 x 150 мг кобицистата

Дарунавир (Презиста®, 1 x 800 мг): 1 x 150 мг кобицистата

При почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

**Побочные эффекты:** Повышение уровня креатинина (чаще всего < 0,4 мг/дл) вследствие ингибирования его секреции, что не свидетельствует о нарушении функции почек. По сравнению с ритонавиром, в комбинации с атазанавиром регистрируется потенциально больше случаев гипербилирубинемии.

**Примечания:** Выполняет функцию фармакоэнхансера, вследствие чего вступает в многочисленные лекарственные взаимодействия! Кобицистат является мощным ингибитором и субстратом для системы СYP3A. Недопустимо комбинировать его с эфавирензом, невирапином, этравиринем и другими ИП, кроме атазанавира и дарунавира. При приеме рилпивиринна коррекция дозы не требуется. При комбинации с маравироком доза составляет 2 x 150 мг. Противопоказан одновременный прием с такими препаратами, как карбамазепин, рифампицин, эрготамин, амиодарон, симвастатин, ловастатин, а также с травой зверобоя. Следует избегать приема силденафила. Обладает длинным перечнем противопоказаний!

**Общая оценка:** первый фармакоэнхансер, который был разработан только для «усиления». Первоначально планировалось применение только в комбинации с элвитегравиром, в настоящее время кобицистат зарегистрирован в качестве альтернативы ритонавиру для приема в комбинации с одним из двух препаратов класса ИП.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 101, 114

## Комбивир®

**Производитель оригинального препарата:** ViiV Healthcare. Существуют генерические препараты!

**Регистрация и показания:** применяется для лечения ВИЧ-инфекции в рамках комбинированной терапии как у наивных пациентов, так и у ранее получавших лечение.

- Комбивир®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг AZT + 300 мг ЗТС (N2:60).
- Генерические препараты: к примеру, ламивудин/зидовудин ГЕКСАЛ®, ламивудин/зидовудин Тева®

**Дозировка:** 2x1 таб./сутки.

При нарушении функции почек (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин) или анемии вместо Комбивира должны назначаться монопрепараты, что обеспечивает возможность коррекции дозы ЗТС и AZT.

**Общая оценка:** стал первым комбинированным препаратом в 1998 году. В течение длительного времени был одним из наиболее часто используемых препаратов, в настоящее время является препаратом второго ряда. В определенных ситуациях, связанных с резистентностью, все еще рассматривается в качестве альтернативы. Информацию о побочных эффектах см. прежде всего в разделе, посвященном AZT.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 84

## Ко-тримоксазол

**Производитель:** производится различными компаниями, в связи с чем выпускается под различными торговыми названиями, к примеру, Котрим-ратиофарм<sup>®</sup>, Котримстада<sup>®</sup>, Эусаприм<sup>®</sup>.

**Регистрация и показания:** Профилактика и лечение пневмоцистной пневмонии. Профилактика и резервная терапия токсоплазмоза головного мозга. Также может применяться при других инфекциях, к примеру, при инфекциях мочевыводящих путей.

- Котрим 960<sup>®</sup>, таблетки, содержащие 160/800 мг триметоприма/сульфаметоксазола (N3:50).
- Котрим форте<sup>®</sup>, таблетки, содержащие 160/800 мг триметоприма/сульфаметоксазола (N2:20).
- Котрим 480<sup>®</sup>, таблетки, содержащие 80/400 мг триметоприма/сульфаметоксазола (N3:50).
- Эусаприм<sup>®</sup>, сироп для взрослых (= 16/80 мг/мл) и детей (8/40 мг/мл) (N1:100 мл).
- Котрим-ратиофарм<sup>®</sup> в ампулах по 80/400 мг (N2:5).

**Дозировка: Профилактика ПЦП:** триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 80/400 мг/сутки или 160/800 мг 3 раза в неделю. **Лечение ПЦП:** 5 мг/кг (расчет дозы по триметоприму) внутрь или в/в каждые 8 часов в течение 21 дня, чаще всего доза составляет 3 x 5-6 амп. по 80/400 мг. Профилактика токсоплазмоза: 160/800 мг/сутки. При нарушении функции почек (клиренс креатинина 15-50 мл/мин): уменьшение дозы вдвое. При клиренсе креатинина менее 15 мл/мин ко-тримоксазол противопоказан.

**Побочные эффекты:** Аллергические реакции. При применении в высоких дозах наблюдаются проявления миелотоксичности (анемия, нейтропения!), тошнота, рвота, головные боли, повышение уровня трансаминаз. При легких аллергических реакциях лечение часто можно продолжить.

**Примечания, общая оценка:** Соблюдать осторожность при аллергии на сульфаниламиды! При применении сиропа с целью десенсибилизации возможно постепенное повышение дозы в течение 6 дней: 12,5, 25, 37,5, 50, 75 и 100 % дозы, составляющей 480 мг в одной таблетке. Ко-тримоксазол может усиливать действие антикоагулянтов и снижать эффективность оральных контрацептивов.

**Криксиван<sup>®</sup>** - см. в разделе «Индинавир»

**Цимевен<sup>®</sup>** - см. в разделе «Ганцикловир»

## D4T (ставудин)

**Производитель:** Bristol-Myers Squibb.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция. С марта 2011 года применяется только в том случае, «если другие антиретровирусные препараты не могут быть назначены. Продолжительность лечения... должна быть в максимальной степени ограничена во времени». Пациенты «при появлении возможности должны быть переключены на соответствующую альтернативную схему терапии».

- Зерит®, капсулы в твердой оболочке, содержащие 20, 30 или 40 мг D4Т (N3=56).
- Зерит®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь с концентрацией 1 мг D4Т/ 1 мл (N1:200 мг).

**Дозировка:** 2 x 40 мг/сутки при массе тела > 60 кг (2 x 30 мг/сутки при массе тела < 60 кг). Принимается натощак или во время легкого приема пищи. При нарушении функции почек (клиренс креатинина 26-50 мл/мин) доза снижается: в зависимости от массы тела, она составляет только 2 x 15-20 мг.

**Побочные эффекты:** Обладает более выраженной митохондриальной токсичностью, чем другие НИОТ, в связи с чем вызывает липоатрофию. Характерно развитие периферической нейропатии, особенно в сочетании с DDI (до 24 %) и другими нейротоксичными препаратами (этамбутол, цисплатин, изониазид, винкристин и т. д.). В редких случаях наблюдаются диарея, тошнота, головная боль, стеатогепатит, панкреатит. Редким, но потенциально летальным побочным эффектом является лактацидоз (прежде всего, в комбинации с DDI, а также при беременности!).

**Общая оценка:** Тимидиновый аналог, в течение длительного времени считался альтернативой AZT. С 2011 года (см. выше!) его применение в значительной мере ограничено ввиду выраженной токсичности (липоатрофия, лактацидоз, нейропатия). В настоящее время препарат практически полностью исчез с рынка.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 80

## Даклатасвир

**Производитель:** Bristol-Myers Squibb.

**Регистрация и показания:** Хронический гепатит С. Еще не зарегистрирован! Применяется в особо тяжелых случаях, когда нет других вариантов, однако включен в специальную экспериментальную программу, в связи с чем упоминается здесь. Связаться с компанией по вопросам регистрации препарата можно по электронной почте: [tanja.pichl@bms.de](mailto:tanja.pichl@bms.de)

- Даклинза®, таблетки по 30 мг и 60 мг (предполагаемая масса).

**Дозировка:** Стандартная дозировка 60 мг/сутки. При одновременном приеме усиленного ИП доза снижается до 30 мг, при одновременном приеме НИОТ, напротив, доза, вероятно, должна повышаться до 90 мг (2 таблетки, одна – 30 мг, другая – 60 мг).

**Побочные эффекты:** Достаточно хорошо переносится. Большая часть побочных эффектов до настоящего времени была зарегистрирована на фоне сопутствующей терапии PEG-IFN+RBV. Также характерны утомляемость, головные боли, тошнота.

**Примечания:** Вероятный вариант лечения только для HCV-инфекции 1, 3, 4 генотипов. Продолжительность курса терапии зависит от предшествующего лечения, степени фиброза и типа второго препарата, включенного в комбинацию. В комбинации с софосбувиром может применяться в рамках терапии, не содержащей IFN, в течение 12 недель (наивные пациенты) или 24 недель (пациенты, ранее получавшие лечение), следует отметить, что при отсутствии ответа на лечение в анамнезе или наличии цирроза печени в схему терапии дополнительно включается рибавирин.

**Взаимодействия с антиретровирусными препаратами:** при приеме в комбинации с НИОТ или усиленными ИП требуется коррекция дозы даклатасвира.

**Общая оценка:** Новый ингибитор HCV NS5A, который был зарегистрирован в августе 2014 года, после положительного результата голосования в ЕМА. Следует обратить внимание на многочисленные взаимодействия с антиретровирусными препаратами и необходимость коррекции дозы. Как и все ПППД, даклатасвир, вероятно, имеет высокую стоимость и должен назначаться только врачом, имеющим опыт лечения HCV-инфекции!

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 618

Даклинза® - см. в разделе «Даклатасвир»

## Дапсон

**Производитель:** Fatol.

**Регистрация и показания:** сегодня практически не используемый резервный препарат для профилактики ПЦП и токсоплазмоза. Кроме того применяется в дерматологии (редко) для лечения буллезного пемфигоида, и в ревматологии для лечения лепры.

- Дапсон-Фатол®, таблетки по 50 мг (N2:25; N2:50; N3:100).

**Дозировка:** 100 мг/сутки после приема пищи. Альтернатива: 1 x 1 таб. по 50 мг **плюс** пириметамин в дозе 1 x 2 таб. по 25 мг/нед. **плюс** фолиевая кислота в дозе 1 x 2 таб. по 15 мг/нед.

**Побочные эффекты:** Аллергические реакции (зуд, кожная сыпь), лихорадка. Также часто развиваются гемолитическая анемия (повышение уровня ЛДГ является практически обязательным!) и гепатит.

**Примечания, общая оценка:** Дапсон противопоказан при тяжелой анемии и дефиците Г-6-ФД. Одновременное применение DDI, антацидов и H<sub>2</sub>-блокаторов является недопустимым (интервал между приемами не менее 2 часов). Выполнение анализа на ЛДГ на фоне терапии дапсоном не имеет диагностической ценности. Рифабутин и рифампицин снижают плазменную концентрацию дапсона.

Дараприм® - см. в разделе «Пириметамин»

## Дарунавир

**Производитель:** Janssen-Cilag.

**Регистрация и показания:** препарат для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, как наивных, так и ранее получавших лечение, во взрослом и детском возрасте.

- Презиста®, таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 400, 600 (N1:60) и 800 мг (N1:30, N3:3x30).
- Презиста®, таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 75 мг (N1:480) и 150 мг (N1:240) для детей.
- Презиста®, суспензия, 100 мг/мл (N1:200 мл) для детей.

**Дозировка:** 1 x 800 мг + 1 x 100 мг ритонавира/сутки у пациентов, ранее не получавших лечение (или не имеющих резистентности к дарунавиру при вирусной нагрузке <100000 копий/мл и уровне CD4 более 100 клеток/мкл). В иных случаях, в том числе при наличии в анамнезе интенсивного лечения, возможно также применение препарата в дозе 2 x 600 мг + 2 x 100 мг ритонавира/сутки. В последнее время вместо ритонавира может применяться кобицистат (см. соответствующий раздел).

С 2009 года применяется также у детей: Доза зависит от массы тела: 20-30 кг – 375 мг/50 мг RTV 2p/c, 30-40 кг – 450 мг/60 мг 2p/c, > 40 кг – 600 мг/100 мг 2p/c.

**Побочные эффекты:** Умеренно выраженные жалобы со стороны ЖКТ. Возможно развитие дислипидемии, хотя и не такой выраженной, как при приеме других ИП. Данные о развитии липодистрофии являются недостаточными. Нередко в течение первых 2 недель возникает кожная сыпь (до 7 %), которая в большинстве случаев носит легкий характер.

**Примечания:** Дарунавир принимается во время приема пищи или сразу после него. Следует соблюдать осторожность при аллергии на сульфаниламиды, а также при одновременном начале терапии ННИОТ (дифференциальная диагностика аллергической экзантемы иногда невозможна).

Поскольку дарунавир метаболизируется системой цитохрома P450, следует обратить внимание на определенные лекарственные взаимодействия. Лопинавир и саквинавир снижают плазменную концентрацию дарунавира, поэтому их одновременного применения следует избегать. Также недопустимо применять дарунавир в комбинации со следующими препаратами: трава зверобоя, астемизол, терфенадин, цизаприд, пимозид, мидазолам, триазолам, производные эрготамина, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин. Вместо правастатина применяется аторвастатин в минимальной дозе (10 мг). Частичная коррекция дозы требуется при одновременном приеме эфавиренза (снижение концентрации дарунавира и повышение концентрации эфавиренза), рифабутина (снижение до 150 мг каждые два дня), антагонистов кальция (повышение концентрации), метадона (снижение концентрации). Вступает во взаимодействие с противозачаточными таблетированными препаратами. Максимальные дозы ингибиторов ФДЭ-5 в комбинации с дарунавиром: Сиалис® - 10 мг за 72 часа; Левитра® - 2,5 мг за 72 часа; Виагра® - 25 мг за 48 часов. Дополнительную информацию о препаратах (азолы, циклоспорин, СИОЗС и т. д.) см. в соответствующей инструкции.

**Общая оценка:** Хорошо переносится и является практически универсальным ИП, обращает на себя внимание активность в отношении ИП-резистентных вирусов. Для усиления используется ритонавир. Следует обратить внимание на различие используемых дозировок и наличие лекарственных взаимодействий!

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 103, 359

## Даунорубицин (липосомальная форма)

**Производитель:** Gilead Sciences, Fresenius.

**Регистрация и показания:** СПИД-ассоциированная саркома Капоши с уровнем CD4 менее 200 клеток/мкл, сопровождающаяся выраженным поражением кожи и слизистых оболочек или внутренних органов.

- Дауноксом®, флаконы по 50 мг (25 мл).

**Дозировка:** 40 мг/м<sup>2</sup> в 250 мл 5%-ного раствора глюкозы (не использовать другие растворители!), вводится в/в в течение 30-60 минут, повторно – каждые 2-3 недели.

**Побочные эффекты:** Во время инфузий могут возникать боли в спине, гиперемия кожи (частота приливов достигает 14 %), одышка (чаще всего в первые минуты); эти проявления быстро проходят после прекращения инфузии. Также характерны утомляемость, головные боли, миелосупрессия, кардиомиопатия. Образование паравазата!

**Примечания:** Противопоказан при тяжелой кардиомиопатии, миелосупрессии (нейтрофилы <1000/мкл, тромбоциты <50000/мкл). До и во время лечения важно проводить кардиологический контроль (ЭКГ, эхокардиография, ФВЛЖ). Концентрат раствора для инфузии должен храниться в холодильнике, начатые флаконы следует выбросить. Следует обращать внимание на общие правила применения цитостатиков!

**Общая оценка:** По сравнению с пегилированной липосомальной формой доксорубина, характерно некоторое снижение частоты достижения ремиссии. Ввиду трудностей с поставками препарата Целикс® (в 2011 году) Дауноксом® остается альтернативным препаратом для лечения СК.

## **DDC (зальцитабин)**

Производство DDC (ХИВИД®) было остановлено в 2006 году.

## **DDI (диданозин)**

**Производитель:** Bristol-Myers Squibb.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

- Видекс®, капсулы в твердой оболочке по 125, 200, 250 и 400 мг (N3=60).
- Видекс®, порошок во флаконах по 2 г.

**Дозировка:** 1 x 400 мг/сутки (при массе тела > 60 кг) или 1 x 250 мг (при массе тела < 60 кг). DDI должен приниматься натощак, т.е. не ранее 2 часов после еды или не позднее 1 часа до приема пищи.

**Побочные эффекты:** диарея, тошнота, головные боли. DDI-специфический побочный эффект: панкреатит (особенно при длительном применении!). Также характерна периферическая полинейропатия. В редких случаях развивается лактацидоз, преимущественно при приеме DDI в комбинации с D4Т и рибавирином.

**Примечания:** Противопоказан при остром и хроническом панкреатите, а также при одновременном приеме рибавирина! Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме D4Т, этамбутола, цисплатина, дисульфирама, изониазида, винкристина и т. д. (риск ПНП). Следует избегать комбинации с тенофовиrom (Cmax и AUC DDI повышаются на 28 % и на 44 % соответственно). На начальном этапе лечения необходим ежемесячный контроль уровня амилазы, билирубина, трансаминаз, а также ОАК. С пациентом следует провести разъяснительную беседу о симптомах панкреатита. При клиническом подозрении на панкреатит DDI необходимо отменить, повторное назначение противопоказано.

**Общая оценка:** один из первых НИОТ, сегодня практически не применяется ввиду побочного действия (панкреатит!). Доза корректируется, в зависимости от массы тела. Комбинации с тенофовиrom и D4Т следует избегать.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 80

## **Делавирдин**

**Производитель:** ViiV Healthcare.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция. В Европе не зарегистрирован.

- Рескриптор®, таблетки по 100 мг и 200 мг.

**Дозировка:** 3 x 400 мг/сутки.

**Побочные эффекты:** сыпь, которая чаще всего возникает в течение первых 6 недель. В легких случаях показано назначение антигистаминных препаратов, при наличии системных симптомов (лихорадка, конъюнктивит, миалгии) делавирдин должен быть отменен. Также характерны такие симптомы, как тошнота, повышение уровня трансаминаз.

**Примечания:** Таблетки могут растворяться в воде. Вступает в различные взаимодействия, связанные с системой изофермента CYP3A. Комбинация с рифабутином, карбамазепином, фенитоином недопустима.

**Общая оценка:** данный НИОТ больше не применяется ввиду неудобной схемы приема, большого количества принимаемых таблеток и лекарственных взаимодействий. В настоящее время существуют альтернативные препараты более высокого качества. В Европе делавирдин не зарегистрирован.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 93

**Дифлюкан®** - см. в разделе «Флуконазол»

## Долутегравир

**Производитель:** ViiV Healthcare.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков старше 12 лет, в комбинации с другими лекарственными средствами.

- Тивикей®, таблетки, покрытые оболочкой, по 50 мг (N2: 30, N3: 90). Вероятно, скоро появится еще один препарат:
- Триумек®, содержащий 50 мг долутегравира + 300 мг ЗТС + 600 мг абакавира.

**Дозировка:** 1 x 1 таб. по 50 мг/сутки, независимо от приема пищи. Для преодоления резистентности или в комбинации с определенными препаратами (см. ниже) доза может быть увеличена до 50 мг 2 р/сутки, кроме того, препарат следует по возможности принимать во время приема пищи, чтобы повысить степень его резорбции. При почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

**Побочные эффекты:** Долутегравир хорошо переносится. Иногда возникают головные боли, тошнота, диарея (легкой степени). Характерен подъем уровня трансаминаз и КК. Крайне редко возникают реакции гиперчувствительности с кожной сыпью, зудом и общей симптоматикой.

**Примечания:** В комбинации с такими препаратами, как эфавиренз, невирапин, фосампренавир, типранавир, рифампицин, следует принимать долутегравир в дозе 2 x 50 мг. Если доза DTG должна быть повышена из-за резистентности, подобных комбинаций препаратов следует избегать! Комбинация с этравирином допустима только в случае включения в схему усиленного ИП. Недопустимо комбинировать DTG с травой зверобоя, дофетилидом, противоэпилептическими препаратами. Прием антацидов допустим только при соблюдении значительного интервала между приемами препаратов. Возможно снижение дозы метформина.

**Общая оценка:** Первый ингибитор интегразы, который не требует усиления, но, несмотря на это, может приниматься один раз в сутки. Это универсальный препарат с высоким барьером к развитию резистентности и впечатляющим количеством положительных результатов клинических исследований. Зарегистрирован в начале 2014 года. Вероятно, вскоре появится комбинированный препарат, содержащий также абакавир+ЗТС.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 115, 361

## Доксорубицин (липосомальная форма)

**Производитель:** Janssen-Cilag.

**Регистрация и показания:** СПИД-ассоциированная саркома Капоши с уровнем CD4 менее 200 клеток/мкл, сопровождающаяся выраженным поражением кожи и слизистых оболочек или внутренних органов.

- Целикс®, флаконы по 10 мл (20 мг) и 25 мл (50 мг).

**Дозировка:** 20 мг/м<sup>2</sup> в/в в 250 мл 5 %-ного раствора глюкозы, инфузии выполняются в течение 30 минут каждые 2-3 недели.

**Побочные эффекты:** Кардиомиопатия, миелосупрессия, стоматит (в редких случаях носит тяжелый характер), ладонно-подошвенная эритродизестезия (ЛПЭД, ладонно-подошвенный

синдром). Лечение: холод на пораженные участки кожи. Внимание: образование паравазата (не вводить п/к, в/м или болюсно!)

**Примечания, общая оценка:** Противопоказан при кардиомиопатии, выраженном угнетении функции костного мозга (нейтрофилы < 1000/мкл, тромбоциты < 50000/мкл), предшествующей терапии антрациклинами в дозе, превышающей кумулятивную. До и во время терапии следует проводить контроль ЭКГ и УЗИ сердца (фракция выброса левого желудочка?), начиная с кумулятивной дозы 450 мг/м<sup>2</sup> данное обследование должно проводиться перед каждым курсом терапии.

Развитию ЛПЭД способствует избыточное потоотделение, сдавление кожи, трение, поэтому следует избегать ношения тесных перчаток, воздействия солнечной радиации, продолжительного приема душа. Полезно употреблять прохладные напитки! Подробные указания по модификации дозы при ЛПЭД можно найти в инструкции к препарату.

Препарат характеризуется высокой стоимостью (согласно красному списку, общая стоимость препарата в дозе 40 мг составляет около 1500 евро).

Эдурант® - см. в разделе «Рилпивирин»

## Эфавиренз

**Производитель:** BMS (Сустива®); MSD (Стокрин®); Gilead/BMS/MSD (Атрипла®). Вскоре появится генерический монопрепарат.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

- Сустива®, таблетки, покрытые оболочкой, по 600 мг (N2:30), в некоторых странах представлен также препарат Стокрин®.
- Сустива®, капсулы в плотной оболочке по 50 мг (N3:30), 100 мг (N:30), 200 мг (N3:90).
- Сустива®, раствор для приема внутрь (30 мг/мл, N1:180 мл = 5,4 г).
- Атрипла®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 600 мг эфавиренза + 200 мг FTC + 300 мг тенофовира ДФ (N2:30, также существует 3-месячная упаковка, содержащая 3 x 30 таблеток, покрытых оболочкой).

**Дозировка:** 600 мг/сутки непосредственно перед отходом ко сну, на голодный желудок. Информацию о коррекции дозы у детей/подростков с массой тела менее 40 кг см. в главе, посвященной педиатрической практике.

**Побочные эффекты:** На первых неделях часто встречаются симптомы со стороны ЦНС: кошмарные сновидения, спутанность сознания, головокружение, депрессия, нарушение концентрации внимания, бессонница, проявления деперсонализации. Кроме того, в первые недели возможно появление сыпи (15 %), чаще всего легкой степени, что в большинстве случаев не препятствует дальнейшему лечению. Также характерно повышение уровня ферментов, отражающих состояние печени и желчного пузыря (γ-ГТП), развитие дислипидемии. Иногда наблюдается гинекомастия с болевым синдромом.

**Примечания:** Противопоказан при беременности. У женщин детородного возраста следует соблюдать осторожность, необходимо провести с пациенткой беседу о планировании беременности! Не принимать одновременно с жирной пищей (возможно усиление абсорбции и выраженности побочных эффектов). Противопоказан пациентам, принимающим такие препараты, как алкалоиды спорыньи, астемизол, цизаприд, мидазолам, терфенадин и триазолам. Не принимать одновременно с противозачаточными таблетками.

Необходимо повышение дозы при приеме в рамках комбинированной терапии, содержащей лопинавир/г (2x3 таб./сутки = TDM!), атазанавир/г (400/100 мг), рифабутин (450 мг), метадон (20-30 %) и маравирок (2 x 600 мг, при отсутствии в схеме терапии усиленного ИП). Также



должна быть повышена доза теллапревира (3 x 1,125 мг). Комбинации с симепревиrom следует избегать.

**Общая оценка:** Широко используемый и хорошо переносимый ННИОТ, большое количество положительных клинических данных, существенную проблему представляют разнообразные побочные эффекты со стороны ЦНС. Другим недостатком является быстрое развитие резистентности.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 93, 356

## Элвитегравир

**Производитель:** Gilead Sciences.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция у взрослых пациентов, не имеющих резистентности к элвитегравирu, в комбинации с ИП, усиленным ритонавиром. См. также данные о препарате Стрибилд®

- Витекта®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 85 или 150 мг элвитегравира (N1: 30 таблеток, покрытых оболочкой)
- Стрибилд®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 150 мг элвитегравира, 150 мг кобицистата, 200 мг FTC, 300 мг тенофовира ДФ (N1:30, также картонные упаковки по 90 таблеток, покрытых оболочкой)

**Дозировка:** Таблетки принимают во время приема пищи, не разжевывая. Доза составляет 85 мг (в комбинации с 300 мг атазанавира + 100 мг ритонавира 1p/c или в комбинации с 400 мг лопинавира + 100 мг ритонавира 2p/c) или 150 мг (в комбинации с 600 мг дарунавира + 100 мг ритонавира 2p/c или в комбинации с 700 мг фосампренавира + 100 мг ритонавира 2p/c). Препарат принимается один раз в сутки, вместе с первым приемом ИП/г, принимаемым 2p/c. Коррекция дозы элвитегравира при почечной недостаточности не требуется.

**Побочные эффекты:** В целом, достаточно хорошо переносится. Наиболее часто наблюдаются такие побочные эффекты, как тошнота, головная боль. Иногда – депрессия, бессонница. При приеме препарата Стрибилд® следует обратить особое внимание на проявления нефротоксичности (см. соответствующий раздел).

**Лекарственные взаимодействия:** Элвитегравир метаболизируется при участии фермента CYP3A. Не применяется в комбинации с рифампицином, карбамазепином, фенитоином, травой зверобоя. Следует соблюдать осторожность при комбинации с эфавирензом и невирапином! При комбинации с атазанавиром и дарунавиром наблюдается резкое повышение плазменной концентрации элвитегравира, в связи с чем требуется снижение дозы (см. выше). Между приемом элвитегравира и антацидов следует соблюдать определенные интервалы.

**Примечания:** Применяется только в комбинации с вышеперечисленными ИП, следует учитывать необходимость коррекции дозы.

**Общая оценка:** Ингибитор интегразы, требующий усиления, характерна перекрестная резистентность с ралтегравиром. Изначально применялся только в составе комбинированного таблетированного препарата Стрибилд®, с 2014 года элвитегравир также зарегистрирован в форме монопрепарата (однако из-за разногласий в отношении лицензирования препарат еще не представлен на рынке). Применяется только в комбинации с определенными усиленными ИП.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 114, 361

## Эмтрицитабин (FTC)

**Производитель:** Gilead Sciences (Эмтрива®, Трувада®, Эвиплера®); Gilead Sciences + Bristol Myers Squibb + MSD (Атрипла®).

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

- Эмтрива®, капсулы в твердой оболочке: 200 мг FTC (N2:30).
- Эмтрива®, раствор, содержащий 10 мг FTC/1 мл (N2:170 мл).
- Трувада®, таблетки, покрытые оболочкой: 200 мг FTC + 300 мг тенофовира ДФ (TDF)
- Атрипла®, таблетки, покрытые оболочкой: 200 мг FTC + 300 мг TDF + 600 мг эфавиренза
- Эвиплера®, таблетки, покрытые оболочкой: 200 мг FTC + 300 мг TDF + 25 мг рилпивирина.
- Стрибилд®, таблетки, покрытые оболочкой: 200 мг FTC + 300 мг TDF + 150 мг элвитегравира + 150 мг кобицистата

**Дозировка:** 1 x 200 мг/сутки (рекомендуется раствор 240 мг = 24 мл). При снижении клиренса креатинина лучше назначать монопрепарат в следующих дозировках: при СКФ 30-49 мл/мин – 200 мг каждые 2 дня, 15-20 мл/мин – 200 мг каждые 3 дня, менее 14 мл/мин или диализ – 200 мг каждые 4 дня.

**Побочные эффекты:** Наблюдаются редко, наиболее распространенные: головные боли, тошнота, диарея, кожная сыпь, возможно также появление гиперпигментации.

**Примечание, общая оценка:** Аналог цитидина, характеризующийся хорошей переносимостью, по биохимическим свойствам и спектру резистентности сходен с ЗТС, однако имеет более длительный период полувыведения. Широко применяется в качестве компонента комбинированных препаратов Трувада®, Атрипла® и Эвиплера®, монопрепарат практически не имеет клинического значения. При HBV-коинфекции существует риск рецидива гепатита после отмены FTC.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 81

Эмтрива® - см. в разделе «Эмтрицитабин»

Энфувиртид – см. в разделе «Т-20»

Эпивир® - см. в разделе «ЗТС» (в начале части «Лекарственные препараты»)

Эремфат® - см. в разделе «Рифампицин»

Эрипро® - см. в разделе «Эритропоэтин»

## Эритропоэтин

**Производитель:** Janssen-Cilag.

**Регистрация и показания:** Анемия при хронической почечной недостаточности, снижение потребности в гемотрансфузиях у онкологических пациентов, получающих химиотерапию и относящихся к группе риска гемотрансфузий. Анемия протекает бессимптомно вплоть до снижения уровня Hb менее 10-11 г/дл при снижении концентрации эндогенного эритропоэтина менее 500 мМЕ/мл).

- Эрипо®, готовые шприцы (в 0,5 мл содержится 1000 МЕ или 2000 МЕ, в 0,3 мл содержится 3000 МЕ, в 0,4 мл содержится 4000 МЕ препарата).

**Дозировка:** В зависимости от показаний, доза составляет 3 x 50-100 МЕ/кг/нед. п/к до достижения уровня гематокрита 30-35 %. При недостаточном ответе на лечение дозу

повышают. В случае отсутствия ответа после 6 недель лечения требуется отмена препарата. При наличии должного ответа на лечение: переход на поддерживающую дозу 100-200 МЕ/кг/нед. При повышении уровня гематокрита >40 % или уровня Hb > 13 г/дл: отмена препарата.

**Побочные эффекты:** Преимущественно в начале лечения возникают гриппоподобные симптомы, такие как головные боли, боли в суставах, общая слабость, нарушение сознания, утомляемость.

**Примечание:** Эритропоэтин противопоказан при неконтролируемой гипертензии. Это дорогой препарат, который должен расходоваться крайне экономно. До начала лечения следует исключить другие причины анемии. К ним относятся дефицит витамина В12, дефицит фолиевой кислоты, железодефицит, скрытая кровопотеря, гематологические заболевания, такие как талассемия и миелодиспластический синдром. Кроме того, причиной могут быть СПИД-ассоциированные заболевания, сопровождающиеся поражением костного мозга, такие как МАС-инфекция, туберкулез, ЦМВ-инфекция, злокачественные лимфомы, саркома Капоши. На начальных этапах лечения необходим тщательный контроль АД!

Подкожное введение Эрипо® противопоказано пациентам с хронической почечной недостаточностью из-за риска антитело-опосредованной эритробластопении (чистая аплазия эритроидного клеточного роста). Эрипро® хранится в оригинальной упаковке при температуре 2-8°. Не замораживать!

Лекарственные взаимодействия: эритропоэтин может снижать эффективность одновременно принимаемых антигипертензивных препаратов. При одновременном приеме антиконвульсантов возможно повышение судорожной готовности.

## Этамбутол

**Производитель:** различные компании, в том числе Riemsler, Fatol.

**Регистрация и показания:** туберкулез, МАС-инфекция.

- ЭМБ-Фатол®, таблетки по 100 мг (N2:50; N3:100).
- ЭМБ-Фатол®, таблетки, покрытые оболочкой, по 250 мг, 400 мг и 500 мг (N2:50; N3:100).
- ЭМБ-Фатол®, раствор для инъекций, 1 г/ 10 мл (N2:10).
- Миамбутол®, таблетки, покрытые оболочкой, по 400 мг (N2:50; N3:100).
- Миамбутол®, раствор для инъекций, 400 мг/4 мл (N2:10) и 1000 мг/10 мл (N2:5)

**Дозировка:** 15-25 мг/кг/сутки (максимальная доза 2 г), в большинстве случаев 1 x 3 таб. по 400 мг. Этамбутол должен применяться только в составе комбинированной терапии. При нарушении функции почек доза снижается до следующих значений:

Клиренс креатинина	Дозировка
более 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	Обязателен контроль сывороточной концентрации препарата*

Сывороточная концентрация препарата через 2-4 часа должна соответствовать минимальной ингибирующей концентрации 2-5 мкг/мл

**Побочные эффекты:** Этамбутол может вызывать неврит зрительного нерва, сопровождающийся нарушениями зрения (снижение остроты зрения, сужение полей зрения, сдвиг цветоощущения в сторону красно-зеленого спектра). Эти явления проходят непосредственно после отмены этамбутола. Другие побочные эффекты: тошнота, рвота, боли в животе, головные боли, головокружение, зуд, боли в суставах, повышение сывороточной

концентрации мочевой кислоты (возможен острый приступ подагры!), патологические изменения функциональных печеночных проб.

**Примечания:** Этамбутол противопоказан при уже имеющемся повреждении зрительного нерва. Осмотр врача-офтальмолога (оценка цветоощущения, полей зрения, остроты зрения) должен проводиться до начала лечения, а в последующем – каждые 4 недели. При появлении медикаментозно-индуцированных нарушений зрения препарат должен быть немедленно отменен, чтобы избежать атрофии зрительного нерва. В связи с этим до начала лечения пациенту следует сообщить о возможности развития подобных нарушений зрения и необходимости немедленного информирования о них лечащего врача.

Алюминия гидроксид снижает степень абсорбции этамбутола; в связи с этим этамбутол необходимо принимать как минимум за 1 час до приема антацидов.

Необходим ежемесячный контроль печеночных проб и уровня мочевой кислоты.

## Этравирин

**Производитель:** Janssen-Cilag.

**Регистрация и показания:** АРТ у ранее получавших лечение взрослых пациентов и детей от 6 лет. Только в составе комбинированной терапии, схема которой включает усиленный ИП.

• Интеленс®, таблетки по 200 мг (N2:60), 100 мг (N3:120) и 25 мг для детей

**Дозировка:** 2 x 200 мг (2 x 1 таб.) после приема пищи.

**Побочные эффекты:** В большинстве случаев на второй неделе лечения возникает кожная сыпь легкой степени, в редких случаях - тошнота. Сыпь в легкой форме не препятствует продолжению приема препарата. В отдельных случаях развивается токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром. Резко выраженная сыпь требует немедленной отмены препарата.

**Примечания:** Таблетки растворимы в воде.

Этравирин является субстратом для системы ферментов CYP P450, он одновременно является как индуктором CYP3A4, так и ингибитором CYP2C9, в связи с чем можно ожидать многочисленных лекарственных взаимодействий. Так этравирин снижает сывороточную концентрацию атазанавира, маравирока и ралтегравира и повышает сывороточную концентрацию фосампренавира. С другой стороны, плазменная концентрация этравирина значительно снижается при его приеме в комбинации с типранавиром, эфавирензом и невирапином, и умеренно снижается при его приеме в комбинации с дарунавиром, саквинавиром и тенофовиром. Лопинавир и делавирдин повышают плазменную концентрацию этравирина.

**Вывод:** Этравирин не должен применяться в комбинации со следующими препаратами: атазанавир, фосампренавир, типранавир, неусиленные ИП, другие ННИОТ. Следует также избегать одновременного применения таких препаратов, как рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и трава зверобоя. Информация о других особенностях препарата представлена в инструкции.

**Общая оценка:** Этравирин – это первый ННИОТ второго поколения, который был зарегистрирован в 2008 году в качестве антиретровирусного препарата для пациентов, ранее получавших лечение. Он характеризуется хорошей переносимостью и эффективен в отношении ННИОТ-резистентных штаммов ВИЧ, имеющих классические мутации резистентности к ННИОТ, такие как K103N. Всегда применяется в комбинации с усиленным ИП (дарунавир!).

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 94, 356

## Эвиплера® (США: Комплера®)

**Производитель:** Gilead Sciences.

**Регистрация и показания:** На настоящий момент применяется у наивных ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусной нагрузкой менее 100000 копий/мл.

• Эвиплера®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 200 мг FTC + 300 мг TDF + 25 мг рилпивирин (N2:30).

**Дозировка:** 1 x 1 таб./сутки. Обязательно принимается во время приема пищи. При нарушении функции почек со снижением клиренса креатинина < 50 мл/мин препарат не применяется.

**Побочные эффекты:** Возникают редко, чаще всего наблюдается кожная сыпь (см. в разделе «Рилпивирин»), иногда – тошнота. Переносимость выше, чем у эфавиренза, однако вызывает нарушения со стороны ЦНС (депрессия). Информацию о нарушениях функции почек см. в разделе «Тенофовир».

**Примечания:** Не применяется в комбинации с рифабутином, рифампицином, различными антиконвульсантами (в том числе с карбамазепином), ИПП, травой зверобоя (снижение плазменной концентрации рилпивирин). Интервал между приемом препарата Эвиплера и H2-блокаторов должен составлять 12 часов. Антациды должны приниматься как минимум за 2 часа до приема препарата Эвиплера или через 4 часа после него. В настоящее время прием данного препарата у пациентов, ранее получавших лечение, не относится к зарегистрированным показаниям. Также препарат Эвиплера® не следует назначать пациентам, имеющим высокую вирусную нагрузку > 100000 копий/мл ввиду повышенного риска развития резистентности.

**Общая оценка:** Зарегистрирован в ноябре 2011 года, стал вторым препаратом для режима STR (single tablet regimen, режим приема одной таблетки один раз в сутки) и первым – для применения данного режима терапии у наивных пациентов. При высокой вирусной нагрузке не применяется (повышенный риск развития резистентности)! Принимается в низкой дозе, в связи с чем большое значение имеет необходимая степень резорбции (прием вместе с пищей! Не принимать ИПП!).

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 95, 222

**Филграстим** – см. в разделе «Г-КСФ»

**Фортоваза®** - см. в разделе «Саквинавир»

## Флуконазол

**Производитель:** Pfizer и другие компании, в связи с чем препарат выпускается под различными торговыми названиями: Дифлюкан®, Флуконазол КТ®/Стада или Флукобета®.

**Регистрация и показания:** Кандидоз, криптококкоз, некоторые редкие микозы.

- Флуконазол®, капсулы по 50 мг, 100 мг, 200 мг (N1:20; N2:50; N3:100).
- Дифлюкан®, сироп, 50 мг/ 10 мл (N1:150 мл). Сухой сироп 50 мг/ 5 мл.
- Флуконазол ратиофарм®, флаконы для инфузий по 100, 200 и 400 мг (N1:5).

**Дозировка:** При орофарингеальном кандидозе – внутрь 1 x 100 мг/сутки, при кандидозе пищевода – 1 x 200 мг/сутки в течение 7-10 дней. В первый день необходимо принять двойную дозу. Если после 10 дней лечения симптомы сохраняются, возможна попытка повышения дозы (до 800 мг/сутки). Криптококковый менингит: первичная доза – 400-800 мг/сутки, по возможности в комбинации с флуцитозином и амфотерицином В. После лечения острого эпизода (как правило, 6 недель) – супрессивная терапия флуконазолом в

дозе 200 мг/сутки. При нарушениях функции почек: при клиренсе креатинина 10-50 мл/мин дозу снижают вдвое; при клиренсе креатинина <10 мл/мин дозу снижают до 25 % от исходной.

**Побочные эффекты:** В редких случаях жалобы со стороны ЖКТ и повышение уровня трансаминаз. Приблизительно в 10% случаев при применении дозировки более 400 мг/сутки наблюдается обратимая алопеция.

**Примечания:** Резистентность ввиду длительного применения. Не эффективен в отношении *C. krusei*, аспергилла. В отношении *C. glabrata* необходимо применять более высокие дозы. Плазменная концентрация флуконазола снижается при применении в комбинации с рифабутином/рифампицином. Флуконазол повышает плазменную концентрацию рифабутина, атовахона, кларитромицина, теофиллина, опиатов, маркумара, бензодиазепинов, циклоспорина, такролимуса, антиконвульсантов, а также AZT.

**Общая оценка:** Препарат выбора при кандидозе у ВИЧ-инфицированных пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике криптококкоза (также компонент лечения острого эпизода). Таблетированная форма хорошо всасывается. Проведение инфузий (в 2-3 раза дороже) целесообразно только при недостаточной приверженности лечению, тяжелых микозах или нарушениях резорбции.

## Фосампренавир

**Производитель:** ViiV Healthcare (ранее GlaxoSmithKline).

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция, как у наивных пациентов, так и у ранее получавших лечение, информацию об ограничениях см. ниже.

- Телзир®, таблетки, покрытые оболочкой, по 700 мг (N3:60) (США: Лексива®)
- Телзир®, суспензия, 50 мг/мл (флакон объемом 225 мл = N1)

**Дозировка:** для **наивных** пациентов является вариабельной:

2 x 700 мг + 2 x 100 мг ритонавира (2 x 2 таб., стандартная доза).

2 x 1400 мг (без ритонавира, в Европе не зарегистрирована!).

1 x 1400 мг + 1 x 200 мг ритонавира (1 x 4 таб.; в Европе не применяется).

У пациентов, **ранее получавших ИП**, могут применяться только следующие дозировки:

2 x 700 мг + 2 x 100 мг ритонавира (2 x 2 таб.)

**Побочные эффекты:** наиболее часто наблюдается диарея. Реже: тошнота, рвота, кожная сыпь (до 20 %). В редких случаях – синдром Стивенса-Джонсона (<1 %).

**Примечания, общая оценка:** Фосампренавир может приниматься натощак или во время еды. Противопоказан прием в сочетании с цизапридом, пимозидом, мидазоламом, триазоламом, эрготамином. При усилении ритонавиром противопоказан одновременный прием флекаинида и пропafenона. Жизнеугрожающие лекарственные взаимодействия возможны при одновременном применении амиодарона, лидокаина (системное введение), трициклических антидепрессантов и хинидина. Недопустимо одновременное применение рифампицина (снижение плазменной концентрации ампренавира на 90 %), делавирдина или травы зверобоя; осторожность следует соблюдать при приеме симвастатина, ловастатина, силденафила, варденафила. Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и дексаметазон могут снижать плазменную концентрацию ампренавира. Доза рифабутина должна быть снижена на 50 %, а в случае приема усиленного фосампренавира – даже на 75 % (вместо 300 мг/сутки доза должна составлять только 150 мг каждые два дня или 150 мг 3р/нед.). Возможно повышение дозы метадона.

Эфавиренз может значительно (вероятно, в клинически значимой мере) снижать плазменную концентрацию фосампренавира. Однако это не относится к случаям приема усиленного

фосампренавира. Тем не менее, при приеме фосампренавира/г 1р/сутки доза ритонавира должна быть повышена до **1 x 300 мг**. Внимание: комбинация с лопинавиром (снижение плазменных концентраций обоих действующих веществ). Кетоконазол, итраконазол: при приеме в дозе >400 мг/сутки возможно снижение дозы азолов. При усилении ритонавиром максимальная доза составляет 200 мг/сутки. Следует соблюдать осторожность при аллергии на сульфаниламиды, нарушении функции печени. Неусиленный препарат не применяют одновременно с позаконазолом.

**Общая оценка:** Будучи кальций-фосфатным эфиром ампренавира, характеризуется более высокой растворимостью и степенью резорбции, что позволяет значительно уменьшить количество принимаемых таблеток. Достаточно хорошо переносится, за исключением диареи. Тем не менее, в Германии зарегистрирован в качестве препарата, принимаемого 2 раза в сутки, в настоящее время играет второстепенную роль.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 104, 359

## Фоскарнет

**Производитель:** AstraZeneca.

**Регистрация и показания:** Резервный препарат для индукционной и поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита. Тяжелые, ацикловир-резистентные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса или вирусом варицелла-зостер.

• Фоскавир®, флаконы для инфузий по 250 мл, с концентрацией 24 мг/мл (N1:3, N3:10)

**Дозировка:** Индукционная терапия (2-3 недели) ЦМВ-ретинита: в/в введение в дозе 2 x 90 мг/кг/сутки в течение как минимум 2 часов. Поддерживающая терапия: в/в введение в дозе 1 x 90-120 мг/кг/сутки в течение 2 часов. При ВПГ- и ВЗВ-инфекции: в/в введение в дозе 2 x 60 мг/кг/сутки в течение 2 недель.

**Побочные эффекты:** Нефротоксичный препарат! Все проявления чаще всего проходят после отмены препарата. Также часто наблюдается сдвиг электролитных показателей (гипокальциемия, гипокалиемия). Реже возникают анемия, нейтропения, лихорадка, кожная сыпь, головная боль, тошнота, рвота, диарея. Часто образуются болезненные язвы на половом члене (промыть после каждого мочеиспускания!)

**Примечания, общая оценка:** Гидратация! Не менее 2,5 литров жидкости в сутки. Для профилактики гипокальциемии непосредственно перед инфузией фоскарнета выполняется инфузия 1 ампулы 10%-ного раствора соли кальция в 100 мл 5%-ной глюкозы. До или после инфузии фоскарнета выполняется дополнительная инфузия 500-1000 мл 5%-ной глюкозы. Одновременное выполнение инфузий не допускается. На начальных этапах лечения требуется контроль показателей Na, K, Ca, креатинина, ОАК 3 раза в неделю.

Одновременное применение других нефротоксичных препаратов не допускается. При нарушении функции почек требуется коррекция дозы.

**Фузеон®** - см. в разделе «Т-20»

## Ганцикловир

**Производитель:** Hoffmann-La Roche.

**Регистрация и показания:** ЦМВ-ретинит.

• Цимевен®, флаконы для инъекций по 500 мг (N1:1).

**Дозировка:** Лечение острого эпизода при нормальной функции почек: 2 x 5 мг/кг/сутки в форме в/в инфузии в течение 1 часа. Продолжительность лечения: 14-21 день. Поддерживающая терапия: 1 x 6 мг/кг/сутки в/в 5 дней в неделю.

**Побочные эффекты:** лейкопения, анемия, тромбоцитопения (дозозависимые эффекты). Реже наблюдаются тошнота и рвота. Также характерны жалобы со стороны ЦНС, такие как спутанность сознания.

**Примечания:** Каждые два дня должен проводиться контроль ОАК. Отмена препарата при снижении уровня нейтрофилов менее 500/мкл (при необходимости применяется Г-КСФ). Препарат противопоказан при нейтропении < 500/мкл, тромбоцитопении <25000/мкл, а также при одновременном проведении химиотерапии. При комбинации с AZT и DDI следует соблюдать осторожность (повышение токсичности!). Обладает тератогенным эффектом. При нарушении функции почек требуется коррекция дозы.

**Общая оценка:** При острых состояниях, угрожающих потерей зрения, некоторые эксперты отдают предпочтение пероральному приему валганцикловира, однако это используется лишь в исключительных случаях.

## Г-КСФ

**Производитель:** Amgen, Chugai. В последнее время появляется большое количество более дешевых генерических и биосимилярных препаратов!

**Регистрация и показания:** нейтропения, особенно медикаментозно-индуцированная (AZT, ганцикловир, интерферон; миелосупрессивная химиотерапия), реже – ВИЧ-ассоциированная.

- Нейпоген®, готовые шприцы, содержащие 300/480 мкг филграстима (30/48 млн МЕ) в 0,5 мл (N2:5).
- Невласта®, готовые шприцы, содержащие 6 мг пегфилграстима (млн МЕ) в 0,6 мл (N1:1).
- Граноцит®, флаконы по 13,4 и 33,6 млн МЕ ленограстима (N1:1; N2:5).

**Дозировка:** На фоне химиотерапии в большинстве случаев в определенные дни осуществляется введение препарата Нейпоген® в дозе около 5 мкг/кг/сутки. Вне применения протокола химиотерапии доза препарата Нейпоген® титруется в пределах 1-5 мкг/кг/сутки 1-3 р/нед. Целевым значением является уровень нейтрофилов 1000 клеток/мкл. Данные о дозировке препарата Граноцит® см. в инструкции.

**Побочные эффекты:** боли в костях, спине и мышцах наблюдаются в 10-20 % случаев, иногда носят тяжелый характер (требуют анальгезии). Раздражение в местах выполнения инъекций.

**Примечания, общая оценка:** Г-КСФ – дорогой препарат. Длительного применения следует по возможности избегать (может быть заменен на препарат, вызывающий нейтропению). Остатки вещества, содержащегося в ампуле, должны храниться оставаться в шприце и храниться в холодильнике. ОАК должен выполняться 2 раза в неделю. Биосимилярные и генерические препараты имеют более низкую стоимость (спрашивайте в аптеке!).

**ХИВИД®** - см. в разделе «DDC» – в настоящее время отсутствует на рынке

**Инсиво®** - см. в разделе «Телапревир»

## Индинавир

**Производитель:** MSD.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

- Криксиван®, капсулы в твердой оболочке, по 200 мг (N2:360) и 400 мг (N1:180).



**Дозировка:** В усиленной форме применяется в двух дозировках:

2 x 800 мг (2x2 капс. по 400 мг) + 2 x 100 мг ритонавира (2x1 капс. по 100 мг).

2 x 400 мг (2x1 капс. по 400 мг) + 2 x 400 мг ритонавира (2x4 капс. по 100 мг). При проведении ТЛМ дозу часто можно снизить.

Дозировка для неусиленной формы (не является стандартом лечения!):

3 x 800 мг (3x2 капс. по 400 мг) за 1 час до приема пищи или через 2 часа после него.

**Побочные эффекты:** Образование конкрементов в почках (до 25 % случаев), реже – проявления нефротоксичности с повышением сывороточного уровня креатинина. Характерны также такие симптомы, как диарея, тошнота/рвота, гипербилирубинемия. Часто наблюдается сухой синдром (сухость кожи, слизистой оболочки полости рта и глаз), алопеция, врастание ногтей, воспаление ногтевого ложа, в редких случаях – выпадение волос.

Характерно также развитие липодистрофии, дислипидемии, нарушений метаболизма глюкозы.

**Примечания:** Для профилактики образования конкрементов в почках необходимо ежедневно выпивать не менее 1,5 литров жидкости. Образование почечных конкрементов и, вероятно, кожные проблемы коррелируют с плазменной концентрацией препарата. Применение в комбинации с DDI недопустимо.

При комбинации с ритонавиром индинавир можно принимать два раза в сутки во время приема пищи.

Противопоказано одновременное применение рифампицина, астемизола, терфенадина, цизаприда, триазолама, эрготамина, сим-/ловастатина, травы зверобоя. В определенных случаях требуется коррекция дозы. Рифабутин: при усилении ритонавиром должен приниматься в дозе 150 мг каждые два дня или 3 раза в неделю. При приеме кетоконазола и итраконазола доза индинавира составляет 3 x 600 мг/сутки.

Силденафил: максимальная доза 25 мг каждые 48 часа.

**Общая оценка:** в 1996 году стал первым препаратом класса ИП, в настоящее время практически не применяется ввиду плохой переносимости (в отношении состояния почек и кожи). Требуется усиления ритонавиром.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 105

## Интерферон-альфа-2a/2b

**Производитель:** Essex (интерферон- $\alpha$ -2b под названием Интрон А®, а также пегилированный интерферон под названием ПегИнтрон®) и Roche (интерферон- $\alpha$ -2a под названием Роферон®, а также пегилированный интерферон под названием Пегасис®).

**Регистрация и показания:** Хронический гепатит С (IFN  $\alpha$ -2b и IFN  $\alpha$ -2a), хронический гепатит В (только  $\alpha$ -2a), саркома Капоши (СК) при уровне CD4 > 250 клеток/мкл (только  $\alpha$ -2a). Применение пегилированного интерферона при СК официально не зарегистрировано.

- ПегИнтрон®: инъектор по 50, 80, 100, 120, 150 мкг в 0,5 мл (N1:4, N2:12).
- Пегасис®: готовые шприцы по 135, 180 мкг (N1:4, N2:12).
- Роферон-А®: готовые шприцы по 3, 4,5, 9, 18 млн МЕ (N1:6, N3:6/30).
- Интрон А®: шприц-ручки по 18, 30, 60 млн МЕ (N1:2, N2:8).

**Дозировка:** ПегИнтрон® - 1,5 мкг/кг 1р/нед. Пегасис® - 180 мкг 1р/нед. Стандартный интерферон: 6 млн МЕ 3р/нед.

Продолжительность терапии при СК зависит от успешности лечения, при HCV-инфекции – от генотипа HCV и успешности лечения. Интерферон вводится подкожно.

**Побочные эффекты:** Часто наблюдаются гриппоподобные симптомы, такие как лихорадка, мышечные боли. Также характерны такие проявления, как депрессия (вплоть до суициального поведения), общая слабость, нарушения сна, изменения личности, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, аутоиммунный тиреоидит и обратимое выпадение волос. Возможны также нарушения зрения.

**Примечания, общая оценка:** Гриппоподобные симптомы возникают чаще всего через несколько часов после введения препарата и могут частично купироваться приемом парацетамола (принять заранее в дозе 1000 мг!). Как правило, все побочные эффекты носят обратимый характер.

К противопоказаниям относятся тяжелые нарушения функции сердца, печени и почек, поражение костного мозга, некоторые заболевания ЦНС (к примеру, эпилепсия, тяжелая депрессия), декомпенсированные нарушения функции щитовидной железы.

На начальных этапах ОАК должен выполняться каждые две недели, в последующем – ежемесячно. Анализ на ТТГ должен выполняться каждые три месяца. Препараты интерферонов хранятся в холодильнике.

При вирусных гепатитах должны применяться только пегилированные интерфероны. Следует обращать внимание на частичные ограничения по показаниям в отношении СК.

**Интеленс®** - см. в разделе «Этравирин»

**Интрон А®** - см. в разделе «Интерферон»

**Инвироза®** - см. в разделе «Саквинавир»

**Исентресс®** - см. в разделе «Ралтегравир»

## Изониазид

**Производитель:** производится различными компаниями, в связи с чем выпускается под большим количеством торговых названий.

**Регистрация и показания:** Комбинированная терапия туберкулезной инфекции. Профилактическое лечение при выраже туберкулиновой пробы.

- Изозид комп®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 200, 300 или 400 мг изониазида и 40, 60 или 80 мг витамина В6 (пиридоксина гидрохлорид) (N2:50, N3:100).
- Также входит в состав различных комбинированных препаратов (см. в разделе «Рифампицин»)

**Дозировка:** 1 x 200-300 мг/сутки (4-5 мг/кг, максимальная доза 300 мг) внутрь, в тяжелых случаях - в/в введение во время двух первых недель лечения. Для профилактики развития полинейропатии – прием пиридоксина внутрь в дозе 100 мг 1р/сутки. Препарат Изозид комп® содержит 20 мг пиридоксина и 100 мг изониазида. Дозировка для детей: 1 x 6 (до 10) мг/кг/сутки, максимальная доза – 300 мг.

**Побочные эффекты:** Токсический гепатит (чаще у пожилых пациентов, лиц с заболеваниями печени и алкогольной зависимостью). Внимание: периферическая нейропатия! В таких случаях изониазид отменяют и назначают пиридоксин и витамин В12 на несколько недель. Также характерны психозы, симптомы со стороны ЦНС, лихорадка, кожная сыпь, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

**Примечания:** противопоказан при остром гепатите, а также при наличии в анамнезе изониазид-индуцированной гепатопатии, выраженной лихорадочной реакции,

периферической нейропатии, макрогематурии. Во всех случаях должен комбинироваться с витамином В6.

Вступает в различные взаимодействия с барбитуратами, циклосерином, теофиллином, фенитоином и рифампициом, доза этих препаратов при необходимости должна быть снижена ввиду риска развития нарушений со стороны ЦНС. При одновременном применении алюминий-содержащих антацидов абсорбция изониазида снижается. Комбинация с D4Т, DDI не допускается (риск развития ПНП). Алкоголь на фоне терапии следует принимать с осторожностью. На начальных этапах необходимо каждые 2 недели контролировать ОАК, уровень трансаминаз, билирубина и показатели функции почек. При повышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза от исходных значений и появлении патологической симптоматики изониазид должен быть отменен, при повышении уровня трансаминаз в 5 раз изониазид должен быть отменен даже при отсутствии симптомов.

## Итраконазол

**Производитель:** производится различными компаниями, в связи с чем выпускается под большим количеством торговых названий.

**Регистрация и показания:** гистоплазмоз, аспергиллез, резистентная кандидозная инфекция (препарат 2-ого выбора). Также применяется при микозах кожи и ногтей.

- Семпера®<sup>®</sup>, капсулы по 100 мг (N1:15; N2:30).
- Семпера 7®<sup>®</sup>, капсулы по 100 мг (N1:14; N2:28).
- Семпера Ликвид®<sup>®</sup>, сироп с концентрацией 10 мг/мл (150 мл).

**Дозировка:** флуконазол-резистентные штаммы кандид – 1-2 x 100 мг (до 2 x 200 мг) в сутки, лучше в форме сиропа. При гистоплазмозе и аспергиллезе – 2 x 200 мг/сутки.

**Побочные эффекты:** Тошнота, рвота, сыпь, головокружение, токсический гепатит.

**Примечания:** Чтобы усилить резорбцию препарата, капсулы следует принимать непосредственно после обильного приема пищи. Кислые напитки, такие как кока-кола и яблочный сок, также способствуют резорбции.

Одновременный прием капсул DDI, H2-блокаторов, омепразол, антацидов не допускается. Также не допускается одновременный прием следующих препаратов (в форме капсул или сиропа): рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, симвастатин, ловастатин и изониазид (снижение биодоступности итраконазола).

Итраконазол повышает сывороточную концентрацию циклоспорина, антагонистов кальция, дигоксина, ловастатина, симвастатина и индинавира. Итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом и не должен применяться у пациентов с сердечной недостаточностью.

**Общая оценка:** Ввиду многочисленных лекарственных взаимодействий и лабильной плазменной концентрации применение итраконазола является проблематичным. Тем не менее, в отличие от флуконазола, он действует на многие штаммы кандид «не Albicans», эффективен при аспергиллезе и гистоплазмозе.

**Калетра®** - см. в разделе «Лопинавир»

## Кивекса® (США: Эпзиком®)

**Производитель:** ViiV Healthcare (ранее GlaxoSmithKline).

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

- Кивекса®<sup>®</sup>, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 600 мг абакавира и 300 мг 3ТС (N2:30, N3:3x30).

**Дозировка:** по 1 таб. 1 раз/сутки.

При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) вместо препарата Кивекса® следует назначить монопрепараты, чтобы иметь возможность коррекции дозы ЗТС.

**Побочные эффекты:** Реакции гиперчувствительности (РГЧ) к абакавиру (см. соответствующий раздел!). В настоящее время обсуждается спорный вопрос о некотором повышении риска инфаркта миокарда.

**Примечания, общая оценка:** Относительно часто применяемый препарат. При высокой вирусной нагрузке потенциальная активность и частота возникновения проблем со стороны почек и костной ткани несколько ниже, чем на фоне приема конкурентного препарата Трувада®. При приеме абакавира (также содержится в препарате Зиаген®) следует обратить внимание на риск развития реакций гиперчувствительности, которых можно с относительной уверенностью избежать путем предварительного выполнения HLA-тестирования. См. также информацию о ЗТС и абакавире.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 83

**Клацид®** - см. в разделе «Кларитромицин»

**Ламивудин®** - см. в разделе «ЗТС» (данные представлены в начале части «Лекарственные препараты»)

## Ледипасвир

**Производитель:** Gilead Sciences.

**Регистрация и показания:** Хронический гепатит С с 1 вирусным генотипом. Данное лекарственное средство еще не зарегистрировано, поэтому торговое название отсутствует! Однако его применение возможно в тяжелых случаях, при отсутствии других вариантов лечения, в рамках специальной экспериментальной программы. Связаться с компанией по вопросам регистрации препарата можно по электронной почте: [Gilead-DE-Compassionate-use@gilead.com](mailto:Gilead-DE-Compassionate-use@gilead.com)

- Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 90 мг ледипасвира/400 мг софосбувира.

**Дозировка:** Вероятная дозировка составляет 1 таб./сутки.

**Побочные эффекты:** Достаточно хорошо переносится. Характерны головные боли, утомляемость, тошнота, диарея.

**Примечание:** применяется только при HCV-инфекции 1 генотипа. Вероятная продолжительность терапии составляет 12 недель.

**Взаимодействие с антиретровирусными препаратами:** В исследовании ERADICATE коинфицированные пациенты получали TDF+FTC в комбинации с эфавирензом, рилипивирином или ралтегравиром. По другим антиретровирусным препаратам данные отсутствуют.

**Общая оценка:** Ледипасвир – это ингибитор NS5A, который совместно с софосбувиром, вероятно, будет компонентом первого комбинированного таблетированного препарата на основе ПППД, регистрация которого назначена на осень 2014 года. В пилотных исследованиях были получены многообещающие данные. В настоящее время реализуется экспериментальная программа применения данного препарата в тяжелых случаях.

**Лексива®** - см. в разделе «Фосампренавир»

## Лопинавир

**Производитель:** AbbVie.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

- Калетра®, таблетки, покрытые оболочкой: 200 мг лопинавира + 50 мг ритонавира (N1:120).
- Калетра®, таблетки, покрытые оболочкой: 100 мг лопинавира + 25 мг ритонавира (N1:60).
- Калетра®, раствор, содержащий 80 мг лопинавира + 20 мг ритонавира в 1 мл (N2:300 мл).

**Дозировка:** 2 x 2 таб. (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) или 2 x 5 мл раствора. В США принята дозировка 1 x 4 таб. Для детей разработаны таблетки с низкой дозировкой (в других странах – препарат Алувиа®). В комбинации с эфавирензом (а потенциально также с невирапином) доза, вероятно, должна быть увеличена до 2 x 3 таб. или 2 x 6,5 мл раствора. Требуется контроль плазменной концентрации препарата!

**Побочные эффекты:** Наиболее часто наблюдаются такие проявления, как диарея, тошнота, дислипидемия. Реже: головные боли, повышение уровня трансаминаз.

**Примечания:** Раствор должен храниться в холодильнике. Для таблетированной формы это не требуется. Раствор содержит этанол. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Следует обращать внимание на многочисленные лекарственные взаимодействия. Противопоказан одновременный прием медикаментов, метаболизирующихся при участии ферментов CYP3A или CYP2D6. Сюда относятся, в том числе, флекаинид, пропafenон, терфенадин, эрготамин, цизаприд, мидазолам, триазолам.

Рифампицин и трава зверобоя снижают активность лопинавира.

Внимание: прием ловастатина, симвастатина (рабдомиолиз), карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина или силденафила (снижение АД), амиодарона, маркумара, лидокаина, трициклических антидепрессантов, хинидина, циклоспорина, такролимуса. При нарушении функции печени и подъеме уровня трансаминаз требуется контроль плазменной концентрации препарата.

При комбинации лопинавира с DDI последний должен приниматься за 1 час до приема лопинавира или через два часа после него. Раствор лопинавира содержит спирт, в связи с чем он не должен применяться одновременно с дисульфирамом или метроконазолом. Внимание: прием противозачаточных таблеток (снижается эффективность оральных контрацептивов). Возможно возникновение потребности в повышении дозы метадона. Доза рифабутин снижается на 75 % и составляет 1 x 150 мг каждые два дня.

**Общая оценка:** Высокоэффективный ИП, который все еще остается часто назначаемым антиретровирусным препаратом. Его недостатки заключаются в таких побочных эффектах, как диарея и (часто) дислипидемия, потенциально более выраженная, чем наблюдаемая на фоне приема некоторых других ИП. Как и в случае со всеми ИП, следует учитывать различные лекарственные взаимодействия.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 105

## Маравирок

**Производитель:** ViiV Healthcare (ранее Pfizer).

**Регистрация и показания:** Наличие CCR5-тропных штаммов ВИЧ у ранее получавших терапию взрослых пациентов. В США также зарегистрирован как препарат для лечения наивных пациентов.

- Целзентри®, таблетки по 150 мг (N1:60) и 300 мг (N1:60).

**Дозировка:** 300 мг 2р/сутки, независимо от приема пищи. В зависимости от схемы АРТ, рекомендуется коррекция дозы маравирока:

Другие принимаемые препараты	Доза маравирока
Невирапин, тенофовир, другие НИОТ	Не требует коррекции, 2 x 300мг
Эфавиренз без одновременного приема ИП или других мощных ингибиторов СУРЗА4	2 x 600 мг
Рифампицин без одновременного приема ингибиторов СУРЗА4	2 x 600 мг
Усиленные ИП (исключение: типранавир/г и фосампренавир/г → стандартная дозировка) и элвитегравир/с	2 x 150 мг
Эфавиренз плюс одновременный прием ИП (исключение: фосампренавир/г)	2 x 150 мг
Рифабутин + одновременный прием ИП (исключение: типранавир/г или фосампренавир/г → стандартная дозировка)	2 x 150 мг
Итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, телитромицин	2 x 150 мг

Основное правило следующее: при комбинированной терапии дозировка маравирока всегда определяется типом ИП, при комбинации ингибитора и индуктора доминирует ингибитор.

При снижении клиренса креатинина дозу необходимо корректировать:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Без сопутствующего приема мощного ингибитора СУРЗА4 или в комбинации с типранавиром/г	При сопутствующем приеме мощного ингибитора СУРЗА4, к примеру, лопинавира/г, дарунавира/г, атазанавира/г, кетоконазола	При сопутствующем приеме саквинавира/г
50-80	Коррекция интервалов между приемами дозы не требуется	каждые 24 часа	каждые 24 часа
30-49			каждые 48 часов
<30			каждые 72 часа

**Побочные эффекты:** хорошо переносится, в редких случаях наблюдаются головные боли, головокружение, утомляемость, тошнота. При приеме в высоких дозах – ортостатическая гипотензия. Получены отдельные сообщения о повышении уровня креатинкиназы, микозах. Долгосрочные данные о применении препарата более 48 недель отсутствуют.

**Примечания:** Обязательно предварительное выполнение анализа на тропизм (в том числе анализа провирусной ДНК)! Одновременный прием маравирока с рифампицином и эфавирензом не рекомендуется. Осторожность следует соблюдать при одновременном приеме с изониазидом и ко-тримоксазолом (гепатотоксичность). Применение травы зверобоя может позволить избежать снижения плазменной концентрации маравирока.

**Общая оценка:** Первый антагонист CCR5 и первый ингибитор проникновения для перорального приема, зарегистрированный как препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Поскольку маравирик ингибирует только CCR5-тропные вирусы, обязательна предварительная оценка тропизма корецепторов. Препарат характеризуется отличной переносимостью, однако имеет непростые инструкции по выбору дозы.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 123, 228

**Микобутин®** - см. в разделе «Рифабутин»

## Нелфинавир

**Производитель:** Pfizer (США).

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

• Вирасепт®, таблетки, покрытые оболочкой, и порошок, который с января 2013 года больше не производится.

За пределами Европы реализуются также таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 625 мг

**Дозировка:** 2 x 1250 мг/сутки (2 x 2 таб.) во время приема пищи.

**Побочные эффекты:** Крайне часто возникает диарея! Характерен метеоризм, реже – тошнота. Также наблюдаются такие побочные эффекты, как липодистрофия, дислипидемия, снижение толерантности к глюкозе.

**Общая оценка:** В настоящее время используется только в педиатрической практике и при беременности. Ввиду недостаточного спроса на препарат компания Roche в январе 2013 года отказалась от продления регистрации. В США препарат продолжает производить компания Pfizer.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 106

**Нейпоген®** - см. в разделе «Г-КСФ»

## Невирапин

**Производитель:** Boehringer-Ingelheim. Для таблетированного препарата в дозе 200 мг существуют генерические аналоги.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция. Наивные пациенты с хорошим иммунным статусом (женщины CD4 >250 клеток/мкл, мужчины > 400 клеток/мкл) должны избегать приема невирапина ввиду повышенного риска развития явлений гепатотоксичности (см. ниже).

- Вирамун®, таблетки ретард по 400 мг (N2:30, N3:90), в педиатрической практике также применяются таблетки по 100 мг (N3:90) и 50 мг (N3:180).
- Вирамун®, таблетки по 200 мг (N1 «стартовая упаковка»: 14, N2:60, N3:120). Существуют генерические аналоги, такие как Невирапин ГЕКСАЛ®, Невирапин ратиофарм®
- Вирамун®, суспензия (N1:240 мл) с концентрацией 10 мг/мл.

**Дозировка:** 1 x 1 таб. ретард по 400 мг/сутки или 2 x 1 таб. по 200 мг натошак или во время приема пищи. Титрование дозы в течение двух недель (для этого нужна стартовая упаковка, содержащая препарат в дозе 1 x 200 мг для приема 1 раз/сутки!) снижает риск появления кожной сыпи. Для детей дозировка рассчитывается по массе тела.

**Побочные эффекты:** Гепатотоксичность (повышение уровня трансаминаз на 10-15 %) и лекарственная экзантема – особую осторожность следует соблюдать при одновременном возникновении этих побочных эффектов (см. ниже). В редких случаях наблюдаются такие симптомы, как лихорадка, тошнота, сонливость, головные и мышечные боли. Они могут возникать как в комбинации с проявлениями гепатотоксичности и/или экзантемой, так и без них. Характерно умеренное повышение уровня  $\gamma$ -ГТП.

Ввиду возможного развития проявлений **гепатотоксичности** (повышение уровня трансаминаз >3 раз) в течение первых 2 месяцев должен каждые 2 недели проводиться контроль печеночных проб. В последующем он должен проводиться ежемесячно. Это обусловлено тем фактом, что более половины эпизодов гепатотоксичности возникает по прошествии первых 3 месяцев. При наличии проявлений гепатотоксичности лечение следует прекратить до достижения исходных значений печеночных проб, после чего можно начать повторный прием препарата в дозе 1 x 200 мг. Повышение дозы до 2 x 200 мг возможно только по прошествии длительного периода наблюдения. При повторном повышении печеночных показателей требуется окончательная отмена препарата. Риск повышается у наивных пациентов с высоким уровнем CD4 (для женщин с уровнем CD4 > 250 клеток/мкл – в 12 раз, для мужчин с уровнем CD4 > 400 клеток/мкл – в 5 раз). У пациентов, ранее получавших лечение, риск не повышается.

**Экзантема**, часто сопровождающаяся зудом, возникает преимущественно в течение первых 6 недель. В большинстве случаев, при отсутствии поражения слизистых оболочек и нормальном уровне трансаминаз, она может купироваться приемом антигистаминных препаратов. При резко выраженной экзантеме невирапин следует отменить и назначить стероидные гормоны (к примеру, Декортин® в дозе 1 мг/кг в течение 3-5 дней). О необходимости отмены препарата также свидетельствуют дополнительные симптомы: лихорадка, конъюнктивит, боли в мышцах и суставах, недомогание. Если экзантема возникает в течение первых двух недель лечения, дозу не следует повышать до полного исчезновения симптомов. Профилактический прием стероидных или антигистаминных препаратов нецелесообразен.

**Примечания:** Следует соблюдать осторожность при нарушении функции печени (измерение плазменной концентрации препарата). По возможности избегать приема в комбинации с рифампицином, кетоконазолом, травой зверобоя и противозачаточными таблетками. Коррекция дозы требуется при комбинации с азолами (чаще всего с флуконазолом, обратить внимание на повышение плазменной концентрации NVP), метадоном (при наличии проявлений синдрома отмены возможно повышение дозы метадона), лопинавиром (возможно повышение дозы препарата Калетра® до 2 x 4), атазанавиром. Характеризуется благоприятным профилем долгосрочной безопасности. В частности, в большинстве случаев наблюдается благоприятное влияние на уровень липидов крови. При длительном приеме практически всегда повышается уровень  $\gamma$ -ГТП (значения до 150 МЕ/л могут считаться приемлемыми). Невирапин не должен применяться в рамках постэкспозиционной профилактики. Пациентам следует говорить о том, что матрица лекарственной формы XR не растворяется в ЖКТ и может быть видимой в кале, чтобы в дальнейшем это не стало причиной для беспокойства.

**Общая оценка:** Часто используемый ННИОТ, который также успешно применяется для профилактики передачи инфекции от матери к ребенку. Как и для всех ННИОТ, характерно быстрое развитие резистентности. Процесс титрования дозы на начальном этапе несколько затруднен ввиду риска аллергических реакций и проявлений гепатотоксичности, однако долгосрочная переносимость – отличная (благоприятный липидный профиль!). Возможен прием препарата 1р/сутки, однако до настоящего времени комбинированные препараты для данной схемы терапии, отсутствуют.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 91, 317

**Норвир®** - см. в разделе «Ритонавир»

**Олизио®** - см. в разделе «Симепревир»

**Пегасис®** - см. в разделе «Интерферон»

**ПегИнтрон®** - см. в разделе «Интерферон»

**Пентакаринат®** - см. в разделе «Пентамидин»

## **Пентамидин**

**Производитель:** Sanofi Aventis/GlaxoSmithKline.

**Регистрация и показания:** Лечение и вторичная профилактика ПЦП при наличии противопоказаний к приему ко-тримоксазола. Также применяется при висцеральном лейшманиозе.

• Пентакаринат®, флаконы по 300 мг (N1:5; N2:20).



**Дозировка:** Лечение: Пентакаринат® в дозе 200-300 мг/сутки в/в в течение 5 дней (4 мг/кг), затем – уменьшение дозы вдвое. В крайне легких случаях ежедневные ингаляции 300 мг порошка. В случае нарушения функции почек требуется коррекция дозы: при клиренсе креатинина 10-50 мл/мин – 4 мг/кг каждые 24-36 часов; при клиренсе креатинина ниже 10 мл/мин – 4 мг/кг каждые два дня.

Профилактика: ингаляции в дозе 300 мг 1-2 р/месяц.

**Побочные эффекты:** Часто возникают при внутривенном введении! Характерны тошнота, рвота, металлический привкус во рту, нефротоксичность (повышение уровня креатинина на 2 неделе лечения), вплоть до развития почечной недостаточности. Также наблюдаются такие проявления, как гипо- или гипергликемия (возможно через несколько месяцев после окончания лечения), снижение АД, нарушения сердечного ритма, панкреатит, лейкопения, тромбоцитопения. Во время ингаляций иногда возникает раздражающий кашель, в редких случаях – приступы астмы.

**Примечания:** *Ингаляция:* Применение пентамидина в форме аэрозоля противопоказано при бронхиальной астме и приеме бета-блокаторов. При различных заболеваниях легких ингаляции могут быть неэффективны. Необходимо предварительно сделать 2 вдоха аэрозоля, содержащего β-адреномиметик (к примеру, Беротек®).

*Инфузии:* Соблюдать осторожность при печеночной или почечной недостаточности, гипер- или гипотонии, гипергликемии, цитопении. Следует учитывать необходимость достаточного потребления жидкости и электролитов. Внимание: прием нефротоксичных медикаментов (аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет)! До, во время и после инфузии пентамидина пациент должен находиться в положении лежа (снижение АД!). Инфузии пентамидина выполняются медленно, в течение 2 часов! Необходим ежедневный контроль уровня мочевины, креатинина, ОАК, тощаковой гликемии, анализа мочи и сывороточного уровня электролитов. Ежедневно выполняется анализ на уровень билирубина, щелочной фосфатазы, трансаминаз.

## Пириметамин

**Производитель:** GlaxoSmithKline.

**Регистрация и показания:** Профилактика и лечения токсоплазмоза головного мозга. Профилактика пневмоцистной пневмонии.

• Дараприм®, таблетки по 25 мг (N2:30)

**Дозировка:** Лечение токсоплазмоза: Дараприм® 2 x 2 таб. по 25 мг (в течение 3 дней, затем дозу уменьшают вдвое) **плюс** Лейковорин® 3 x 1 таб. по 15 мг/нед. **плюс** сульфадiazин, клиндамицин **или** атовахон (терапия второго выбора).

Профилактика ПЦП проводится совместно с приемом дапсона: Дараприм® 1 x 2 таб. по 25 мг/нед. **плюс** Дапсон-Фатол® 1 x 1 таб. по 50 мг **плюс** Лейковорин® 1 x 2 таб. по 15 мг/нед.

**Побочные эффекты:** Тошнота, колики, рвота, диарея; также возможно развитие лейкопении, анемии или тромбоцитопении. В редких случаях: судорожные припадки, тремор или атаксия.

**Примечания, общая оценка:** Противопоказан при мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты. Следует соблюдать осторожность при судорожных припадках, почечной недостаточности, бронхиальной астме или дефиците Г-6-ФД. Чтобы снизить риск костномозговой супрессии, во всех случаях проводится заместительная терапия фолиевой кислотой. Фолиевая кислота в этом отношении неэффективна, поскольку она не может метаболизироваться в присутствии пириметамина. На начальных этапах требуется ежедневный контроль ОАК.

## Ралтегравир

**Производитель:** MSD.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция у наивных пациентов и пациентов, ранее получавших лечение. Также зарегистрирована лекарственная форма для применения у детей с 2-летнего возраста (с массой тела не менее 10 кг).

• Исентресс®, таблетки, покрытые оболочкой, по 400 мг (N1:60).

**Дозировка:** 2 x 1 таб. по 400 мг/сутки, независимо от приема пищи. У пациентов с нарушением функции почек или умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

**Побочные эффекты:** Ралтегравир характеризуется очень хорошей переносимостью. С частотой от 1 до 10 % регистрируются следующие побочные эффекты: головокружение, боли в животе, вздутие живота, запор, гипергидроз, артралгии, утомляемость, общая слабость (в клинических исследованиях частота их встречаемости не отличалась от наблюдаемой в группе плацебо). Вследствие головокружения может нарушаться способность управлять транспортным средством (на момент написания статьи автором случаев не зарегистрировано). Также характерна кожная сыпь (легкой степени, редко требует отмены препарата). Зарегистрированы случаи повышения уровня креатинкиназы, рабдомиолиза, гепатита, нарушений сна.

**Примечания:** Ралтегравир элиминируется из организма путем UGT1A1-опосредованной глюкуронизации, что делает маловероятным значимые взаимодействия с другими антиретровирусными препаратами. Осторожность следует соблюдать при одновременном применении мощных индукторов UGT1A1, к примеру, рифампицин снижает плазменную концентрацию ралтегравира; если применения данной комбинации избежать не удастся, возможно увеличение дозы ралтегравира в два раза. Омепразол и другие препараты, снижающие желудочную кислотность, повышают плазменную концентрацию ралтегравира. Их комбинируют между собой только в том случае, если этого не удастся избежать.

**Общая оценка:** Первый ингибитор интегразы, зарегистрированный в качестве препарата для лечения ВИЧ-инфекции; хорошо переносится, слабо вступает в лекарственные взаимодействия, высокоэффективен, в том числе при множественной резистентности. Одним из ограничений является необходимость приема 2 раза в сутки, в настоящее время разрабатывается новая лекарственная форма.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 112, 360

Ребетол® - см. в разделе «Рибавирин»

## Рибавирин

**Производитель:** Roche и Essex. В настоящее время существуют многочисленные генерические препараты!

**Регистрация и показания:** Хронический гепатит С, только в комбинации с интерфероном. Для применения у пациентов с ВИЧ/НСV-коинфекцией зарегистрирован только препарат Копегус®.

**Дозировка:** При массе тела <65 кг суточная доза составляет 800 мг, при массе тела от 65 до 85 кг – 1000 мг, при массе тела >85 кг – 1200 мг. Количество капсул делится на два приема, принимать препарат следует во время приема пищи. Продолжительность лечения зависит от вирусного генотипа и успешности лечения.

Копегус®, таблетки, покрытые оболочкой, по 200 мг (N1:28/42, N2:112/168) и 400 мг (N1:14/56).

Ребетол®, капсулы в твердой оболочке, по 200 мг (N1:84; N2:168).

Ребетол®, раствор с концентрацией 40 мг/мл (N1:100 мл).

**Побочные эффекты:** Наиболее часто встречается гемолитическая анемия (обязательно снижение уровня Hb как минимум на 2 г/дл), также характерны жалобы со стороны ЖКТ, головные боли, утомляемость. При приеме в комбинации с НИОТ регистрируются редкие случаи лактацидоза и панкреатита.

**Примечания, общая оценка:** Рибавирин противопоказан при тяжелых заболеваниях сердца, почечной недостаточности, декомпенсированном циррозе печени, гемоглобинопатиях. Обладает потенциально тератогенным эффектом, не применяется во время беременности.

При уровне гемоглобина < 10 г/дл или его значительном снижении (более чем на 2 г/дл): дозу снижают до 600-800 мг/сутки. При уровне гемоглобина < 8,5 г/дл: препарат следует отменить. До снижения дозы/отмены препарата всегда следует рассмотреть возможность применения эритропозтина и выполнения гемотрансфузий, поскольку снижение дозы рибавирина может угрожать неудачей в лечении.

Следует избегать одновременного применения других миелосупрессивных медикаментов (AZT!). При приеме рибавирина в комбинации с другими НИОТ повышается риск лактацидоза. Прием в комбинации с DDI противопоказан, при приеме в комбинации с D4T и другими НИОТ следует соблюдать осторожность! Потенциально вступает в антагонистическое взаимодействие с абакавиром (спорный вопрос).

Рибавирин может усиливать выраженность депрессии, возникающей на фоне приема эфавиренза. На начальных этапах лечения анализ крови (ОАК, АлАТ, АсАТ, амилаза, липаза) должен выполняться каждые две недели, в последующем – ежемесячно. При наличии неспецифической симптоматики обязательно выполнение анализа на содержание лактата в крови!

**Рескриптор®** - см. в разделе «Делавирдин»

**Ретровир®** - см. в разделе «AZT»

**Реатаз®** - см. в разделе «Атазанавир»

## Рифабутин

**Производитель:** Pharmacia.

**Регистрация и показания:** Инфекции, вызванные комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), комбинированная терапия с включением других лекарственных средств (чаще всего этамбутол и азитромицин). Возможно также применение при туберкулезе.

• Микобутин®, ранее выпускался под названием Альфацид® (с 2007 года отозван с рынка), капсулы по 150 мг (N2:30; N3:90).

**Дозировка:** 300 мг рифабутина/сутки (+ азитромицин + этамбутол). Нарушение функции почек: снижение дозы на 50 % при снижении клиренса креатинина <30 мл/мин. Коррекция дозы при одновременном приеме антиретровирусных препаратов:

Препарат	Рекомендации
Атазанавир/г*, дарунавир/г, фосампренавир/г, индинавир/г, лопинавир/г, саквинавир/г, типранавир/г	Рифабутин: 150 мг каждые два дня или 3 раза в неделю (см. инструкцию к препарату)
Нелфинавир	Нелфинавир 2 x 1250 мг + рифабутин 150 мг/сутки
Эфавиренз	Рифабутин: 450 мг/сутки или 2-3 x 600 мг/нед.
Невирапин	Стандартная дозировка

\* /г = усиление ритонавиром

**Побочные эффекты:** Тошнота, рвота, повышение уровня печеночных ферментов, желтуха. Увеит чаще всего развивается при применении суточных доз > 300 мг, особенно в комбинации с кларитромицином или флуконазолом. Красное окрашивание мочи, кожи и биологических жидкостей (пациента следует предупредить об этом!).

**Примечания:** Противопоказан при гиперчувствительности к рифабутину и рифампицину; а также при тромбоцитопении и тяжелом нарушении функции печени. На начальных этапах контроль ОАК и печеночных ферментов проводится каждые две недели, в последующем – ежемесячно. Кроме того, рифабутин может уменьшать активность следующих препаратов: анальгетики, антикоагулянты, кортикостероиды, циклоспорин, сердечные гликозиды (за исключением дигоксина), дапсон, пероральные сахароснижающие препараты, оральные контрацептивы, наркотические анальгетики, фенитоин и хинидин. Эритромицин, кетоконазол, итраконазол, флуконазол и кларитромицин могут повышать плазменную концентрацию рифабутина. Антациды должны приниматься не ранее 3 часов после приема рифабутина.

**Общая оценка:** Проблемный препарат, характеризующийся многочисленными лекарственными взаимодействиями, который должен назначаться только опытным врачом.

## Рифампицин

**Производитель:** производится различными компаниями, в связи с чем выпускается под большим количеством торговых названий, в том числе в составе комбинированных препаратов (см. ниже).

**Регистрация и показания:** Туберкулез. Только в составе комбинированной терапии!

- Рифа®, таблетки, содержащие 150, 300, 450 или 600 мг рифампицина (N2:50; N3:100).
- Эрэмфат®, сироп, содержащий 20 мг рифампицина в 1 мл (N1:60 мл).
- Эрэмфат®, флаконы для инъекций по 300 мг и 600 мг (N1:1).
- Рифинаг® или Тебезиум дуо®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг рифампицина и 150 мг изониазида (N2:50, N3:100).
- Рифатер® или Тебезиум трио®, драже или таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 120 мг рифампицина, 50 мг изониазида, 300 мг пиразинамида (N2:50, N3:100).

**Дозировка:** 600 мг/сутки (при массе тела >50 кг) или 450 мг (при массе тела < 50 кг). Оптимально принимать утром, натощак!

**Побочные эффекты:** Токсический гепатит (до 20 % случаев), холестаза. Красное окрашивание мочи и других биологических жидкостей (пациента следует предупредить об этом!). Может также наблюдаться перманентное красное окрашивание мягких контактных линз. Часто регистрируются аллергические реакции, характерны жалобы со стороны ЖКТ, такие как тошнота, рвота, диарея.

**Примечания:** Следует соблюдать осторожность при хронических заболеваниях печени. Рифампицин необходимо отменить при уровне АлАТ > 100 МЕ/л или гипербилирубинемии (после нормализации показателей возможно повторное начало терапии с постепенным

повышением дозы), при тяжелой и затяжной диарее (внимание: псевдомембранозный колит!).

Следует по возможности не комбинировать с ННИОТ или ИП. Рифампицин усиливает метаболизм многих лекарственных средств, снижая их активность. Это касается атовахона, маркумара, барбитурата, бензодиазепаина, бета-блокаторов, кларитромицина, контрацептивов, стероидов, пероральных сахароснижающих препаратов, циклоспорина, дапсона, сердечных гликозидов, доксицилина, эритромицина, галоперидола, кетоконазола, метадона, фенитоина, теофиллина, триметоприма, верапамила. Прием в комбинации с кетоконазолом или вориконазолом противопоказан.

При одновременном пероральном приеме рифампицина снижается биодоступность антацидов, опиатов и антихолинергических препаратов. Чтобы избежать подобных взаимодействий, рифампицин необходимо принимать за несколько часов до приема этих препаратов.

Не применяется во время беременности. Контроль ОАК и печеночных проб должен проводиться каждые две недели.

**Общая оценка:** См. в разделе «Рифабутин». Не допускается прием в комбинации с ИП и ННИОТ.

## Рилпивирин

**Производитель:** Janssen-Cilag.

**Регистрация и показания:** В настоящее время применяется для лечения наивных ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем вирусной нагрузки менее 100000 копий/мл. С конца 2013 года также зарегистрирован в качестве препарата для лечения пациентов, ранее получавших АРТ и имеющих подавление репликации вируса без развития резистентности.

- Эдурант®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 25 мг рилпивирина (N2:30).
- Эвиплера®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 200 мг FTC + 300 мг TDF + 25 мг рилпивирина (N2:30).

**Дозировка:** 1 x 1 таб./сутки, не разжевывая, обязательно во время приема пищи.

**Побочные эффекты:** Возникают редко, чаще всего наблюдается кожная сыпь (в большинстве случаев носит легкий характер, менее выражена, чем при приеме эфавиренза!), иногда – тошнота. Общая переносимость выше, чем у эфавиренза (меньше побочных эффектов со стороны ЦНС, благоприятный липидный профиль). Также могут наблюдаться нарушения со стороны ЦНС, депрессии. Иногда повышается уровень билирубина. При приеме высоких доз наблюдается удлинение интервала QT, однако при приеме препарата в зарегистрированной дозе это не характерно.

**Примечания:** Не комбинировать с рифабутином, рифампицином, различными антиконвульсантами (в том числе карбамазепином), ИПП, травой зверобоя (снижение плазменной концентрации рилпивирин). Приемы рилпивирин и H2-блокаторов должны быть разделены 12-часовым интервалом. Антациды должны приниматься как минимум за 2 часа до приема рилпивирин или через 4 часа после него. Метаболизируется в печени, поэтому при тяжелых нарушениях функции печени следует соблюдать осторожность. Опыт применения у пациентов, ранее получавших АРТ, ограничен, в настоящее время не зарегистрирован в качестве препарата для лечения данной категории пациентов. Характерна частичная (но не полная) перекрестная резистентность по отношению к другим ННИОТ. Интервал между приемом рилпивирин и DDI должен составлять не менее 2 часов.

**Общая оценка:** Стал 5-ым препаратом класса ННИОТ, зарегистрированным в ноябре 2011 года. При высокой вирусной нагрузке повышается частота развития резистентности.

Препарат Эвиплера® применяется, в основном, в рамках режима STR (single tablet regimen, режим приема одной таблетки 1 раз в сутки), в том числе, у пациентов, ранее получавших АРТ. Хорошо переносится. Ввиду приема в низкой дозе, следует обратить внимание на необходимость достаточной степени резорбции (прием во время еды, отказ от ИПП).

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 95, 357

## Ритонавир

**Производитель:** AbbVie.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция. Является компонентом препарата Калетра® (см. соответствующий раздел).

- Норвир®, таблетки по 100 мг (N1:30).
- Норвир®, сироп с концентрацией 80 мг/мл (7,5 мл = 600 мг, N2:450 мл).

**Дозировка:** В рамках монотерапии ИП применяется только в исключительных случаях в дозе 2 x 600 мг (методика повышения дозы: 1-2 день – 2 x 300 мг, 3-5 день – 2 x 400 мг; 6-13 день – 2 x 500 мг). По возможности применяется только с целью усиления других ИП. Суточные дозировки:

- Атазанавир (Реатаз®, 1 x 300 мг): 1 x 100 мг ритонавира
- Дарунавир (Презиста®, 2 x 600 мг): 2 x 100 мг ритонавира
- Дарунавир (Презиста®, 1 x 800 мг): 1 x 100 мг ритонавира
- Фосампренавир (Телзир®, 2 x 700 мг): 2 x 100 мг ритонавира. Возможно также применение по схеме: 1 x 200 мг ритонавира + 1 x 1400 мг фосампренавира (только при отсутствии АРТ в анамнезе, только в США)
- Индинавир (Криксиван®, 2 x 800 мг): 2 x 100 мг ритонавира. Возможно также применение по схеме: 2 x 400 мг ритонавира + 2 x 400 мг индинавира.
- Лопинавир (Калетра®): применяется в рамках фиксированной комбинации, см. в разделе «Лопинавир».
- Саквинавир (Инвираз®, 2 x 1000 мг): 2 мг ритонавира
- Типранавир (Аптивус®): 2 x 200 мг ритонавира

**Побочные эффекты:** Часто возникают такие дозозависимые побочные эффекты, как тошнота, рвота, диарея, периоральные парестезии («покалывание»), ощущение «электрических разрядов» в области верхних и нижних конечностей. Также характерно повышение уровня трансаминаз/γ-ГТП, развитие дислипидемии, липодистрофии, в редких случаях – сахарного диабета.

**Примечания:** Будучи фармакоэнхансером, вступает в многочисленные лекарственные взаимодействия, даже при приеме в низких дозах! Противопоказан одновременный прием рифампицина, амиодарона, астемизола, бепридила, терфенадина, флекаинида, цизаприда, триазолама, эрготамина, симвастатина, ловастатина, хинидина, травы зверобоя. Также следует избегать приема силденафила. Следует соблюдать осторожность (по возможности измерение плазменной концентрации) при приеме следующих препаратов: метадон, иммуносупрессанты (циклоспорин, такролимус), макролиды (эритромицин, кларитромицин), стероиды, антагонисты кальция, трициклические и другие антидепрессанты, нейролептики (галоперидол, рисперидон), противогрибковые средства (кето/итраконазол), карбамазепин, толбутамид, рифабутин, теofilлин, маркумар.

**Общая оценка:** Один из первых ИП. Его приема в терапевтических дозах следует избегать ввиду выраженных побочных эффектов со стороны ЖКТ. В низких дозах, напротив, он широко применяется в качестве «усиления» практически всех остальных ИП, при этом его переносимость улучшается. Вступает в многочисленные лекарственные взаимодействия. В последнее время конкурирует с кобицистатом.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 100

## Саквинавир

**Производитель:** Hoffmann-La Roche.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

- Инвираза 500®, таблетки, покрытые оболочкой: 500 мг саквинавира (N1:120).

**Дозировка:** Стандартом является комбинация с ритонавиром: 2 x 1000 мг саквинавира + 2 x 100 мг ритонавира.

**Побочные эффекты:** Преимущественно со стороны ЖКТ, в остальном хорошо переносится. Редко наблюдается подъем уровня трансаминаз и  $\gamma$ -ГТП, головные боли. При длительном приеме характерно, как и для всех остальных ИП, развитие липодистрофии, дислипидемии, а также снижение толерантности к глюкозе.

**Примечания:** Противопоказан одновременный прием рифампицина, астемизола, терфенадина, цизаприда, триазолама, эрготамина, симвастатина, ловастатина, травы зверобоя. Если саквинавир не комбинируется с другими ИП, он должен приниматься во время приема пищи. Внимание: удлинение интервала QT (в связи с этим компания-производитель направила письмо-предупреждение, в котором рекомендует титрование дозы препарата под контролем ЭКГ-картины).

**Общая оценка:** В 1995 году стал первым ИП, который появился на рынке. Характеризуется хорошей переносимостью, за исключением проблем со стороны ЖКТ. Сегодня практически не применяется ввиду необходимости приема большого количества таблеток.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 106

Семпера® - см. в разделе «Итраконазол»

## Симепревир

**Производитель:** Janssen-Cilag.

**Регистрация и показания:** Применяется в качестве компонента комбинированной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, преимущественно 1 и 4 генотипа

- Олизио®, капсулы в твердой оболочке по 150 мг (N2: 28 капсул).

**Дозировка:** в течение 12 недель по 150 мг 1р/сутки (= 1 x 1 таб.) во время приема пищи.

**Побочные эффекты:** Достаточно хорошо переносится. Наблюдаются головные боли, тошнота, однако случаев появления кожной сыпи меньше, чем при приеме ВОС/ТЕЛ. Потенциально типичными реакциями являются одышка, фотосенсибилизация (чаще всего легкой степени), гипербилирубинемия.

**Примечания:** крайне дорогой препарат (стоимость суточной терапии 580 евро), должен назначаться только опытным врачом. Возможно применение в комбинации с PEG-IFN+RBV или софосбувиром  $\pm$  RBV. Продолжительность терапии (12-48 недель) и частота ответа на нее зависят от вирусного генотипа, степени выраженности фиброза печени, предшествующего лечения. При уровне РНК HCV > 25 копий/мл на 4 неделе терапии следует прекратить ввиду отсутствия шансов на успех (стоп-правило). При наличии генотипа 1a (и только тогда!) обязательно выполнение анализа на Q80K-полиморфизм (естественная резистентность). Данные по применению препарата при вирусном генотипе 2, 5, 6 практически отсутствуют, в отношении генотипа 3 симепревир не активен.

**Взаимодействие с антиретровирусными препаратами:** Не комбинировать с эфавирензом, этравирином, невирапином, усиленными ИП и элвитегравиром/с! При одновременном

приеме маравирока, ралтегавира, рилпивирина, НИОТ коррекция дозы не требуется. Является ингибитором СУР3А в кишечнике, в связи с чем при комбинации с субстратами для СУР3А может повышаться плазменная концентрация данных медикаментов.

**Общая оценка:** Новый ингибитор протеазы HCV, который был зарегистрирован в мае 2014 года, обеспечил значительное повышение частоты излечения HCV-инфекции генотипа 1+4 в комбинации со стандартной терапией PEG/R. Опыт применения при ВИЧ/HCV-коинфекции в настоящее время ограничен (внимание: лекарственные взаимодействия!), однако уже получены многообещающие данные.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 618

Собелин® - см. в разделе «Клиндамицин»

## Софосбувир

**Производитель:** Gilead Sciences.

**Регистрация и показания:** Применяется в качестве компонента комбинированной терапии хронического гепатита С как у наивных пациентов, так и у ранее получавших лечение.

• Совалди®, таблетки, покрытые оболочкой, по 400 мг (1 флакон содержит 28 штук).

**Дозировка:** 400 мг 1р/сутки, принимается во время приема пищи. Снижение дозы не рекомендуется. Вопрос о коррекции дозы при тяжелой почечной недостаточности остается малоизученным, при нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

**Побочные эффекты:** Препарат хорошо переносится, чаще всего возникающие побочные эффекты следует приписывать другим препаратам, принимаемым в рамках комбинированной терапии. К настоящему моменту специфических побочных эффектов выявлено не было. Наиболее часто регистрируются такие явления, как астенизация, головные боли, тошнота, бессонница.

**Примечания:** Крайне дорогой препарат (стоимость суточной терапии 660 евро), который должен назначаться только опытным врачом, практикующим лечение HCV-инфекции. Возможна комбинация с PEG-IFN+RBV, только с RBV (только для генотипов 2/3) и другими ПППД, такими как даклатавир, ледипасвир или симепревир. Продолжительность лечения (12-24 недели) и частота ответа на него варьируют, в зависимости от вирусного генотипа, степени выраженности фиброза, предшествующего лечения.

**Взаимодействие с антиретровирусными препаратами:** При одновременном приеме НИОТ, рилпивирина, эфавиренза, дарунавир/г, ралтегавира коррекция дозы не требуется. Тем не менее, софосбувир является субстратом Р-gp, в связи с чем не должен применяться в комбинации с индукторами Р-gp, такими как карбамазепин, рифампицин, трава зверобоя. Допустима комбинация с боцепревиrom, телапревиром.

**Общая оценка:** Новый, перспективный ингибитор HCV-полимеразы, характеризующийся хорошей переносимостью, который был зарегистрирован в январе 2014 года и уже оказал значительное влияние на лечение HCV-инфекции. В комбинации со стандартной терапией PEG/рибавирином он обеспечил пангенотипическое повышение частоты излечения заболевания. Также является компонентом терапии, не содержащей IFN. Ввиду своей высокой стоимости должен назначаться только опытным врачом, практикующим лечение HCV-инфекции.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 617

Совалди® - см. в разделе «Софосбувир»

Ставудин® - см. в разделе «D4T»



**Стокрин®** - см. в разделе «Эфавиренз»

## **Стрибилд®**

**Производитель:** Gilead Sciences.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция у взрослых пациентов, как наивных, так и ранее получавших лечение (в последнем случае – только при отсутствии мутаций резистентности).

- Стрибилд®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 150 мг элвитегравира, 150 мг кобицистата, 200 мг FTC, 300 мг тенофовира ДФ (N1:30, также существуют картонные упаковки по 90 таблеток, покрытых оболочкой)

**Дозировка:** по 1 таб./сутки, во время приема пищи, не разжевывая.

**Побочные эффекты:** Общая переносимость хорошая. Следует обратить внимание, прежде всего, на нефротоксичность, что требует соблюдения определенных особенностей лечения: до начала лечения проводится оценка клиренса креатинина, при СКФ < 90 мл/мин следует взвесить пользу и риск назначения препарата, при СКФ < 70 мл/мин назначения препарата Стрибилд® следует избегать. В течение первого года лечения контроль почечных проб должен проводиться ежемесячно. Кобицистат ингибирует канальцевую секрецию креатинина и может имитировать легкое нарушение функции почек. При СКФ < 50 мл/мин препарат следует отменить. Также возникают такие побочные эффекты, как тошнота (несколько чаще, чем при приеме других комбинаций), диарея, головные боли, в отдельных случаях возможна депрессия. Дополнительную информацию см. в разделе «Тенофовир».

**Лекарственные взаимодействия:** Кобицистат является мощным ингибитором СУРЗА. Следует избегать его применения в комбинации с такими лекарственными средствами, как боцепревир, телапревир, аторвастатин, ловастатин, симвастатин, мидазолам, карбамазепин, рифампицин, трава зверобоя. Не применяется в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Интервал между приемом препарата Стрибилд® и приемом антацидных или мультивитаминных препаратов должен составлять не менее 4 часов. Такие препараты, как азолы, рифабутин, антагонисты кальция, ингибиторы ФДЭ-5 следует назначать в более низких дозах.

**Примечания:** Прием препарата Стрибилд® соответствует полной схеме АРТ, согласно инструкции, одновременное применение других антиретровирусных препаратов не допускается.

**Общая оценка:** В мае 2013 года стал первым препаратом для полной схемы АРТ типа STR, содержащей ингибитор интегразы. Следует обратить внимание на состояние почек пациента. В настоящее время отдельные компоненты препарата представлены в виде монопрепаратов (см. соответствующие разделы).

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 114, 225

## **Сульфадiazин**

**Производитель:** Neul.

**Регистрация и показания:** Лечение и профилактика токсоплазмоза головного мозга, только в комбинации с пириметамином.

- Сульфадiazин-Хейл®, таблетки по 500 мг (N2:30; N3:100).

**Дозировка:** Лечение: 4 x 2-3 таб./сутки по 500 мг (суточная доза составляет 4-6 г). Профилактика: прием в половинной дозе (4 x 1 таб. по 500 мг)! При нарушении функции почек: клиренс креатинина от 10 до 50 мл/мин – прием в половинной дозе, менее 10 мл/мин – прием одной трети от исходной дозы.

**Побочные эффекты:** Крайне часто наблюдаются аллергические реакции, сопровождающиеся зудом, лихорадкой и крапивницей, которые часто характеризуются неполным разрешением на фоне лечения. В редких случаях развивается синдром Стивенса-Джонсона. Характерны жалобы со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея. Также наблюдаются нарушения функции почек, вплоть до почечной недостаточности, кристаллурия и нефролитиаз (частота достигает 7 %). Могут наблюдаться такие проявления, как анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных проб.

**Примечания, общая оценка:** Сульфадиазин противопоказан при гиперчувствительности к сульфаниламидам и аллергии на сахароснижающие препараты, являющиеся производными сульфонилмочевины, ацетазоламид или тиазидные диуретики. Также являются противопоказаниями такие состояния, как дефицит Г-6-ФД, почечная недостаточность и тяжелое поражение/нарушение функции печени (к примеру, острый гепатит), период беременности и лактации.

Сульфадиазин может усиливать действие производных сульфонилмочевины (пероральные сахароснижающие препараты), антикоагулянтов, дифенилгидантисона.

При одновременном приеме антацидов степень резорбции сульфадиазина снижается (их необходимо принимать отдельно, с интервалом 1-2 часа).

Следует обратить внимание на необходимость употребления достаточного количества жидкости (не менее 2 литров в сутки).

На начальных этапах требуется как минимум еженедельный контроль ОАК, уровня АлАТ, креатинина, мочевины. Также требуется контроль анализа мочи! При кристаллурии происходит изменение реакции мочи на щелочную.

Сустива® - см. в разделе «Эфавиренз»

## Т-20 (энфувиртид)

**Производитель:** Hoffmann-La Roche.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция у пациентов, ранее получавших лечение и имеющих в анамнезе неудачу в лечении или непереносимость схемы АРТ, содержащей как минимум по одному ИП, НИОТ или ННИОТ.

- Фузеон®, порошок и растворитель для приготовления раствора с концентрацией 90 мг/мл (N2:60).

**Дозировка:** 2 x 90 мг/сутки подкожно.

**Побочные эффекты:** Общая переносимость хорошая. Практически у всех пациентов периодически возникают болезненные кожные реакции в местах выполнения инъекций: гиперемия кожи, воспаление, уплотнение, сыпь. В регистрационных исследованиях около 10 % пациентов нуждались во временном введении анальгетиков или краткосрочном ограничении нормальной повседневной деятельности. На фоне терапии препаратом Т-20 потенциально возможно повышение риска бактериальной пневмонии. В связи с этим у пациентов, имеющих факторы риска (низкий уровень CD4, высокая вирусная нагрузка, наркозависимость, курение, заболевания легких в анамнезе), следует соблюдать повышенную осторожность.

Реакции гиперчувствительности, сопровождающиеся кожной сыпью, лихорадкой, тошнотой, ознобом, гипотензией или повышением уровня трансаминаз, встречаются редко (с частотой менее 1 %).

**Примечания:** Лекарственные взаимодействия не изучены. Инъекции выполняются в плечо, бедро, живот. Места инъекций следует чередовать! Кожа спины потенциально менее склонна

к раздражению. Инъекции не следует выполнять в участки кожи, имеющие воспалительные изменения после предыдущих инъекций, в невусы, зоны рубцов и ссадин.

T-20 – крайне дорогой препарат. Согласно красному списку, стоимость 60 флаконов (порошок + растворитель) составляет более 2000 евро.

**Общая оценка:** Ингибитор проникновения, который лишь в отдельных случаях может применяться у пациентов, ранее получавших интенсивное лечение. T-20 должен вводиться в виде подкожных инъекций 2 раза в сутки. Хорошо переносится, за исключением местного раздражения кожи. Основные ограничения связаны с методом введения и местными побочными эффектами со стороны кожи.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 128

## Телапревир

**Производитель:** Janssen-Cilag.

**Регистрация и показания:** Применяется в рамках комбинированной терапии хронического гепатита С (1 генотип), содержащей пегилированный интерферон-альфа и рибавирин (PEG+R), как у наивных пациентов, так и у ранее получавших лечение.

- Инциво®, таблетки, покрытые оболочкой, по 375 мг (N2:168 штук).

**Дозировка:** максимальная продолжительность лечения – 12 недель, доза составляет 750 мг каждые 8 часов (= 3 x 2 таб.) или 1125 мг каждые 12 часов (= 2 x 3 таб.), принимается одновременно с приемом пищи.

**Побочные эффекты:** Кожная сыпь, вызывающая отмену препарата в 5-7 % случаев. Часто беспокоит мучительный анальный зуд. Частота тяжелых кожных реакций (DRESS, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) составляет менее 1 %. Также часто регистрируются тошнота и рвота. Наблюдаются повышенная утомляемость, диарея, анемия. При анемии доза теллапревира не должна быть снижена, в отличие от дозы рибавирина (это мало влияет на успех лечения).

**Примечания:** Только при 1-ом генотипе HCV! Продолжительность терапии теллапревиром всегда составляет только 12 недель, а терапия PEG+R должна проводиться дополнительно в течение 12 или 36 недель (в зависимости от ответа на лечение и функции печени). При уровне РНК HCV > 1000 копий/мл на 4 неделе терапию следует прекратить, поскольку вероятность достижения СВО практически отсутствует (стоп-правило). Подробное описание рекомендаций по лечению кожных реакций (крем на жировой основе в качестве профилактики, местное применение стероидов, системная стероидная терапия) в книге не представлено. При тошноте возможно применение галоперидола. При анальном зуде возможно применение 2%-ного геля ксилокаина (не покрывается медицинской страховкой) или топических стероидов.

**Взаимодействие с антиретровирусными препаратами:** В минимальной степени взаимодействуют с атазанавиром/г и ралтегравиром. Не применяется в комбинации с лопинавиром/г, дарунавиром/г, фосампренавиром/г. При одновременном применении эфавиренза доза должна быть увеличена до 3 x 1,125 мг. Не применяется в комбинации с мощными ингибиторами фермента СУР3А или его субстратами.

**Общая оценка:** ингибитор протеазы HCV, зарегистрированный осенью 2011 года в качестве препарата для лечения HCV-инфекции 1 генотипа. Применяется только в рамках IFN-содержащей терапии. В будущем, после внедрения в практику новых ПППД и схем терапии, не содержащих IFN, практически не будет играть роли.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 616

## Тенофовир

**Производитель:** Gilead Sciences.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция. Хронический гепатит В.

- Виреад®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг тенофовира дизопроксилфумарата = TDF (N2:30, N3:3x30)
- Трувада®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг TDF + 200 мг FTC (N2:30, N3:3x30)
- Атрипла®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг TDF + 200 мг FTC + 600 мг эфавиренза (N2:30).
- Эвиплера®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг TDF + 200 мг FTC + 25 мг рилпивирин (N2:30).
- Стрибилд®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг TDF + 200 мг FTC + 150 мг элвитегравира + 150 мг кобицистата (N1:30, также картонные упаковки по 90 таблеток, покрытых оболочкой)

**Дозировка:** Суточная доза составляет 1 x 300 мг TDF (тенофовира дизопроксил фумарат, что соответствует 245 мг тенофовира), принимается во время приема пищи. Следует соблюдать осторожность в отношении состояния почек: при умеренном нарушении функции почек (СКФ 30-49 мл/мин) необходимо вдвое увеличить интервал между приемами (каждые 48 часов). При тяжелом нарушении функции почек (< 30 мл/мин) назначения тенофовира следует избегать (только в исключительных случаях, при отсутствии других альтернатив, при этом препарат следует принимать с интервалом 72-96 часов, а пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны принимать препарат каждые 7 дней, сразу же после окончания диализа).

**Побочные эффекты:** Чаще всего характеризуется крайне хорошей переносимостью. Побочные эффекты со стороны почек встречаются относительно редко (почечная недостаточность, тубулопатии, включая синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет). Потенциально возможны изменения со стороны костной ткани (наблюдались в опытах на животных), продолжает увеличиваться количество зарегистрированных случаев остеомалации. Повышение уровня печеночных ферментов наблюдается редко. Типичным является повышение уровня креатинкиназы (до 48 % случаев) (речь идет о макрокреатинкиназе, патологические значения данного показателя не установлены).

**Примечания:** Пациенты с поражением почек в типичных случаях не должны принимать тенофовир. Прием препарата в сниженной дозе допускается только при отсутствии других альтернатив. Контроль клиренса креатинина и сывороточного уровня фосфата должен выполняться до начала лечения, затем (в течение первого года) – каждые 4 недели, в последующем – каждые 3 месяца.

При сывороточной концентрации фосфата < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренсе креатинина < 50 мл/мин требуется контроль функции почек в течение одной недели. Одновременно с этим должен проводиться контроль уровня глюкозы и калия в крови, а также уровня глюкозы в моче. При снижении клиренса креатинина < 50 мл/мин или сывороточной концентрации фосфата < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л) возможно прекращение лечения.

Клиренс креатинина (в мл/мин) рассчитывается следующим образом:

Женщины:  $(1,04 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{кг}) / \text{креатинин (мкмоль/л)}$

Мужчины:  $(1,23 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{кг}) / \text{креатинин (мкмоль/л)}$

Одновременное применение с медикаментами, которые также выделяются из организма путем активной канальцевой секреции, может привести к повышению сывороточной

концентрации обоих препаратов. Это касается таких лекарственных средств, как цидофовир, ацикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир.

Комбинации с DDI в типичных случаях следует избегать (при одновременном приеме Стах и AUC DDI повышаются на 28 % и 44 % соответственно). В том случае, если комбинации препаратов избежать не удастся, доза DDI должна быть снижена до 250 мг, а интервал между приемом тенофовира и DDI должен составлять не менее 2 часов. Атазанавир и лопинавир повышают плазменную концентрацию тенофовира. Тенофовир снижает плазменную концентрацию атазанавира (во всех случаях он должен быть усилен ритонавиром в дозе 100 мг).

**Общая оценка:** Тенофовир ДФ – это принимаемый внутрь препарат, являющийся пролекарством для тенофовира, ациклического нуклеотидного аналога. В целом хорошо переносится, в настоящее время является одним из наиболее часто применяемых препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. Следует обратить внимание на наличие потенциальной нефротоксичности и определенных лекарственных взаимодействий. Высокоэффективен против вируса гепатита В, с 2008 года зарегистрирован как препарат для лечения гепатита В.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 81, 320, 651

## Типранавир

**Производитель:** Boehringer-Ingelheim.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция у взрослых пациентов, которые ранее получали различные схемы АРТ или имеют резистентность к нескольким ИП.

- Аптивус®, капсулы в мягкой оболочке, по 250 мг (N1:120).
- Аптивус®, раствор с концентрацией 100 мг/мл (N1:95 мл).

**Дозировка:** 2 x 500 мг типранавира + 2 x 200 мг ритонавира, принимается во время приема пищи.

**Побочные эффекты:** Преимущественно со стороны ЖКТ: диарея, тошнота. Повышение уровня трансаминаз наблюдается как минимум у 6 % пациентов, в редких случаях развивается клинический гепатит, вплоть до печеночной недостаточности. Дислипидемия наблюдается чаще, чем при приеме других ИП (20 %). В редких случаях возникает кожная сыпь (уртикарная или макуло-папулезная). Получены отдельные сообщения о внутричерепных кровоизлияниях у пациентов группы риска (этиология остается неясной).

**Примечания:** Типранавир метаболизируется при участии фермента CYP3A, что должно обуславливать большое количество лекарственных взаимодействий. Типранавир в значительной мере снижает сывороточные концентрации других ИП (не комбинировать между собой!). Флуконазол и кларитромицин повышают сывороточную концентрацию типранавира (ТЛМ!), в то время как антациды снижают ее на 30 %, что требует временного изменения дозировки. Типранавир/г повышает сывороточную концентрацию аторвастатина в 8-10 раз (должны применяться другие статины, такие как правастатин или флувастатин). Снижение дозы как минимум на 75 % также требуется для рифабутина: 150 мг каждые два дня или три раза в неделю. Типранавир снижает плазменную концентрацию абакавира и AZT на 40 и 35 % соответственно (клиническое значение не изучено). Одновременный прием DDI допускается только в случае соблюдения 2-часового интервала между приемами препаратов. Многочисленные противопоказания включают в себя прием таких препаратов, как рифампицин, амиодарон, флекаинид, терфенадин, эрготамин, цизаприд и т. д. Кроме того, типранавир противопоказан при циррозе печени. Осторожность следует соблюдать при гепатите В/С. Необходим регулярный контроль уровня трансаминаз (на начальных этапах ежемесячно!) и липидемии.

**Общая оценка:** Резервный препарат, действующий на вирусные штаммы с определенным профилем резистентности, характеризуется умеренной гепатотоксичностью и требует усиления ритонавиром в повышенной дозе. Следует обращать внимание на многочисленные лекарственные взаимодействия. Применяется редко.

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 107, 359

**Тивикей®** - см. в разделе «Долутегравир»

**Триумек®** - см. в разделе «Долутегравир»

## **Тризивир®**

**Производитель:** ViiV Healthcare (ранее GlaxoSmithKline).

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

- Тризивир®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 150 мг ЗТС + 300 мг AZT + 300 мг абакавира (N3: 60).

**Дозировка:** 2 x 1 таб./сутки. При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) вместо препарата Тризивир® должны применяться монопрепараты, чтобы иметь возможность коррекции дозы ЗТС и AZT.

**Побочные эффекты:** Преимущественно со стороны ЖКТ, см. информацию об отдельных лекарственных средствах. Следует отметить, что они обладают потенциально суммирующимся эффектом в отношении митохондриальной токсичности.

**Примечания, общая оценка:** Следует обратить внимание на реакции гиперчувствительности (см. в разделе «Абакавир», данные об отдельных лекарственных средствах). Тризивир® не так эффективен, как «дивергентные» комбинации. Другие недостатки: митохондриальная токсичность, РГЧ к абакавиру, невозможность приема 1р/сутки. В связи с этим сегодня Тризивир® является препаратом для исключительных случаев, таких как наличие проблем комплаентности или одновременный прием препаратов, характеризующихся потенциальными лекарственными взаимодействиями (туберкулопатиками).

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 230

## **Трувада®**

**Производитель:** Gilead Sciences.

**Регистрация и показания:** ВИЧ-инфекция.

- Трувада®, таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 300 мг тенофовира ДФ + 200 мг FTC (N2:30, N3:3x30).

**Дозировка:** 1x1 таб./сутки

При нарушении функции почек следует соблюдать осторожность, данное состояние является общим противопоказанием к назначению препарата Трувада®. Если применение альтернативных препаратов невозможно, то при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин доза должна быть снижена до 1 таб. каждые два дня, при еще более низких значениях клиренса креатинина принимать препарат Трувада® не следует.

**Побочные эффекты:** Мониторинг почечных проб, см. в разделе «Тенофовир».

**Примечания:** См. в разделе «Тенофовир». У коинфицированных пациентов с хроническим гепатитом В препарату Трувада® следует отдавать предпочтение, поскольку как тенофовир,

так и FTC обладают активностью в отношении HBV – при отмене возможно обострение гепатита. Резорбция препарата Трувада® не зависит от приема пищи.

**Общая оценка:** Стандартная базовая комбинация практически для каждой схемы терапии. Характеризуется крайне хорошей субъективной переносимостью и в данный момент вполне может считаться наиболее часто назначаемым препаратом для лечения ВИЧ-инфекции. Тем не менее, прежде всего, следует обратить внимание на функциональные нарушения со стороны почек и костной ткани (см. в разделе «Тенофовир»).

**Подробное обсуждение в данной книге:** стр. 83

**Тибост®** - см. в разделе «Кобицистат»

**Вальцит®** - см. в разделе «Валганцикловир»

## Валганцикловир

**Производитель:** Hoffmann-La Roche.

**Регистрация и показания:** Пероральная индукционная и поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита.

- Вальцит®, таблетки по 450 мг (N1:60).

**Дозировка:** Индукционная терапия в дозе 2 x 900 мг/сутки в течение 3 недель (или до рубцевания ЦМВ-поражений), затем – супрессивная терапия в дозе 1 x 900 мг/сутки. Принимать во время приема пищи!

При нарушении функции почек применяются следующие дозировки:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Индукционная терапия	Супрессивная терапия
≥ 60	900 мг 2р/сутки	900 мг 1р/сутки
40-59	450 мг 2р/сутки	450 мг 1р/сутки
25-39	450 мг 1р/сутки	450 мг каждые два дня
10-24	450 мг каждые два дня	450 мг 2р/нед.

**Побочные эффекты:** Часто регистрируется лейкопения, а также тромбоцитопения, анемия. Жалобы со стороны ЖКТ, такие как тошнота, рвота, диарея, наблюдаются чаще, чем при внутривенном введении ганцикловира.

**Примечания:** На фоне индукционной терапии должен как минимум 2-3 р/нед. проводиться контроль ОАК. Отмена препарата показана при снижении уровня нейтрофилов менее 500/мкл (при необходимости назначают Г-КСФ!). К противопоказаниям относится наличие нейтропении < 500/мкл и тромбоцитопении < 25000/мкл, а также одновременное проведение химиотерапии (саркома Капоши, НХЛ). При приеме DDI следует соблюдать осторожность, поскольку валганцикловир повышает концентрацию DDI вдвое (токсичность!). Валганцикловир является потенциально тератогенным и канцерогенным препаратом; в связи с этим обязательно применение надежного метода контрацепции.

Препарат крайне дорогой! Он должен быть отменен при достижении достаточного восстановления иммунитета (см. СПИД).

**Общая оценка:** Первый высокоэффективный препарат для лечения ЦМВ-инфекции, предназначенный для перорального приема; он в значительной мере вытеснил все остальные препараты для лечения ЦМВ-инфекции. Являясь пролекарством для ганцикловира, имеет сходный профиль побочных эффектов: нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

**Виктрелис®** - см. в разделе «Боцепревир»

**Видекс®** - см. в разделе «DDI»

**Вирасепт®** - см. в разделе «Нелфинавир»

**Вирамун®** - см. в разделе «Невирапин»

**Виреад®** - см. в разделе «Тенофовир»

**Вистид®** - см. в разделе «Цидофовир»

**Зерит®** - см. в разделе «D4T»

**Зиаген®** - см. в разделе «Абакавир»

**Зидовудин®** - см. в разделе «Ретровир»

**Зовиракс®** - см. в разделе «Ацикловир»



## 39. Лекарственные взаимодействия

JAN THODEN

С учетом возрастающего количества антиретровирусных препаратов в популяции пациентов с сопутствующей патологией следует обращать все больше внимания на лекарственные взаимодействия, чтобы избежать как проявлений токсичности, так и создания субтерапевтических плазменных концентраций действующих веществ. ИП и ННИОТ, как и многие другие лекарственные препараты, метаболизируются преимущественно при участии изофермента CYP3A4 в печени и ЖКТ. При индукции или ингибировании этого изофермента может происходить элиминация препарата, что влияет на его плазменную концентрацию. Кроме того, значение имеют выраженные межиндивидуальные различия активности ферментов. Дополнительный путь элиминации предусматривает глюкуронизацию при участии ферментов глюкуронозилтрансфераз (прежде всего UGT1A1), однако его функционирование в большинстве случаев не сопровождается клинически значимыми лекарственными взаимодействиями. Также следует учитывать дополнительные факторы, такие как генетический полиморфизм, этническая принадлежность, возраст, пол и сопутствующие заболевания.

В этой главе в табличной форме представлен обзор данных о возможных комбинациях лекарственных препаратов. В таблицах отдельно обозначены комбинации препаратов, возможность применения которых не вызывает сомнений (+), и те комбинации, применения которых следует избегать (⊗). Во многих случаях данные о лекарственных взаимодействиях являются недостоверными или в недостаточной мере подтверждены на практике (⊕), некоторые из них даже базируются на чисто теоретических рассуждениях. Часто применение конкретной комбинации принципиально возможно, но при этом желателен контроль в рамках ТЛМ. Информация, представленная в данной главе, не заменяет собой специальную информацию, однако выполняет функцию первичной ориентировки и помощи в принятии решения.

В первой части представлены данные о взаимодействии антиретровирусных препаратов (АРП) между собой, во второй части – данные о взаимодействии антиретровирусных препаратов с другими клинически значимыми медикаментами, принимаемыми одновременно. Данные об ингибиторе интегразы элвитегравире относятся только к применению комбинированного препарата Стрибилд® (STB). От отдельного представления данных по фармакоэнтхансеру кобицистату (Тибост®), который зарегистрирован в качестве монопрепарата для применения в комбинации с атазанавиром/дарунавиром, мы отказались. На фоне приема кобицистата (вероятно) нет необходимости обращать внимание на патологическое повышение сывороточного уровня креатинина (см. также соответствующую главу, посвященную АРТ, и инструкцию к препарату). Данные по препаратам, неактуальным для применения в Европе (в том числе d4Т, индинавир, нелфинавир), также здесь не представлены. При приеме ИП на настоящий момент предусмотрено усиление ритонавиром. Т-20 упоминается только в первой части, поскольку практически не вступает в лекарственные взаимодействия. Информация, представленная в данной главе, должна использоваться для быстрого принятия практического решения, но не может заменить этапа дальнейшего поиска информации. В отдельных случаях, когда применения неблагоприятной комбинации невозможно избежать ввиду отсутствия альтернатив, рекомендован тщательный мониторинг побочных эффектов и плазменной концентрации лекарственных препаратов. При возникновении вопросов консультативную помощь можно получить, к примеру, на сайте [www.ifi-interaktions-hotline.de](http://www.ifi-interaktions-hotline.de). Кроме того, эта информация доступна при помощи приложений для смартфона и планшета, прежде всего приложения «HIV iChart», которое рекомендовано Ливерпульским Университетом.

**Сокращения:**

+	Комбинация этих препаратов возможна
☹	Данные о взаимодействии недостоверны или в недостаточной мере подтверждены на практике, комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется мониторинг
⊗	Комбинации этих препаратов следует избегать
↑	повышение плазменной концентрации до 50 %, ↑↑ - до 100 %, ↑↑↑ - > 100 %
↓	снижение плазменной концентрации до 50 %, ↓↓ - до 100 %, ↓↓↓ - > 100 %
3p/c	3 раза в сутки, 2p/c – 2 раза в сутки, 1p/c – 1 раз в сутки
ТЛМ	Терапевтический лекарственный мониторинг

**Часть 1: АРП + АРП****НИОТ + НИОТ**

	ЗТС	АВС	ДДИ	ФТС	ТДФ	АЗТ
ЗТС		+	+	☹ <sup>1</sup>	+	+
АВС	+		☹	+	☹	+
ДДИ	+	☹		+	☹ <sup>3</sup>	+
ФТС	☹ <sup>1</sup>	+	+		+	+
ТДФ	+	☹	☹ <sup>3</sup>	+		☹
АЗТ	+	+	+	+	☹	

<sup>1</sup> Антагонизм<sup>2</sup> Повышение митохондриальной токсичности (лактацидоз, панкреатит, полинейропатия)<sup>3</sup> ДДИ ↑↑ (снижение дозы до 250 мг), повышение токсичности, снижение эффективности**НИОТ + ННИОТ**

	ЗТС	АВС	ДДИ	ФТС	ТДФ	АЗТ
EFV	+	+	↑ <sup>1</sup>	+	+	+
ETV	+	+	+	+	+	+
NVP	+	+	+	+	+	+
RPV	+	+	☹	+	+	+

<sup>1</sup> ДДИ принимается натощак, ETV принимается во время приема пищи – отдельный прием препаратов позволяет обойтись без коррекции дозы**НИОТ + ИП**

	ЗТС	АВС	ДДИ	ФТС	ТДФ	АЗТ
ATV	+	+	☹ <sup>1</sup>	+	☹ <sup>2</sup>	+
DRV	+	+	+	+	↑ <sup>3</sup>	+
FPV	+	+	+	+	+	+
LPV	+	☹ <sup>4</sup>	+	+	↑ <sup>3</sup>	+
RTV	+	+	+	+	☹	+
SQV	+	+	+	+	+	+
TPV	+	☹ <sup>4</sup>	+	+	+	☹ <sup>4</sup>

<sup>1</sup> ATV ↓↓, ATV принимается как минимум за 2 часа до приема ДДИ<sup>2</sup> ATV ↓, TDF ↑, ATV всегда требует усиления<sup>3</sup> TDF ↑ в обоих случаях, особое внимание требуется при применении нефротоксичных комбинаций, возможно повышение нефротоксичности (спорный факт)<sup>4</sup> НИОТ ↓ в обоих случаях (клиническое значение не установлено)

## НИОТ + ингибиторы проникновения/интегразы

	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT
T-20	+	+	+	+	+	+
DTG	+	+	+	+	+	+
MVC	+	+	+	+	+	+
RAL	+	+	+	+	+	+

**СТВ** – это препарат для приема по схеме 1 таб. 1 р/сутки, который не должен комбинироваться с другими антиретровирусными препаратами.

## ННИОТ + ингибиторы проникновения/интегразы, ингибиторы проникновения/интегразы + ингибиторы проникновения/интегразы

	EFV	ETV	NVP	RPV	T-20	DTG	MVC	RAL
EFV		☹, ННИОТ			+	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>1</sup>	☹ <sup>2</sup>
ETV	Принципиально не должны комбинироваться				+	☹ <sup>5</sup>	☹ <sup>1</sup>	+
NVP	комбинироваться друг с другом				+	☹	+	+
RPV	комбинироваться друг с другом				+	+	+	+
T-20	+	+	+	+		+	+	+
DTG	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>5</sup>	☹	+	+		+	☹
MVC	☹ <sup>1</sup>	☹ <sup>1</sup>	+	+	+			+ <sup>3</sup>
RAL	☹ <sup>2</sup>	+	+	+	+	☹	+ <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> MVC ↓↓, доза MVC повышается до 2 x 600 мг, если не комбинируется с ИП или мощным ингибитором СYP3A4

<sup>2</sup> RAL ↓, клиническое значение данного феномена не изучено

<sup>3</sup> RAL ↓, MVC ↓, вероятно, данный феномен не имеет клинического значения

<sup>4</sup> DTG ↓, доза DTG повышается до 2 x 50 мг, или назначается альтернативная терапия

<sup>5</sup> DTG ↓, не комбинировать с EFV без одновременного приема ATV, LPV или DRV

*Стрибид® (STB) – это препарат для приема по схеме 1 таб. 1 р/сутки, который не должен комбинироваться с другими антиретровирусными препаратами.*

## ННИОТ + ИП, ингибиторы проникновения/интегразы + ИП

	EFV	ETV	NVP	RPV	T-20 <sup>7</sup>	DTG	MVC	RAL
ATV	☹ <sup>1</sup>	☹ <sup>1</sup>	☹	☹	+	+	☹ <sup>2</sup>	☹
DRV	☹	+	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>	+
FPV	☹	☹ <sup>3</sup>	☹	☹	+	☹ <sup>8</sup>	+	+
LPV	☹ <sup>4</sup>	+	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	+	+	☹ <sup>2</sup>	+
RTV	☹	☹	+	☹	+	☹	☹ <sup>2</sup>	+
SQV	☹	+ <sup>5</sup>	☹	☹	+	☹	☹ <sup>2</sup>	+
TPV	+	☹ <sup>6</sup>	+	☹	☹	☹ <sup>8</sup>	+	☹

<sup>1</sup> ATV ↓↓, ввиду чего ATV всегда требует усиления

<sup>2</sup> MVC ↑↑↑, доза MVC снижается до 2 x 150 мг/сутки

<sup>3</sup> FPV ↑↑, клиническое значение данного феномена не изучено (ТЛМ)

<sup>4</sup> LPV ↓, доза LPV повышается до 2 x 3 таб. (для NVP это спорный факт, ТЛМ)

<sup>5</sup> SQV ↓↓, рекомендуется только в усиленной форме

<sup>6</sup> ETV ↓↓, TPV ↑, ввиду чего прием данной комбинации не рекомендуется

- <sup>7</sup> ИП могут повышать плазменную концентрацию Т-20, Т-20 может повышать плазменную концентрацию ИП, однако данный феномен не имеет клинического значения; при необходимости – ТЛМ
- <sup>8</sup> DTG ↓, доза DTG составляет 2 x 50 мг, рассмотреть возможность применения других комбинаций.

*Стрибид® (STB) – это препарат для приема по схеме 1 таб. 1 р/сутки, который не должен комбинироваться с другими антиретровирусными препаратами.*

## ИП + ИП

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV
ATV		+	☺	☺	+ <sup>1</sup>	☹
DRV	+		☺	☹	☹	☹
FPV	☺	☺		☺	+ <sup>2</sup>	☹
LPV	☺		☺		+	☹
RTV	+	+	+	+	+	+
SQV	+ <sup>1</sup>	☹	+ <sup>2</sup>	+		☹
TPV	☹	☹	☹	☹	☹	

<sup>1</sup> ATV ↑, SQV ↑, комбинация характеризуется хорошей переносимостью

<sup>2</sup> FPV с усилением 200 мг RTV, применение комбинации возможно

*Комментарии: Польза применения двух или более ИП в комбинации, по сравнению с изолированным применением ИП второго поколения (DRV или TPV), является спорной, поэтому применение подобных комбинаций целесообразно только в исключительных случаях.*

## Часть 2: АРП + другие лекарственные препараты

### Препараты, действующие на ЖКТ

#### НИОТ/ННИОТ

	ЗТС	АВС	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Циметидин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>
Фамотидин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>
Лоперамид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
МСП	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Месалазин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ондансетрон	+	+	+	+	+	+	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	☹
Ранитидин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>
ИПП	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>3</sup>

<sup>1</sup> ННИОТ являются мощными индукторами ферментов, возможно ↓ ондансетрона

<sup>2</sup> RPV по возможности не должен комбинироваться с H2-блокаторами, альтернативным вариантом является прием H2-блокатора более чем за 12 часов до приема RPV или через 4 часа после него

<sup>3</sup> Комбинация RPV и ИПП недопустима ввиду резкого снижения плазменной концентрации RPV

МСП = метоклопрамид, ИПП = ингибитор протонной помпы

#### ИП/ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Антациды	☹ <sup>1</sup>	+	+	+	+	☹ <sup>1</sup>	☹ <sup>6</sup>	+	☹	☹
Циметидин	☹	+	☹	+	+ <sup>2</sup>	☹	+	+	+	☹
Фамотидин	☹	+	☹	+	☹	☹	+	+	+	☹
Лоперамид	☹	☹	+	☹	☹	☹	☹ <sup>7</sup>	+	+	+
МСП	+	+	+	+	☹	+	+	☹	+	☹
Месалазин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ондансетрон	+	+	+	+	+	☹	+	☹	+	☹
ИПП	☹ <sup>3</sup>	+	+	+	☹	☹	+	☹ <sup>4</sup>	+	☹ <sup>5</sup>
Ранитидин	☹	+	☹	+	+	☹	+	+	+	☹

<sup>1</sup> ИП ↓ в обоих случаях, необходимо соблюдать 2-часовой интервал между приемом АРП и приемом антацида

<sup>2</sup> Циметидин ↑, SQV ↑↑

<sup>3</sup> ATV требует усиления, также требуется ТЛМ, комбинации скорее следует избегать.

<sup>4</sup> Потенциальное взаимодействие с эзомепразолом, однако с другими ИПП, вероятно, проблем не возникает

<sup>5</sup> RAL ↑↑, клиническое значение данного феномена еще не изучено

<sup>6</sup> Потенциальное взаимодействие, рекомендуется ТЛМ (к примеру, алюминий- или магний-содержащие антациды должны приниматься как минимум через 2 часа после приема STB, поскольку в противном случае плазменная концентрация элвитегавира ↓).

<sup>7</sup> Потенциальное взаимодействие, рекомендуется ТЛМ

## Антиаритмические препараты

Большинство ИП вызывают повышение плазменной концентрации антиаритмических препаратов, а прием ННИОТ может способствовать ее колебаниям. Если требуется прием антиаритмиков, всегда следует начинать с низких доз. Значимых взаимодействий с НИОТ не наблюдается. Данные по антагонистам кальция представлены отдельно (см. ниже). Маравирик: при одновременном приеме амиодарона требуется ТЛМ, однако применение данной комбинации возможно. Взаимодействие с ралтегравиром предположительно отсутствует. STB повышает плазменные концентрации часто используемых антиаритмиков, однако возможна осторожная титрация дозы (ТЛМ). Внимание: амиодарон и хинидин противопоказаны.

### ИП/ННИОТ

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP	RPV
Амиодарон	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Хинидин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Флекаинид	☹	☺	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Лидокаин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Пропафенон	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+

## Антибиотики

### НИОТ/ННИОТ

	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Амоксициллин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Азитромицин	+	+	+	+	+	+	+	☹	+	+
Ципрофлоксацин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Кларитромицин	+	+	+	+	+	☹ <sup>1</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹
Клиндамицин <sup>6</sup>	+	+	+	+	☹ <sup>3</sup>	+	+	+	+	+
Ко-тримоксазол	☹	+	+	☹	☹	☹ <sup>4</sup>	+	+	+	+
Дапсон	+	+	☹ <sup>5</sup>	+	+	☹ <sup>4</sup>	☹	☹	☹	+
Эртапенем	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Эритромицин <sup>6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>7</sup>	☹ <sup>7</sup>	☹
Этамбутол	+	+	☹ <sup>5</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Гентамицин	+	+	+	+	☹ <sup>3</sup>	+	+	+	+	+
Изониазид	+	+	☹ <sup>5</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Меропенем	+	+	☹	+	☹	+	+	+	+	+
Метронидазол <sup>6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Моксифлоксацин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Офлоксацин	☹	+	+	☹	+	+	+	+	+	+
Пентамидин <sup>6</sup>	+	+	+	+	☹ <sup>3</sup>	+	☹	+	+	☹
Пиразинамид <sup>6</sup>	+	+	+	+	☹ <sup>3</sup>	+	+	+	+	+
Пириметамин	+	+	+	+	☹ <sup>3</sup>	☹ <sup>4</sup>	+	+	+	+
Рифабутин	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>8</sup>	☹ <sup>9</sup>	☹	☹
Рифампицин	+	☹	+	+	+	☹	☹ <sup>10</sup>	☹ <sup>11</sup>	☹	☹
Рифапентин	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹

Стрептомицин	+	+	+	+	☹ <sup>3</sup>	+	+	+	+	+
Ванкомицин	+	+	+	+	☹	☹	+	+	+	+

- <sup>1</sup> AZT ↓, интервал между приемами препаратов 1-2 часа
- <sup>2</sup> активный метаболит ↑, рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов, таких как азитромицин
- <sup>3</sup> Внимание: функция почек
- <sup>4</sup> Внимание: гематотоксичность
- <sup>5</sup> Внимание: нейропатия, следует избегать; ↓ дапсона при приеме DDI
- <sup>6</sup> Теоретические данные по взаимодействию с НИОТ
- <sup>7</sup> ННИОТ ↑, рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов, таких как азитромицин
- <sup>8</sup> Рифабутин ↓, дозу повышают до 450-600 мг/сутки
- <sup>9</sup> ETV ↓, рифабутин ↓, следует избегать
- <sup>10</sup> EFV ↓, при необходимости повышение дозы EFV до 800 мг 1р/с
- <sup>11</sup> ETV применяется только с ИП/г – в таком случае рифампицин противопоказан

Комментарии: Клинически значимых взаимодействий с тетрациклином не выявлено

### ИП и ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Амоксициллин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Азитромицин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ципрофлоксацин	+	☹	+	☹	☹	☹	+	+	+	+
Кларитромицин	☹ <sup>2</sup>	☹	+	☹	+	☹ <sup>3</sup>	☹ <sup>9,10</sup>	+ <sup>4</sup>	+	+
Клиндамицин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ко-тримоксазол	+	+	+	+	+	☹	+	+	+	+
Дапсон	+	+	☹	+	☹	☹	+	+	+	+
Эритромицин <sup>5</sup>	+	+	+	+	☹	☹	☹ <sup>9</sup>	☹	+	+
Этамбутол	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гентамицин	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>9</sup>	+	+	+
Изониазид	☹	☹	+	☹	+	☹	+	+	+	+
Меропенем	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Метронидазол <sup>6</sup>	☹	☹	+	☹	+	☹	+	☹	+	+
Мокси/офлоксацин	☹	+	+	☹	+	+	+	+	+	+
Пентамидин <sup>6</sup>	+	+	+	☹	+	+	+	+	+	+
Пиразинамид <sup>6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Пириметамин <sup>6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	☹	+
Рифабутин <sup>7</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>9</sup>	☹	+	+
Рифампицин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+ <sup>8</sup>	☹ <sup>11</sup>	☹
Рифапентин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>9</sup>	☹	☹	+
Стрептомицин <sup>6</sup>	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>9</sup>	+	+	+
Тетрациклин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ванкомицин	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>9</sup>	+	+	+

- <sup>1</sup> NFV ↓, азитромицин ↑↑
- <sup>2</sup> Возможно удлинение интервала QT, кларитромицин ↑ - снижение дозы на 50 %
- <sup>3</sup> TPV ↑↑
- <sup>4</sup> MVC ↑↑, доза MVC снижается до 150 мг 2р/с
- <sup>5</sup> ИП ↑, эритромицин ↑, рассмотреть возможность применения азитромицина
- <sup>6</sup> Мало данных
- <sup>7</sup> Рифабутин ↑↑, снижение дозы до 150 мг/2 суток

<sup>8</sup> MVC ↓↓, повышение дозы до 2 x 600 мг

<sup>9</sup> Потенциальное взаимодействие, рекомендуется ТЛМ.

<sup>10</sup> При клиренсе креатинина 50-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть снижена вдвое

<sup>12</sup> DTG ↓, повышение дозы DTG до 2 x 50 мг или применение альтернативной терапии

## Антидепрессанты

### НИОТ/ННИОТ

	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Амитриптилин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ <sup>1</sup>	+	+	+
Бупропион	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>1</sup>	☺	☺	+
Циталопрам	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>1</sup>	☺	☺	+
Дезипрамин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ <sup>1</sup>	+	+	+
Доксепин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ <sup>1</sup>	+	+	+
Флуоксетин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ <sup>1</sup>	+	+	+
Гиперицин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☹	☹	☹	☹
Соли лития	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Миртазапин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>1</sup>	☺	☺	+
Нортриптилин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	+	+	+
Пароксетин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+ <sup>1</sup>	+	+	+
Сертралин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>1</sup>	+	+	+
Тразодон	+	+	+	+	+	+	☺ <sup>1</sup>	☺	☺	+
Венлафаксин	+	+	+	+	+	+	☺ <sup>1</sup>	☺	☺	+

<sup>1</sup> Могут усиливать действие EFV на ЦНС

*Комментарии: для большинства антидепрессантов данные по взаимодействию с НИОТ отсутствуют, наличие клинически значимых взаимодействий не предполагается.*

### ИП и ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Амитриптилин <sup>6</sup>	☹	☺	☹	☺	☺	☺	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Бупропион	☺	☺	☺	☺ <sup>1</sup>	☺	☺	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Циталопрам <sup>4</sup>	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Дезипрамин <sup>6</sup>	☺	☺	☺	+	☺	☺	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Доксепин <sup>4</sup>	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Флуоксетин <sup>4</sup>	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Трава зверобоя	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Соли лития	☺	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Миртазапин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Нортриптилин <sup>6</sup>	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Пароксетин	☺ <sup>2</sup>	☺ <sup>2</sup>	☺ <sup>2</sup>	☹ <sup>4</sup>	☺ <sup>4</sup>	☺ <sup>4</sup>	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Сертралин	☺	☺ <sup>3</sup>	☺	☹	☺	☺ <sup>4</sup>	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Тразодон	☹	☹ <sup>4</sup>	☹	☺	☹	☹	☺ <sup>7</sup>	+	+	+
Венлафаксин <sup>5</sup>	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>7</sup>	☺	+	+

<sup>1</sup> Антидепрессант ↓

<sup>2</sup> Пароксетин ↓↓↓, при необходимости – коррекция дозы

<sup>3</sup> Сертралин ↓, при необходимости – коррекция дозы

<sup>4</sup> Антидепрессант ↑, осторожная титрация дозы!



<sup>5</sup> Усиленный ИП ↑ и венлафаксин ↑, ТЛМ концентрации ИП, осторожная титрация дозы!

<sup>6</sup> Трициклический антидепрессант и усиленный ИП: ИП ↑, антидепрессант ↑

<sup>7</sup> STB повышает плазменную концентрацию СИОЗС и трициклических антидепрессантов; при применении в комбинации требуется титрация дозы!

## Пероральные сахароснижающие препараты

### НИОТ/ННИОТ

	ЗТС	АВС	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Эксенатид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☺
Глибенкламид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Глимепирид	+	+	+	+	+	+	☺	+	+	+
Метформин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Репаглинид	+	+	+	+	+	+	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	+
Розиглитазон	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ситаглиптин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☺

<sup>1</sup> Целесообразно измерение плазменной концентрации ННИОТ

### ИП и ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Эксенатид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Глибенкламид	+	+	+	+	+	+	☺	+	+	+
Глимепирид	+	+	+	+	+	+	☺	+	+	+
Метформин	+	+	+	+	+	+	☺	+	☺	+
Репаглинид	☺	☺	☺	☺	☺	+	☺	+	+	+
Розиглитазон	☺	+	+	☺	+	+	+	+	+	+
Ситаглиптин	+	☺	+	☺	☺	☺	☺	+	+	+

## Антигистаминные препараты

Предполагается отсутствие клинически значимых взаимодействий с НИОТ, MVC, DTG и RAL. STB не должен комбинироваться с астемизолом и терфенадином. Потенциально возможно взаимодействие с другими антигистаминными препаратами. Предпочтение следует отдавать цетиризину.

### ИП/ННИОТ

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP
Астемизол <sup>1</sup>		☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Цетиризин	+	+	+	+	+	+	+ <sup>2</sup>	+	+
Фексофенадин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>2</sup>	☺	☺
Лоратадин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+
Терфенадин <sup>1</sup>	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺

<sup>1</sup> Внимание: нарушения сердечного ритма

<sup>2</sup> Могут усиливать действие EFV на ЦНС

## Антигипертензивные препараты

При приеме ИП и STB может наблюдаться выраженное повышение плазменной концентрации антагонистов кальция (данные об их применении представлены отдельно, см. ниже). При приеме ННИОТ также возможны колебания плазменной концентрации. Во всех случаях требуется осторожная титрация дозы. При приеме бета-блокаторов и атазанавира возможно удлинение интервала QT. STB также вступает во взаимодействие с бета-блокаторами, при этом повышается их плазменная концентрация, атенолол в этом плане относительно безопасен.

## Антиконвульсанты

### НИОТ/ННИОТ

	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV <sup>1,2</sup>	ETV	NVP <sup>1</sup>	RPV
Карбамазепин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>1,2</sup>	☹	☺ <sup>1</sup>	☹
Габапентин	+	+	+	+	+	+	+ <sup>2</sup>	+	+	+
Ламотриджин	+	+	+	+	+	+	+ <sup>2</sup>	+	+	+
Леветирацетам	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Оскарбазепин	+	+	+	+	+	+	+	☺	☺	☹
Фенобарбитал	+	☺	+	+	+	☺	☺	☹	☺	☹
Фенитоин	+	☺	+	+	+	☺	☺	☹	☺	+
Прегабалин	☺	+	+	☺	☺	+	+	+	+	+
Вальпроат	+	☺	+	+	+	☺ <sup>3</sup>	+	+	☺	+

<sup>1</sup> EFV ↓, NVP ↓, комбинации следует избегать, либо требуется ТЛМ

<sup>2</sup> Возможно усиление действия EFV на ЦНС

<sup>3</sup> AZT ↑↑

### ИП и ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG <sup>3</sup>	RAL
Карбамазепин	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☹	☺	☺ <sup>3</sup>	☺
Габапентин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ламотриджин	☺	+	+	+ <sup>2</sup>	+	+	+	+	+	+
Леветирацетам	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оскарбазепин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺ <sup>3</sup>	+
Фенобарбитал	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☹	☺	☺ <sup>3</sup>	☺
Фенитоин	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☹	☺	☺ <sup>3</sup>	☺
Прегабалин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Вальпроат	☺	+	+	☺	+	☺	☺	+	+	+

<sup>1</sup> ИП ↓, карбамазепин ↑, скорее следует избегать, либо требуется ТЛМ

<sup>2</sup> Ламотриджин ↓, при необходимости – повышение дозы

<sup>3</sup> DTG ↓, данной комбинации следует избегать

## Противогрибковые препараты

### НИОТ/ННИОТ

	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Амфотерицин В	☹	+	☹	☹	☹ <sup>1</sup>	☹ <sup>1,2</sup>	+	+	+	+
Каспофунгин	+	+	+	+	+	+ <sup>1,2</sup>	☹ <sup>9</sup>	☹ <sup>9</sup>	☹ <sup>9</sup>	+
Флуконазол	+	+	☹	+	+	☹ <sup>1,2,3</sup>	+	+	☹ <sup>4</sup>	☹
Флуцитозин	☹	+	☹	☹	☹	☹	+	+	+	+
Итраконазол	+	+	+ <sup>7</sup>	+	+	+	☹ <sup>6</sup>	☹ <sup>5</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹
Кетоконазол	+	+	+ <sup>7</sup>	+	+	+	☹ <sup>6</sup>	☹ <sup>5</sup>	☹ <sup>8</sup>	☹
Позаконазол	+	+	+	+	+	☹	☹ <sup>11</sup>	☹ <sup>5</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹
Тербинафин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Вориконазол	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>6,10</sup>	☹ <sup>5</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹

<sup>1</sup> дополнительный нефротоксический эффект

<sup>2</sup> Внимание: гематотоксичность

<sup>3</sup> AZT ↑↑, флуконазол ↓

<sup>4</sup> NVP ↑↑, контроль печеночных проб, тем не менее, среди азолов предпочтение отдается флуконазолу

<sup>5</sup> Азолы повышают плазменную концентрацию ETV, клиническая значимость данного феномена не изучена

<sup>6</sup> ННИОТ ↑, азолы ↓

<sup>7</sup> Итраконазол/кетоконазол ↓ (соблюдение 2-часового интервала)

<sup>8</sup> NVP ↑, кетоконазол ↓↓

<sup>9</sup> Каспофунгин ↓, рекомендуемая доза составляет 70 мг/сутки.

<sup>10</sup> Эфавиренз ↑ (при необходимости – снижение дозы), вориконазол ↓↓, рекомендуемая доза составляет 2 x 400 мг/сутки.

<sup>11</sup> Позаконазол ↓↓

## ИП и ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Амфотерицин В	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	☹
Каспофунгин	☹	☹	☹	☹	+	☹	+	+	+	☹
Флуконазол	+	+	+	+	+	☹ <sup>1</sup>	☹	+	+	+
Флуцитозин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Итраконазол <sup>2</sup>	☹	☹	☹	☹ <sup>3</sup>	+	☹	☹	☹ <sup>4</sup>	+	+
Кетоконазол <sup>2</sup>	☹	☹	+	☹	+	☹	☹	☹ <sup>4</sup>	+	+
Позаконазол	☹ <sup>7</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>6</sup>	+	+
Тербинафин	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	☹
Вориконазол <sup>5</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>6</sup>	+	+

<sup>1</sup> Флуконазол ↑↑, не более 200 мг/сутки

<sup>2</sup> ИП ↑, итра-/кетоконазол ↑, избегать повышения дозы более 200 мг/сутки

<sup>3</sup> LPV ↑, итраконазол ↑; избегать повышения дозы итраконазола более 200 мг

<sup>4</sup> Кето-/итраконазол: доза MVC составляет 150 мг 2p/c

<sup>5</sup> Вориконазол ↓ при приеме ритонавира, применения усиленных ИП скорее следует избегать

<sup>6</sup> Внимание: требуется ТЛМ, при необходимости доза MVC должна составлять 150 мг 2p/c

<sup>7</sup> Клиренс ATV ↓, ТЛМ!

## Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов, БКК)

Концентрация данных препаратов может в значительной мере повышаться, особенно в комбинации с ИП. Применение леркарнидипина в комбинации с усиленными ИП противопоказано.

При применении ННИОТ возможны колебания плазменной концентрации. STB приводит к повышению плазменной концентрации БКК. В связи с этим во всех случаях требуется осторожная титрация дозы. Рекомендуется тщательный контроль АД. В целом, ввиду наличия проблемных взаимодействий между антагонистами кальция и АРП следует рассмотреть возможность применения альтернативных антигипертензивных препаратов.

## НИОТ/ННИОТ

	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Амлодипин	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Дилтиазем	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Фелодипин	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Нифедипин	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Верапамил	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹

## ИП и ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Амлодипин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Дилтиазем	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Фелодипин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Нифедипин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Верапамил	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+

## Иммуносупрессанты/цитостатики

### НИОТ/ННИОТ

	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Азатиоприн	+	+	☹	+	+	☹ <sup>2</sup>	+	+	+	+
Циклофосфамид	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>2</sup>	☹	☹	☹	+
Циклоспорин	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>3</sup>	☹	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹
Цитарабин	+	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>	+	+	+	+
Доцетаксел	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Доксорубин	+	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>	☹	☹	☹	+
Этопозид	+	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>	☹	☹	☹	+
Интерферон	+	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>	+	+	+	+
Иринотекан	+	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>	☹	☹	☹	+
Метотрексат	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>3</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹	☹	☹	☹
Микофенолат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Паклитаксел	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>2</sup>	+ <sup>5</sup>	+ <sup>5</sup>	+ <sup>5</sup>	+
Сиролимус	+	+	+	+	+	+	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	+
Такролимус	☹	+	+	☹	☹ <sup>3</sup>	+	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹
Тамоксифен	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Винбластин/ винкристин	☹	+	☹ <sup>1</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+

<sup>1</sup> Нейропатия! по возможности избегать

<sup>2</sup> AZT: обратить внимание на гематотоксичность, по возможности избегать

<sup>3</sup> Обратить внимание на нефротоксичность

<sup>4</sup> Иммуносупрессант ↑-↓, во всех случаях требуется ТЛМ и коррекция дозы!

<sup>5</sup> Паклитаксел ↓

## ИП и ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Азатиоприн	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Циклофосфамид <sup>1</sup>	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Циклоспорин <sup>2</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Цитарабин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Доцетаксел	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Доксорубицин <sup>4</sup>	☹	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	+	+	+	+	+
Этопозид <sup>3</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹	+	+	+
IFN-α, ИЛ-2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Иринотекан <sup>3</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>4</sup>	☹	+	+	+
Метотрексат	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>5</sup>	☹	☹	☹
Микофенолат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Паклитаксел <sup>6</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+
Сиролимус <sup>3</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Такролимус <sup>3</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Тамоксифен	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Винбластин/ винкристин <sup>7</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹/+	+

<sup>1</sup> Циклофосфамид ↓ на фоне приема ИП,

<sup>2</sup> Циклоспорин, сиролимус и такролимус ↑-↑↑↑ на фоне приема ИП, во всех случаях требуется ТЛМ, обязательна коррекция дозы!

<sup>3</sup> Этопозид ↑

<sup>4</sup> Выраженные колебания концентрации ИП, требуется ТЛМ!

<sup>5</sup> Возможно повышение токсичности иринотекана на фоне приема ИП

<sup>6</sup> Внимание: дополнительный нефротоксический эффект

<sup>7</sup> Паклитаксел ↑

<sup>8</sup> Винбластин/винкристин ↑

## Контрацептивы

При приеме ИП могут наблюдаться выраженные колебания концентрации этинилэстрадиола и норэтиндрона! Кроме того, подобные колебания концентрации могут быть вызваны приемом EFV и NVP, в то время как прием ETV, напротив, не сопровождается подобными проблемами. Прием STB может привести к гормональным колебаниям, сопровождающимся не до конца изученными эффектами (в том числе инсулинорезистентностью, риском тромбозов и т. д.).

Комбинация с ингибиторами интегразы, такими как DTG, RAL и MVC, вероятно, не создает проблем.

В связи с этим всегда следует взвесить риск и пользу приема оральных контрацептивов, причем во всех случаях они должны комбинироваться с дополнительными методами контрацепции, лучший из которых – это использование презервативов.

## Препараты для лечения малярии и других инвазий, вызванных простейшими

### НИОТ/ННИОТ

	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Артемизин	+	+	+	+	+	☹ <sup>1</sup>	☹	☹	☹	☹
Атовахон	+	+	+	+	+	☹ <sup>1</sup>	☹	+	+	☹
Хинин	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Хлорохин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Галофантрин	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Люмефантрин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+	☹
Мефлохин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Пентамидин	+	+	+	+	☹ <sup>2</sup>	+	☹	+	+	☹
Примахин	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Прогуанил	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Пириметамин	☹	+	☹	☹	☹	☹ <sup>3</sup>	+	+	+	+

<sup>1</sup> Концентрация AZT ↑, обратить внимание на токсичность

<sup>2</sup> Соблюдать осторожность ввиду нефротоксичности

<sup>3</sup> Соблюдать осторожность ввиду гематотоксичности

### ИП и ингибиторы проникновения/интегразы

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Артемизин	☹	☹	☹	+	☹	☹	☹	+	+	+
Атовахон	☹	+	+	☹	+	☹	+	+	+	+
Хинин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Хлорохин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Галофантрин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Люмефантрин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Мефлохин	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Пентамидин	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Примахин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Прогуанил	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Пириметамин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

### Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

При комбинации с ИП иногда может наблюдаться выраженное повышение концентрации ингибиторов ФДЭ-5. В связи с этим последние должны назначаться с осторожностью: начальная доза должна составлять не более половины от минимальной, эти препараты должны приниматься не чаще, чем каждые 48-72 часа. В комбинации с ННИОТ также возможны колебания плазменной концентрации. Существенных взаимодействий с НИОТ не выявлено, комбинация с T-20, MVC, DTG или RAL считается возможной.

Согласно предупреждениям FDA, прием силденафила с целью лечения ЛАГ противопоказан ВИЧ-инфицированным пациентам, принимающим ИП. Назначение тадалафила с целью лечения ЛАГ пациентам, одновременно принимающим ИП, требует коррекции дозы.

При одновременном приеме STB прием силденафила в дозе, используемой для лечения ЛАГ, противопоказан. Для тадалафила и варденафила также характерно наличие потенциально значимых взаимодействий.

## Статины/липидоснижающие препараты

Комбинация НИОТ, ингибиторов проникновения и ингибиторов интегразы со статинами, как правило, не вызывает проблем. Лекарственные взаимодействия характерны, прежде всего, для ИП. Данные по STB представлены ниже.

### ИП/НИОТ/STB

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	EFV	ETV	NVP	RPV	STB
Аторвастатин	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☺ <sup>1</sup>	☹ <sup>1</sup>	☺ <sup>2</sup>	☺ <sup>2</sup>	☺ <sup>2</sup>	+	☺ <sup>1</sup>
Клофибрат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Эзетимиб	☺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фенофибрат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рыбий жир	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Флувастатин	+	+	+	+	+	+	+	☺	+	+	+
Гемфиброзил	+	+	+	☺	+	+	+	+	+	+	+
Ловастатин <sup>3</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☺	☺	☺	+	☹
Правастатин	+	☹ <sup>3</sup>	+	+	☺	+	☺	☺	+	+	+
Розувастатин	☺	☺	☺	☺	☺	☺	+	☺	+	+	+
Симвастатин <sup>3</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☺	☺	☺		☹

<sup>1</sup> Плазменная концентрация аторвастатина на фоне приема ИП/STB повышается, требуется снижение дозы! В качестве альтернативы следует рассмотреть прием правастатина

<sup>2</sup> Плазменная концентрация аторвастатина ↓, при необходимости – повышение дозы или прием альтернативных препаратов, таких как флувастатин / правастатин

<sup>3</sup> Плазменная концентрация данного статина на фоне приема данного ИП повышается настолько сильно, что комбинации следует избегать

*Комментарии: Всегда следует начинать с минимальной дозы, обратить внимание на риск рабдомиолиза!*

## Заместительная терапия

### НИОТ/НИИОТ

	ЗТС	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Бупренорфин	+	+	+	+	+	+	☺ <sup>1</sup>	☺	☺	+
Налоксон	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☺
Метадон	+	☺ <sup>2</sup>	☺ <sup>3</sup>	+	+	☺ <sup>4</sup>	☺ <sup>2</sup>	+	☺ <sup>2</sup>	+

<sup>1</sup> Бупренорфин ↓, при необходимости – повышение дозы

<sup>2</sup> Метадон ↓, при необходимости – коррекция дозы

<sup>3</sup> DDI ↓, клиническое значение не изучено

<sup>4</sup> AZT ↑, клиническое значение не изучено

**ИИ и ингибиторы проникновения/интегразы**

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Бупренорфин	☹ <sup>1</sup>	+ <sup>3</sup>	☹	☹	☹	☹	+	+	+	+
Налоксон	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Метадон	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	+ <sup>2</sup>	+	+	+	+

<sup>1</sup> Бупренорфин ↑-↑↑, при необходимости – снижение дозы

<sup>2</sup> Потенциальное ↓ концентрации метадона, при необходимости – коррекция дозы

<sup>3</sup> Бупренорфин ↓, при необходимости – повышение дозы

**Виростатики/противовирусные препараты****НИОТ/ННИОТ**

	3TC	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Ацикловир	+	+	+	+	☹ <sup>1</sup>	+ <sup>2</sup>	+	+	+	+
Адефовир	+	+	+	+	☹ <sup>1</sup>	+	+	+	+	+
Боцепревир	+	+	+	+	+	☹	☹ <sup>8</sup>	☹	☹	☹
Цидофовир	+	+	+	+	☹ <sup>1</sup>	+	+	+	+	+
Энтекавир <sup>5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фамцикловир	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фоскарнет	☹	+	+	☹	☹ <sup>1</sup>	☹ <sup>2</sup>	+	+	+	+
Ганцикловир	☹	☹	☹ <sup>3</sup>	☹	☹ <sup>1</sup>	☹ <sup>2</sup>	+	+	+	+
Осельтамивир	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рибавирин	☹	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>3</sup>	+	+	☹ <sup>2</sup>	+	+	+	+
Телапревир	+	+	+	+	☹	☹	☹	+	☹	+
Валацикловир	+	+	+	+	☹ <sup>1</sup>	+	+	+	+	+
Валганцикловир	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>2</sup>	+	+	+	+
Занамивир	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

<sup>1</sup> Внимание: нефротоксичность, повышение плазменной концентрации путем канальцевой секреции

<sup>2</sup> Повышение гематотоксичности

<sup>3</sup> Внимание: митохондриальная токсичность, лактацидоз

<sup>4</sup> Потенциальный антагонизм (спорный факт)

<sup>5</sup> Внимание: возможна резистентность ВИЧ (мутация M184V), недостаточно данных по применению в комбинации с НИОТ для лечения ВИЧ-инфекции

<sup>6</sup> Внимание: возможно повышение плазменной концентрации TDF, возможно развитие проявлений нефротоксичности

<sup>7</sup> Повышение плазменной концентрации теллапревира (1125 мг каждые 8 часов)

<sup>8</sup> Снижение плазменной концентрации боцепревира, следует избегать.

**ИИ и ингибиторы проникновения/интегразы**

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Ацикловир	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Адефовир	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Боцепревир	☹	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹	☹	+	+
Цидофовир	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+



Энтекавир <sup>5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фамцикловир	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фоскарнет	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Ганцикловир	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Осельтамивир	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рибавирин	☹ <sup>1</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Телапревир	☹	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹ <sup>4</sup>	☹	☹	+	+ <sup>3</sup>
Валацикловир	+	+	+	+	+	+	☹	☹	+	☹
Валганцикловир	+	+	+	+	+	+	☹	☹	+	☹
Занамивир	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

<sup>1</sup> Возрастание частоты гипербилирубинемии / желтухи

<sup>2</sup> Выраженное взаимодействие между боцепревиром и данными ИП, комбинации следует избегать (предупреждение FDA от 02/2012)!

<sup>3</sup> Повышение плазменной концентрации RAL, которое не носит клинически значимого характера

## Другие препараты

В данной рубрике в алфавитном порядке указаны некоторые часто используемые препараты без указания фармакологических групп лекарственных средств.

## НИОТ/ННИОТ

	3TC	ABC	DDI	FTC	TDF	AZT	EFV	ETV	NVP	RPV
Алендронат	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹
Аллопуринол	+	+	☹ <sup>1</sup>	+	+	+	+	+	+	+
Амбризентан	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	☹
Бозентан	+	+	+	+	+	+ <sup>2</sup>	☹	☹	☹ <sup>3</sup>	☹
Будесонид	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Холекальциферол	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Дексаметазон	+	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹ <sup>5</sup>
Ибандронат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Илопрост	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Памидронат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Ралоксифен	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Фенпрокумон	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>4</sup>	☹	+
Преднизон	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Ситаксентан	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Соли стронция	+	+	+	+	+	+	+	+	+	☹
Теofilлин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+	☹
Торасемид	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+
Варфарин	+	+	+	+	+	+	☹	☹	☹	+

<sup>1</sup> Плазменная концентрация DDI ↑

<sup>2</sup> Внимание: снижение уровня Hb

<sup>3</sup> Внимание: гепатотоксичность

<sup>4</sup> Вероятно ↑ концентрации маркумара

<sup>5</sup> Снижение RPV

**ИП и ингибиторы проникновения/интегразы**

	ATV	DRV	FPV	LPV	SQV	TPV	STB	MVC	DTG	RAL
Алендронат	+	+	+	+	+	+	☹	☹	+	☹
Аллопуринол	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Амбризентан	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Бозентан <sup>1</sup>	☹ <sup>2</sup>	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>3</sup>	☹	+	+
Будесонид	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Холекальциферол+		+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Дексаметазон	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>4</sup>	+	+	+
Ибандронат	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Илопрост	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Памидронат	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Фенпрокумон	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>5</sup>	☹	+	☹
Преднизон	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+	+
Ралоксифен	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Ситаксентан	☹	☹	+	+	☹	+	☹	☹	+	+
Соли стронция	+	+	+	+	+	+	☹	+	+	+
Теofilлин	☹	☹	+	☹	+	☹		+	+	+
Торасемид	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹	+	+
Варфарин	☹	☹	☹	☹	☹	☹	☹ <sup>5</sup>	+	+	+

<sup>1</sup> Согласно предупреждению FDA, при комбинации бозентана с ИП должна проводиться коррекция дозы бозентана

<sup>2</sup> Применение бозентана в комбинации с неусиленным ATV противопоказано.

<sup>3</sup> Внимание: бозентан ↑, медленно повышать дозу на 62,5 мг/сутки или каждые 2 дня.

<sup>4</sup> Дексаметазон снижает плазменную концентрацию элвитегавира и кобицистата!

<sup>5</sup> Плазменная концентрация фенпрокумона / варфарина снижается или колеблется, требуется мониторинг протромбина по Квику / МНО.

**Литература**

Bartlett JG; Pocket Guide Adult HIV/AIDS Treatment 2008-09. [www.hopkins-hivguide.org](http://www.hopkins-hivguide.org)

Fachinformationen: Aptivus®, Atripla®, Celsentri®, Combivir®, Emtriva®, Edurant®, EpiVir®, Eplivera®, Fuzeon®, Intelence®, Invirase®, Isentress®, Kaletra®, Kivexa®, Norvir®, Prezista®, Retrovir®, Reyataz®, Stribild®, Sustiva®, Telzir®, Tivicay®, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Viramune®, Viread®, Ziagen®.

Pocket guide to pharmacokinetic interaction profiles of ritonavir boosted PIs; October 2008, Boehringer Ingelheim

[http://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Antiretroviral\\_Therapy/ch19\\_pt2\\_DrugDrug\\_Interactions/](http://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Antiretroviral_Therapy/ch19_pt2_DrugDrug_Interactions/)

Chapter-Pages/Page-1.aspx

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Lexi-Comp Online™ Interaction Lookup)

[www.hivinsite.org](http://www.hivinsite.org)

[www.ifi-interaktions-hotline.de](http://www.ifi-interaktions-hotline.de)

[www.uptodate.org](http://www.uptodate.org)

[www.dosing-gmbh.de](http://www.dosing-gmbh.de) Wechselwirkungs-Check (Dosing-GmbH)

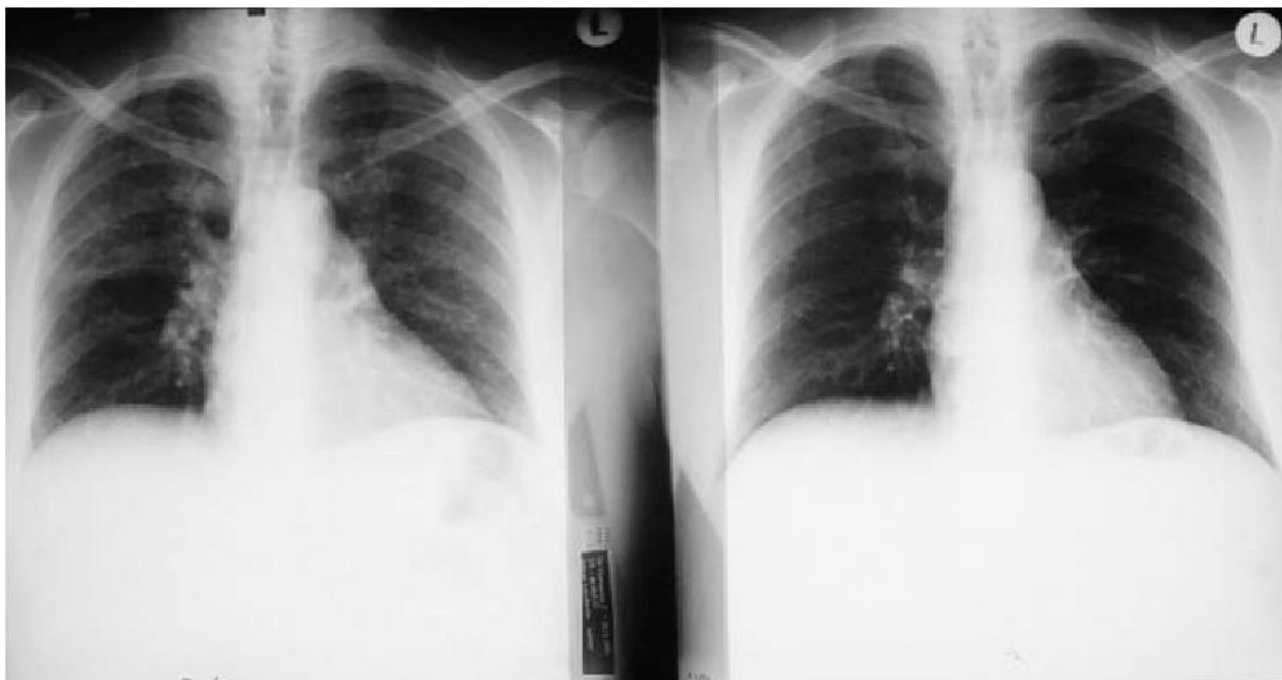




1



2



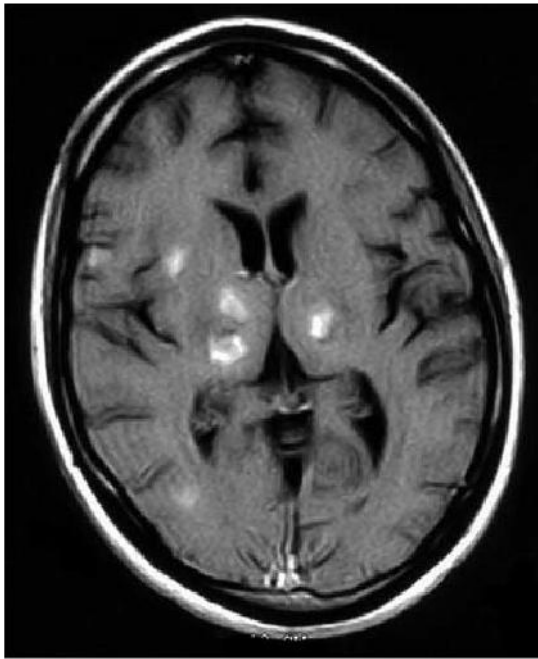
**Иллюстрация 1: Пневмоцистная пневмония, рентгенограмма ОГК**

1. Рентгенограмма ОГК с диффузной интерстициальной инфильтрацией. Пациент интубирован, находится на ИВЛ.

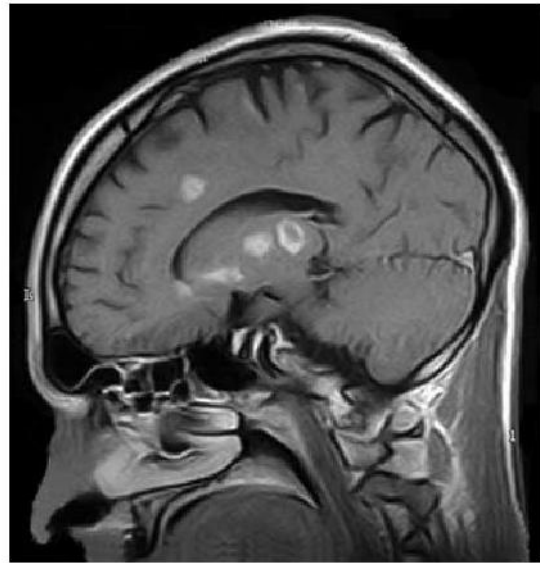
2. Пневмоцистная пневмония, подтвержденная анализом БАЛ

3. Картина до терапии ко-тримоксазолом и через 3 недели после нее





1



2



3



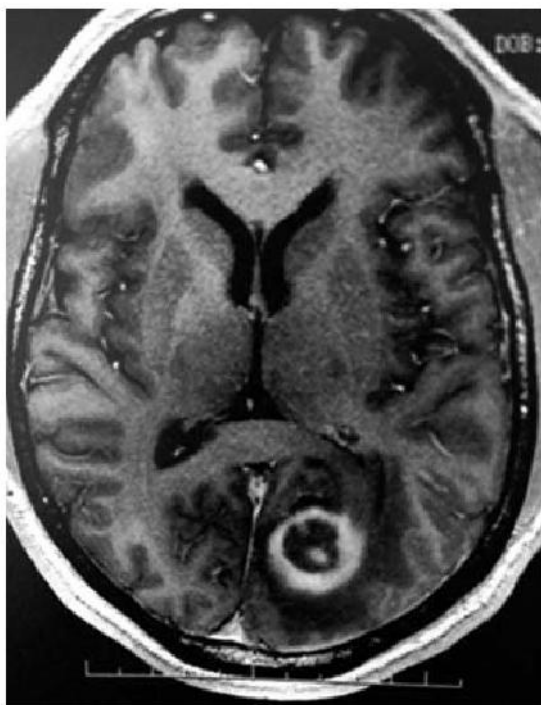
4

**Иллюстрация 3. Токсоплазмоз головного мозга**

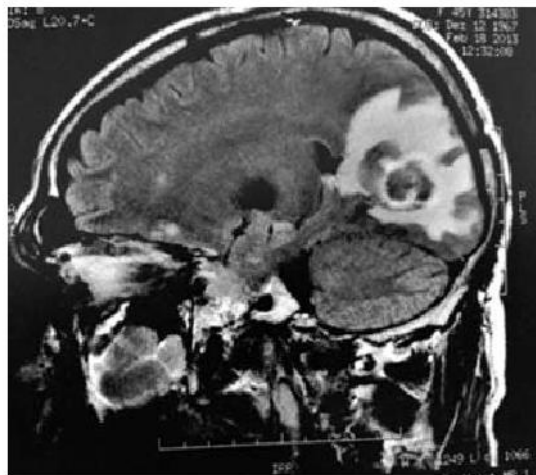
1 и 2. МРТ черепа в 2 проекциях. Множественные мелкие очаги.

3. Солитарное образование с участком накопления контрастного вещества типичной кольцевидной формы (КТ черепа).

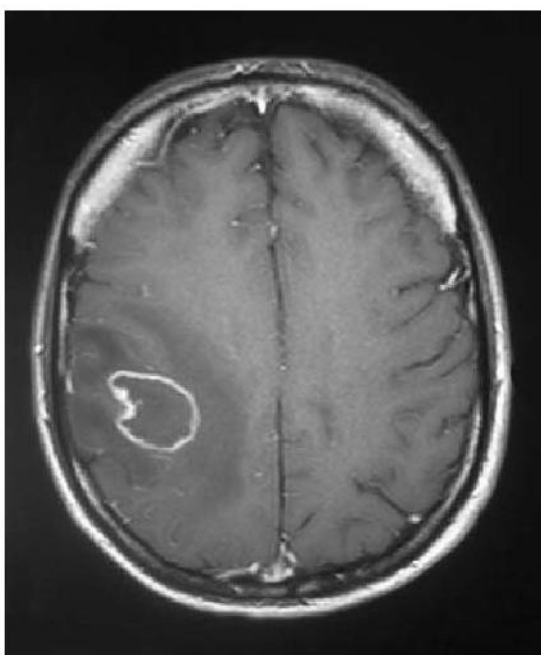
4. Крупное солитарное образование, сопровождающееся выраженным отеком мозга, на КТ.



1



2



3

**Иллюстрация 4. Токсоплазмоз головного мозга, дополнительные изображения**  
1 и 2. Крупный очаг в затылочной доле, в 2 проекциях  
3. Участок накопления контрастного вещества типичной кольцевидной формы



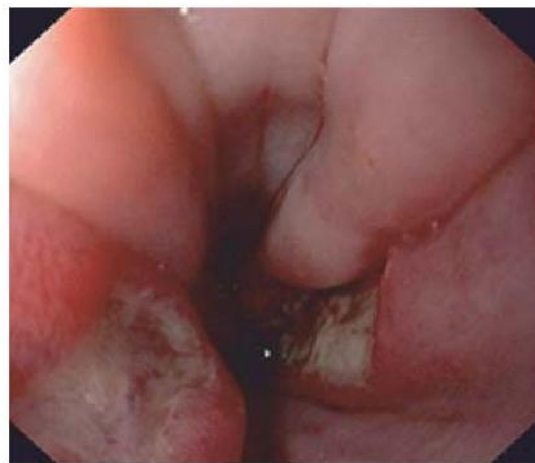
1



2



3



4



5



6

**Иллюстрация 5. ЦМВ-ассоциированные заболевания**

1. Типичная фундоскопическая картина при ЦМВ-ретините
2. Крупная язва ЦМВ-этиологии на языке, тяжелый иммунодефицит
3. Язва ЦМВ-этиологии на слизистой оболочке желудка
4. Язвы ЦМВ-этиологии на слизистой оболочке пищевода
5. Резко выраженный ЦМВ-колит
6. Проктит ЦМВ-этиологии





1



2



3



4

**Иллюстрация 6. Заболевания, вызванные вирусом простого герпеса**

1 и 2. Рефрактерная к лечению ВПГ-инфекция при тяжелом иммунодефиците, заживление только после терапии фоскарнетом

3. Герпетический эзофагит

4. Крупная язва перианальной области



1



2



3



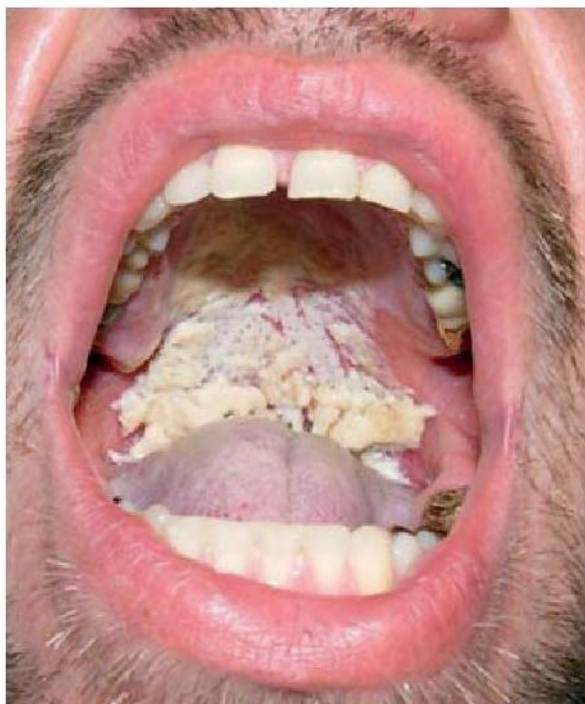
4

**Иллюстрация 7. Опоясывающий герпес**

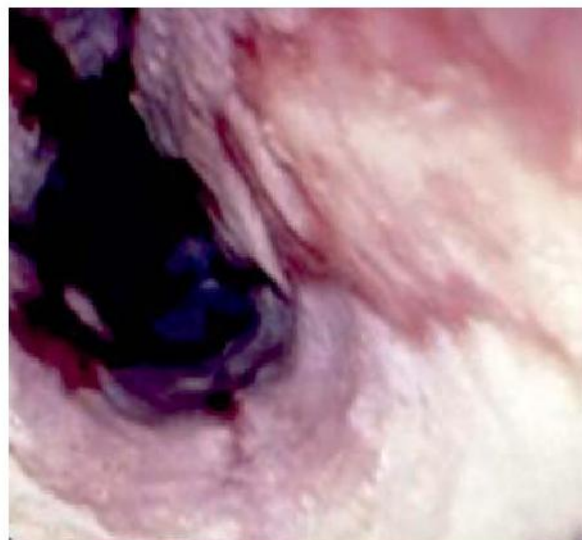
1. Опоясывающий герпес на правой руке с геморрагиями.

2. Офтальмический опоясывающий герпес.

3. и 4. Опоясывающий герпес на грудной клетке до лечения и (практически полное заживление) три недели спустя.



1



2

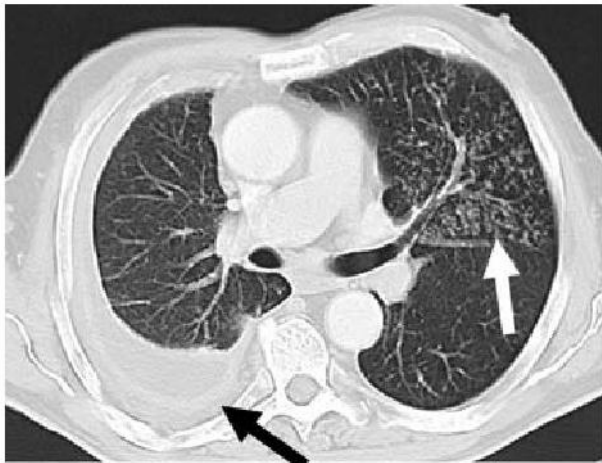


3

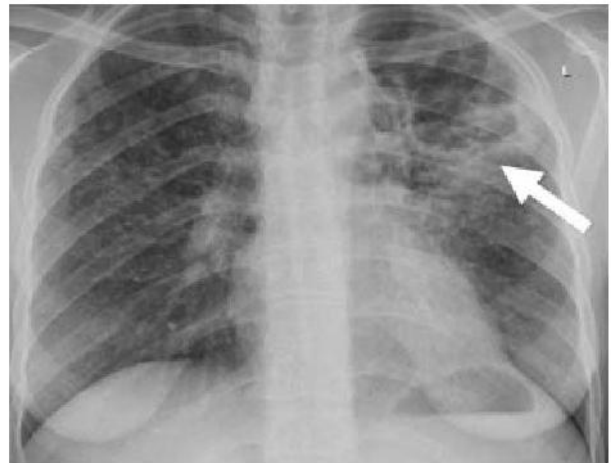
**Иллюстрация 8. Кандидоз**

1. Кандидоз полости рта (молочница полости рта)

2. и 3. Кандидозный эзофагит, эндоскопическая картина с типичными беловатыми наложениями



1



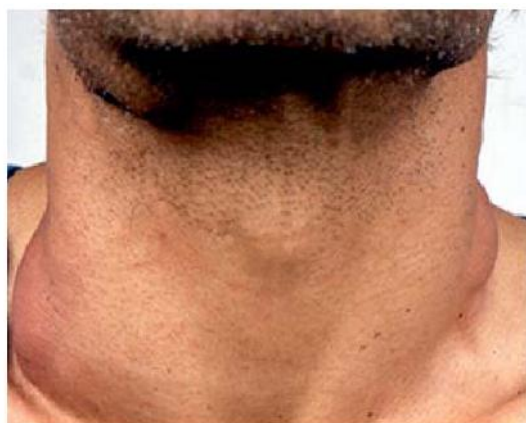
2



3

**Иллюстрация 9. Туберкулез, различные формы**

1. Туберкулезный плеврит с плевральным выпотом справа. Феномен «деревя в почках» слева – признак бронхогенного распространения и активности заболевания.
2. Кавернозно-экссудативный туберкулез верхней доли слева. Узловая инфильтрация справа.
3. Туберкулез с поражением селезенки.



1



2



3

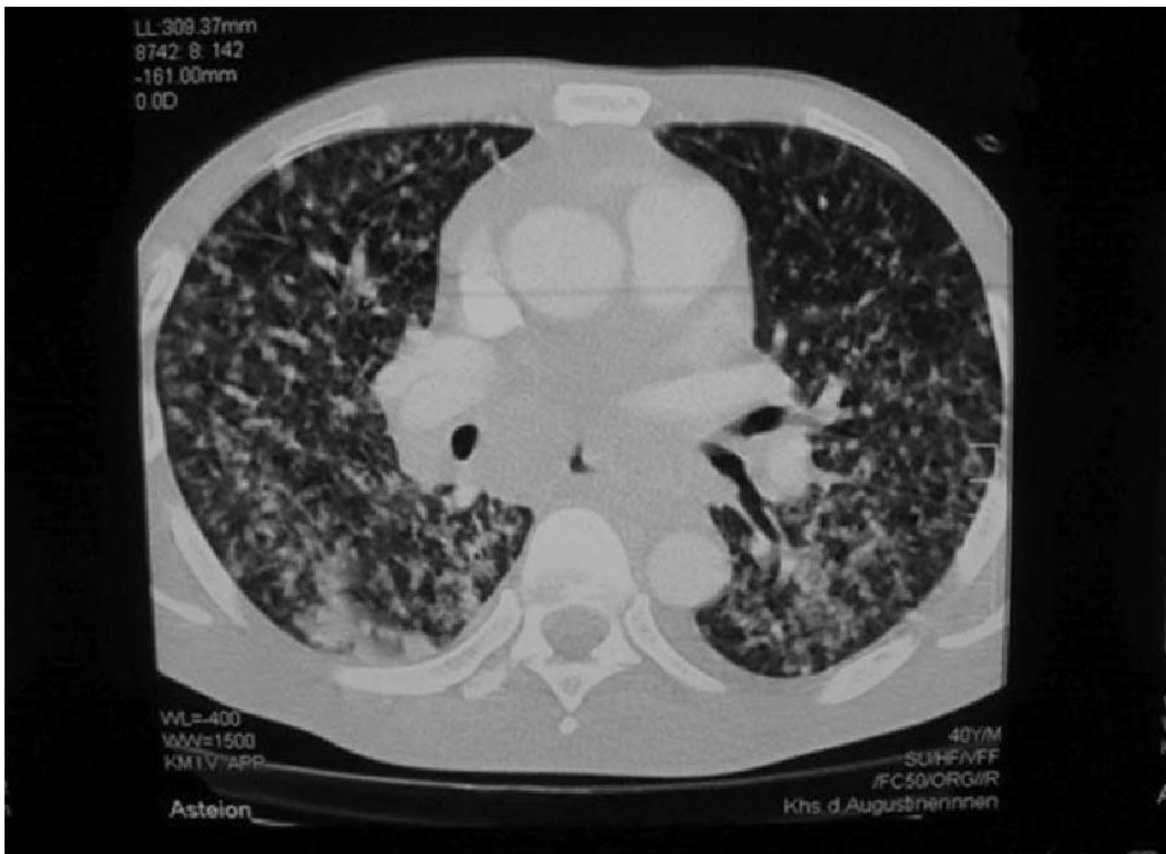
**Иллюстрация 10. Туберкулез периферических лимфатических узлов, абсцедирование** (во всех случаях наличие *M. tuberculosis* подтверждено культуральным методом). У всех трех пациентов проявления туберкулезной инфекции возникли в рамках воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ).



1

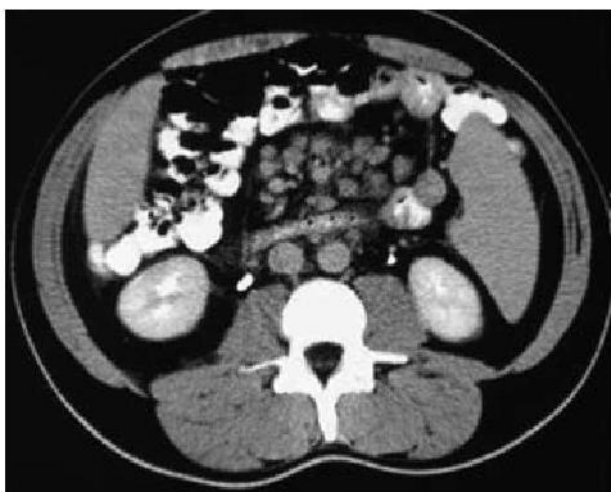


2



3

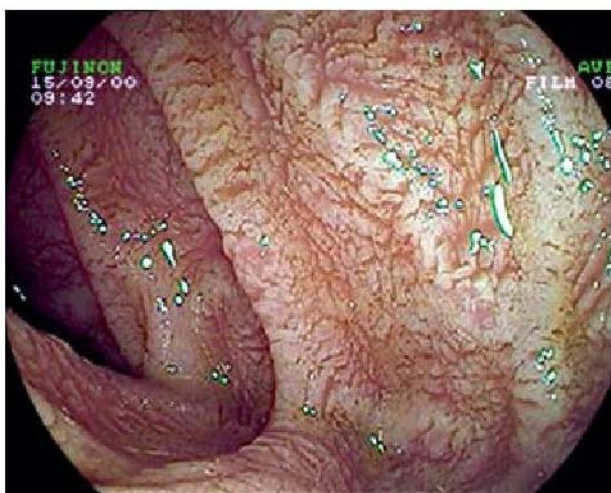
Иллюстрация 11. Милиарный туберкулез, рентгенограмма ОГК и КТ-сканы



1



2



3



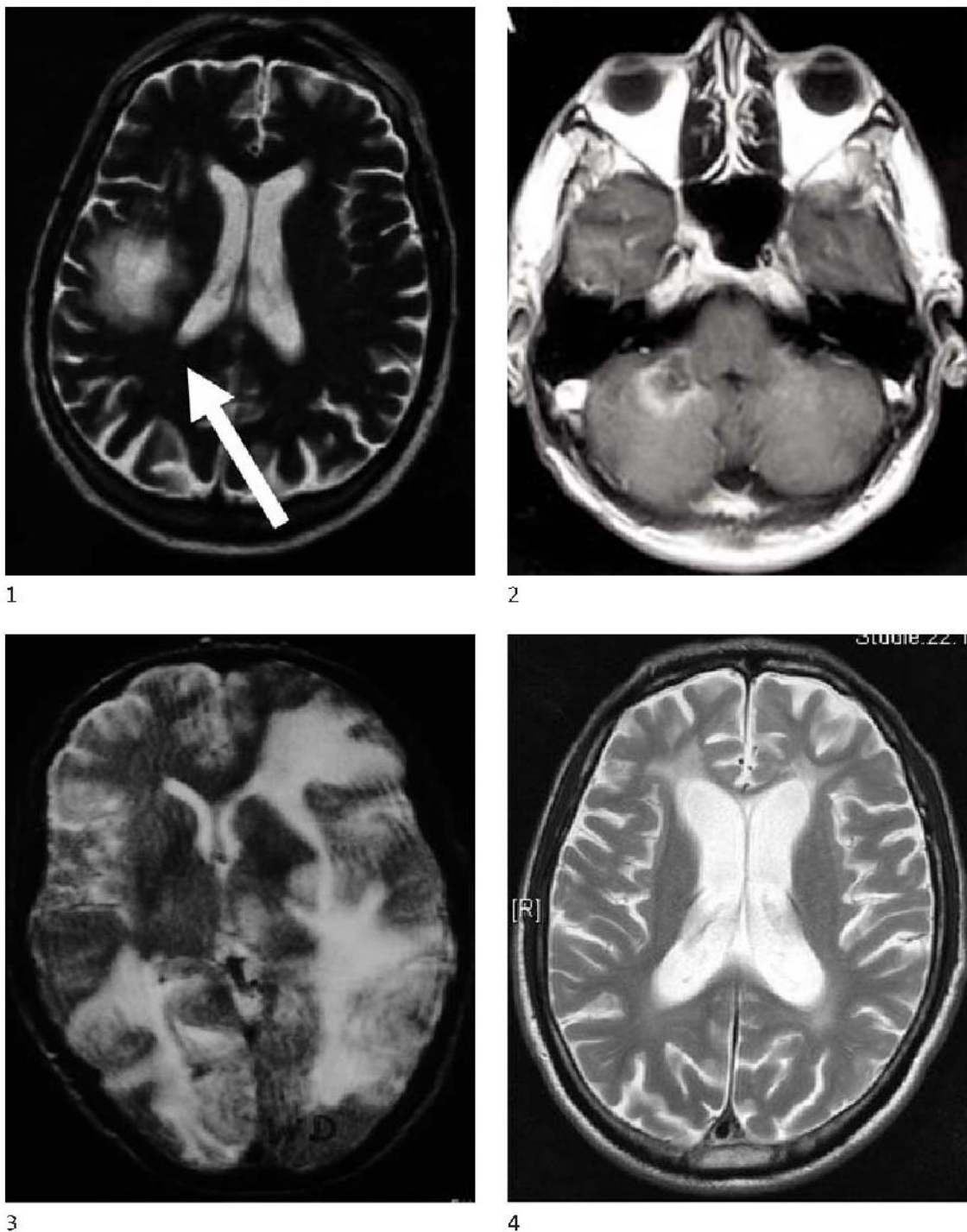
4

**Иллюстрация 12. Атипичные микобактериозы**

1. КТ ОБП с множественным увеличением лимфоузлов, вызванным инфекцией *M. avium intrazellulare* (МАИ).

2. Абсцесс с признаками поражения *M. xenopi* (проявления в рамках воспалительного синдрома восстановления иммунитета)

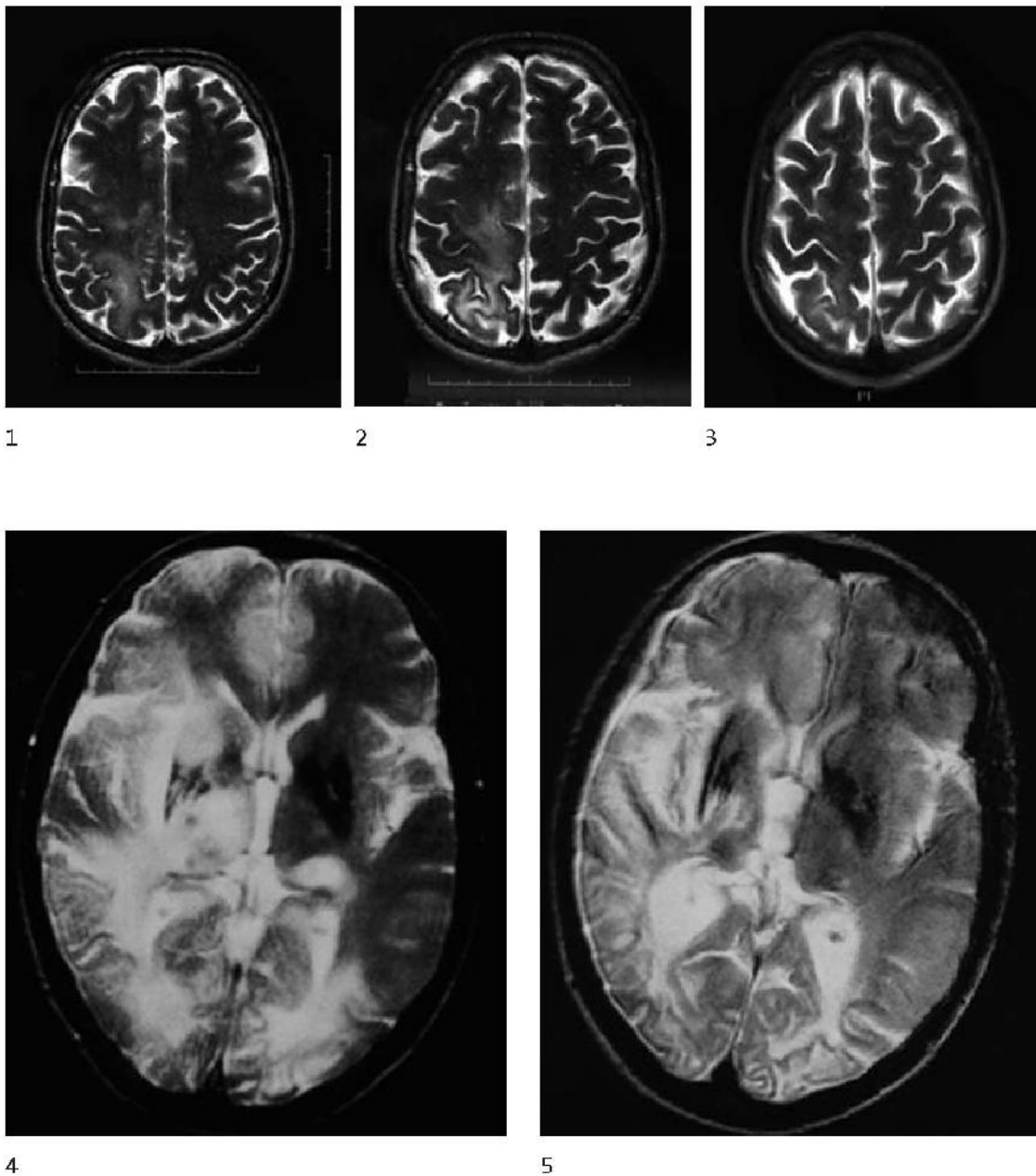
3. и 4. Поражение кишечника МАИ.



**Иллюстрация 13. ПМЛ и ВИЧ-энцефалопатия**

1. МРТ-картина с относительно небольшим объемом поражения ПМЛ (показано стрелкой, из ликвора выделен JCV-вирус)
2. Поражение мозжечка
3. Развернутая картина ПМЛ на МРТ.
4. T2-взвешенное МР-изображение в аксиальной проекции: 60-летний пациент с ВИЧ-энцефалопатией. Слабовыраженная атрофия, повышение интенсивности центральной части бокового желудочка у рострального и каудального конца. Справа – картина, типичная для ВИЧ-энцефалопатии, однако она не является специфичной или патогномоничной.





#### **Иллюстрация 14. ПМЛ и антиретровирусная терапия**

1 - 3. ПМЛ на фоне АРТ. Слева – поражение затылочной доли через 2 месяца после начала АРТ. В центре – максимальная степень поражения 2 месяца спустя. Справа – разрешение процесса еще через 3 месяца. Специфическое лечение ПМЛ не проводилось.

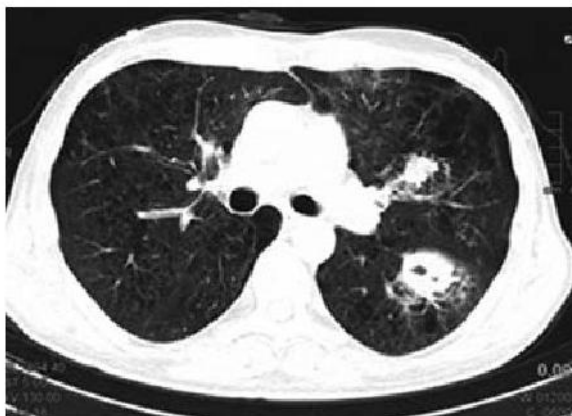
4. и 5. ПМЛ, МР-картина до начала АРТ и через 6 месяцев после начала АРТ. Частичное разрешение процесса (T2-взвешенное изображение)



1



2



3



4



5

**Иллюстрация 15. Микозы.**

1. Криптококкоз, КТ-картина
2. Криптококкоз, легочная форма
3. Аспергиллома (и ЦМВ-пневмония, оба заболевания подтверждены микробиологически)
4. и 5. Кожная инфекция, вызванная *Penicillium marneffii* (не относится к СПИД-индикаторным заболеваниям, но часто встречается в странах Юго-Восточной Азии!).



1



2



3



4



5



6

**Иллюстрация 16. Саркома Капоши, кожные поражения, характеризующиеся различным типом роста.**

Слева внизу – СК кожи пальца с мокнутием

Справа внизу – плоскостное поражение большой площади кожи в паховой области, где оно часто сопровождается лимфедемой соответствующей конечности.



1a



1b



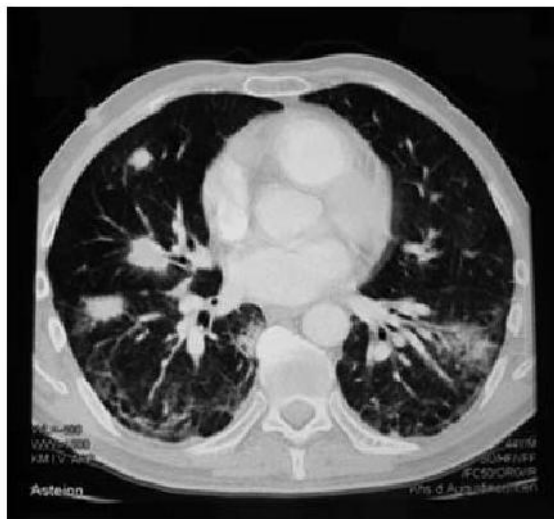
2



3



4



5

**Иллюстрация 17. Саркома Капоши с кожно-слизистыми/висцеральными проявлениями**

1a, b. Кожно-слизистые проявления СК, локализованные на твердом небе, до/после 4 курсов химиотерапии липосомальной формой доксорубицина

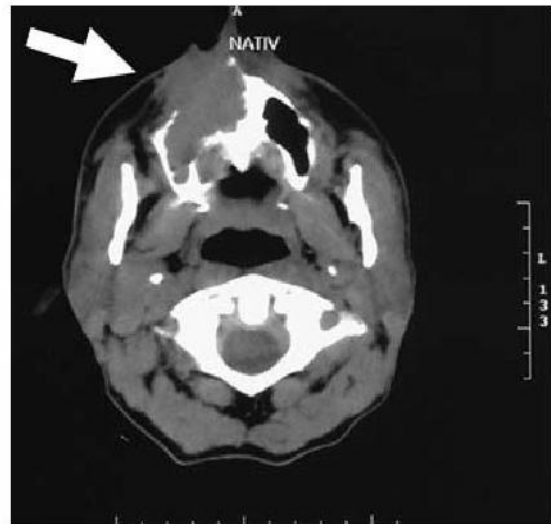
3. Поражение конъюнктивы

4. Поражение кишечника.

5. Легочная форма СК (плюс ПЦП)



1



2



3

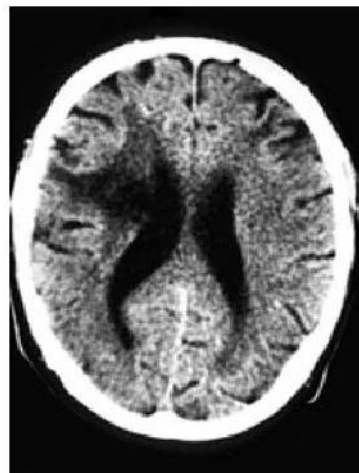
**Иллюстрация 18.**

**Неходжкинская лимфома (НХЛ)**

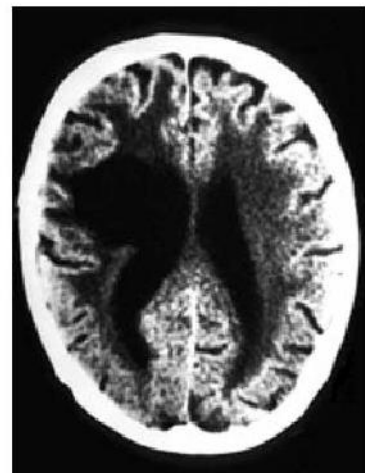
1. Лимфома Беркитта, характеризующаяся крайне быстрым ростом с последующим сдавливанием трахеи.
2. НХЛ центробластического типа с местно-деструктурирующим ростом в носовую полость.
3. Плазмобластическая лимфома полости рта (редкий подтип, встречается практически только при ВИЧ-инфекции).
4. Первичная лимфома ЦНС, крупное солитарное образование, накапливающее контрастное вещество.
5. Тот же пациент после лучевой терапии на область черепа, полная ремиссия.
6. Тот же пациент почти три года спустя, в настоящее время диагностирована деменция, вероятно, обусловленная действием облучения, выраженная атрофия головного мозга.



4



5



6



1



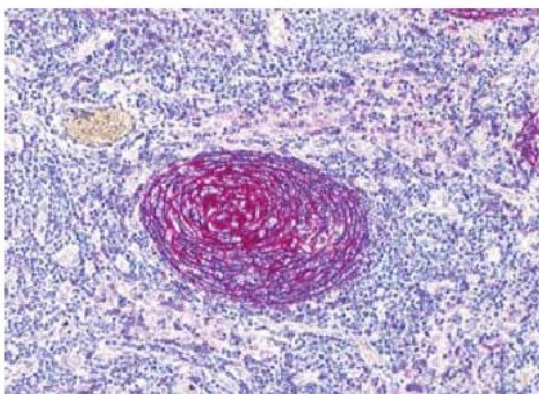
2



3



4



5

**Иллюстрация 19. Болезнь Ходжкина, мультицентрическая болезнь Кастанмана (МБК)**

1. и 2. Болезнь Ходжкина с типичными проявлениями со стороны шейных лимфатических узлов, до и после химиотерапии (полная ремиссия).
3. МБК с гепатоспленомегалией на КТ ОБП.
4. МБК, увеличенная набухшая селезенка (аутопсия)
5. МБК, характерная гистологическая картина герминального центра, имеющего слоистое концентрическое строение по типу «луковицы».



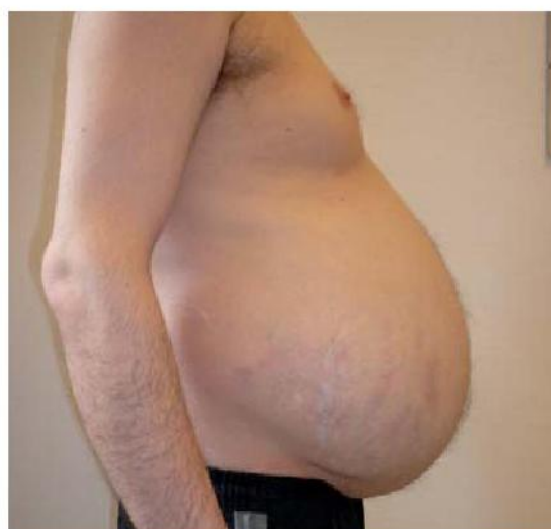
1



2



3



4



5

**Иллюстрация 20. Липодистрофия, гипертрофический тип.**

Вверху – «бычий горб». Внизу – выраженное абдоминальное ожирение, обратите внимание на сопутствующую липоатрофию ягодиц (особенно хорошо заметна на изображении слева)



1



2



3



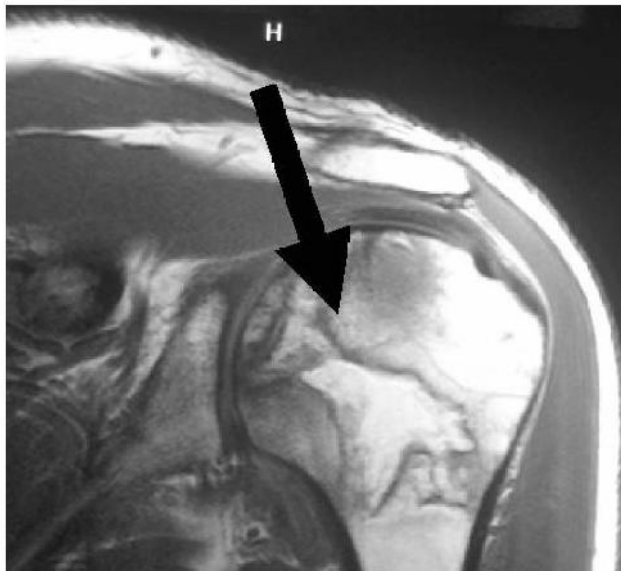
4

**Иллюстрация 21. Липодистрофия лица и конечностей.**

Практически полная потеря подкожной жировой ткани, выступающие поверхностные вены (изображение справа сверху: выше ключицы визуализируется место установки порта для катетера).

Причиной подобных изменений чаще всего является многолетний прием «старых» нуклеозидных аналогов (прежде всего D4T, DDI, AZT)





1



2



3

**Иллюстрация 22. Другие побочные эффекты антиретровирусной терапии.**

1. Аvascularный некроз плечевой кости (потенциально обусловлен АРТ, чаще всего развивается при сочетании нескольких факторов риска)
2. Проба сыворотки крови, полученная от пациента с гипертриглицеридемией > 3000 мг/дл на фоне терапии на основе ИП, содержащей, в том числе, саквинавир/г (разрешение патологических изменений после замены на схему терапии, не содержащую ИП)
3. Гангренозный эрготизм: некроз пальцев при приеме лопинавира/г в комбинации с эрготамином



1



2



3



4

**Иллюстрация 23. Лекарственная экзантема.**

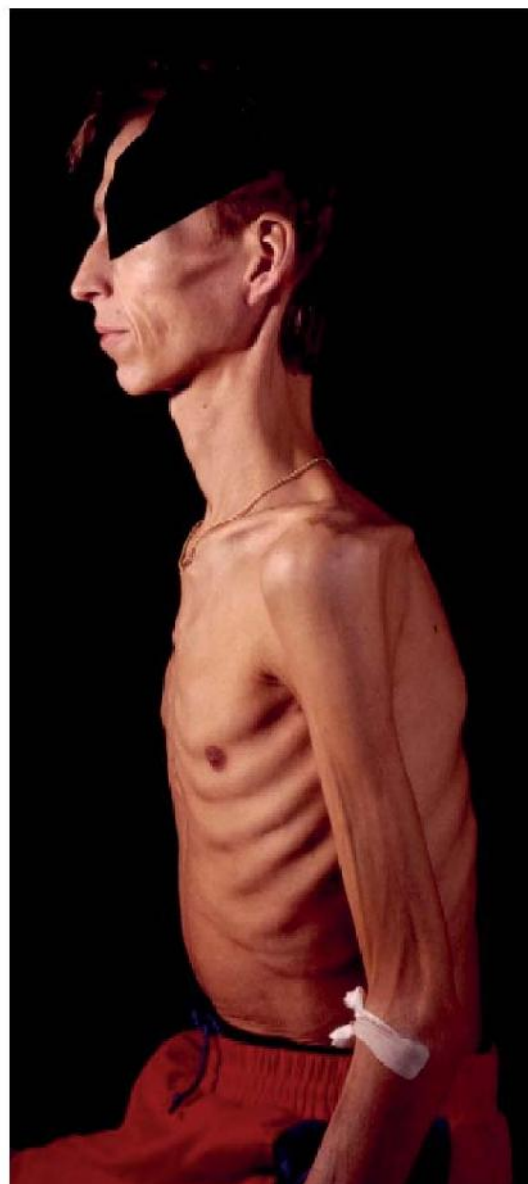
1 - 3. Классическая сыпь на фоне приема невирапина (через 1-3 недели после начала терапии)  
4. Экзантема на фоне приема дарунавира (клинически идентичны)



1



2



3

**Иллюстрация 24. Другие ВИЧ-ассоциированные изменения.**

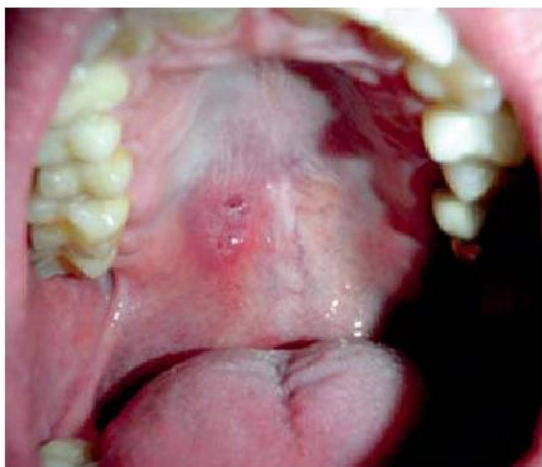
1. Типичная макулезная, не зудящая сыпь на туловище в рамках острой ВИЧ-инфекции.
2. Синдром кахексии.
3. Себорейный дерматит (важное индикаторное заболевание!) с шелушением в виде жирных желтых чешуек.



1



2



3



4



5



6

**Иллюстрация 25. Сифилис и дифференциальный диагноз ВЛГ**

- 1 - 3. Различные виды первичного аффекта при сифилисе, на половом члене, в перианальной области и в полости рта.
4. Бляшки на слизистой оболочке при сифилисе II, бляшковидные высыпания беловатого цвета с эритематозным ободком (на всех изображениях ВИЧ-инфицированные пациенты)
5. Венерическая лимфогранулема (ВЛГ), язва на половом члене при хламидийной инфекции 3 серотипа, обратите внимание на увеличение паховых лимфатических узлов (см. стрелку)
6. Крайне болезненная язва, также ВЛГ (сифилитические язвы чаще всего безболезненны!)



1



2



3



4



5

**Иллюстрация 26. Сифилис II (вторичный сифилис)**

Полиморфные высыпания на коже (не зудящие). Важное индикаторное заболевание – до 30 % всех случаев выставления диагноза «сифилис» происходит на фоне ВИЧ-инфекции.



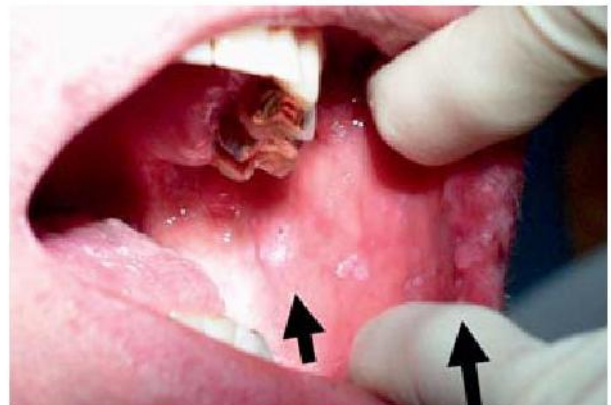
1



2



3



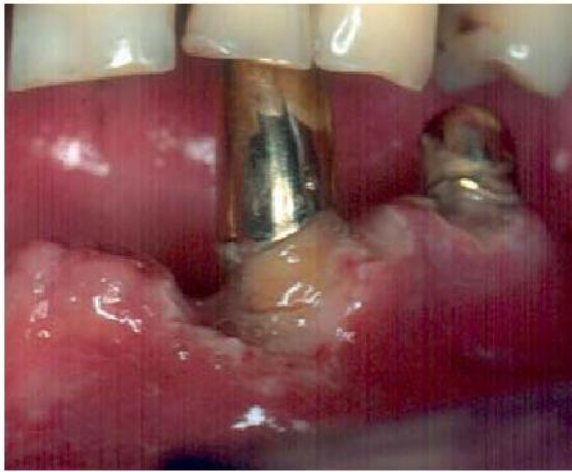
4

**Иллюстрация 27. Патологические изменения в полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов (проявления молочницы полости рта см. в разделе иллюстраций «Кандидоз»)**

1 и 2. ВЛПР, типичные не снимаемые наложения по краям языка.

3. Солитарные кондиломы в полости рта, расположенные на спинке языка.

4. Солитарные кондиломы полости рта на слизистой оболочке внутренней поверхности щек и в уголках рта.



1



2



3



4



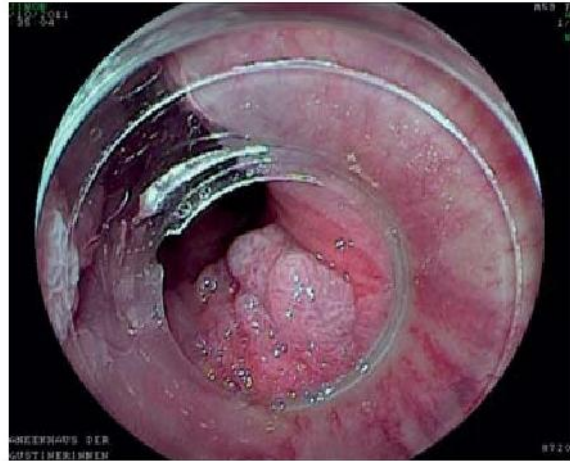
5

**Иллюстрация 28. Другие патологические изменения в полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов**

1. Некротизирующий пародонтит с изъязвлениями в области 33 и 35 зубов.
2. Линейная десневая эритема на вестибулярной поверхности десен.
3. Генерализованный хронический пародонтит.
4. Диссеминированные кондиломы на вестибулярной поверхности десен.
5. Язвы на вестибулярной поверхности десны в области 37 зуба.



1



2



3



4



5

**Иллюстрация 29. Остроконечные кондиломы и дифференциально-диагностические заболевания**

- 1. и 2. Анальные кондиломы
- 3. Кондиломы полового члена.
- 4. Бовеноидный папулез (плоские кондиломы)
- 5. Перианальное поражение контагиозным моллюском (*Mollusca contagiosa*), не является ВПЧ-ассоциированным заболеванием!

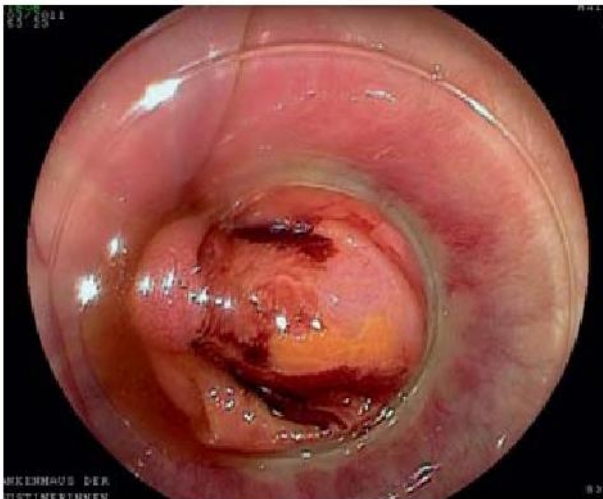




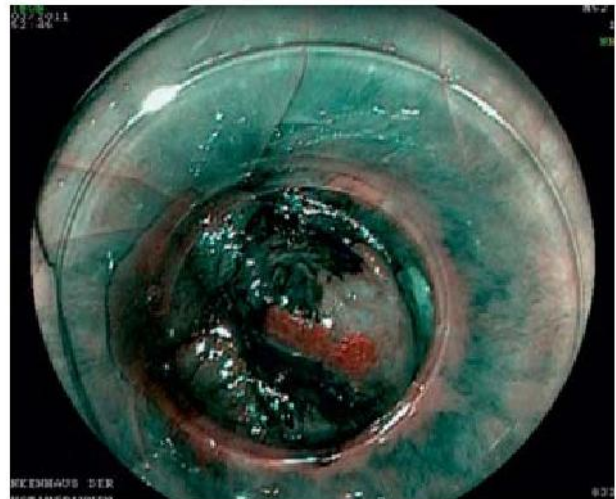
1



2



3



4

**Иллюстрация 30. Анальная интраэпителиальная неоплазия (АИН)**

1. Несколько поражений, классифицированных как АИН III.
2. Анальная карцинома/АИН III (нитевидный дренаж из-за образования свища/абсцедирования).
3. Анальная дисплазия, нативный препарат (желтый цвет)
4. Анальная дисплазия, окраска по технике FICE (красный цвет)



1



2



3



4

**Иллюстрация 31. Анальная карцинома и дифференциально-диагностические заболевания**

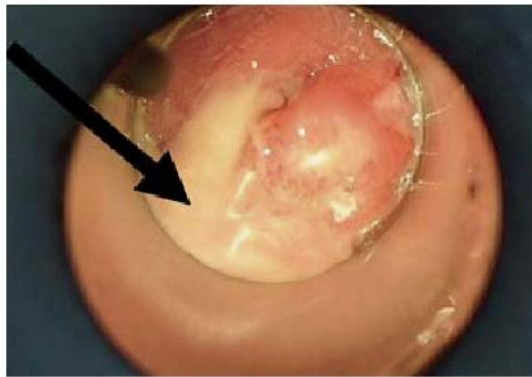
1. ВИЧ-инфицированная женщина, обратившаяся к врачу по поводу «геморроя». Диагноз: анальная карцинома pT2.
2. Анальная карцинома бородавчатого типа, пролабирующая из анального канала.
3. и 4. ВИЧ-инфицированный пациент с опухолью, существующей в течение трех недель (!), изначально возникло клиническое подозрение на анальную карциному, однако диагноз НЕ подтвердился, установлена воспалительная этиология заболевания (хламидии!)



1



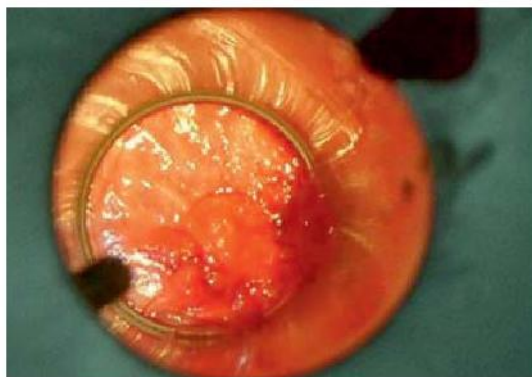
2



3



4



5



6

**Иллюстрация 32. Проктологические изменения воспалительного характера**

1. Анальная ЦМВ-инфекция с образованием резко болезненных язв.
2. Анальная ВПГ-инфекция, также резко болезненные язвы.
3. и 4. Гнойный (!) гонококковый проктит.
4. Резко болезненный гнойный проктит с индурацией слизистой оболочки (выявлены гонококковая и хламидийная инфекции)
5. Болезненная язва при венерической лимфогранулеме, при первичном обследовании ошибочно диагностирована анальная карцинома, полное заживление на фоне приема доксициклина

**Алфавитный указатель****3**

ЗТС ..... 80, 808

**А**

«Активировать и убить», стратегия .....	185
Абакавир .....	78, 808
Агенераза <i>см. Ампренавир</i>	
Адефовир .....	136
Азитромицин .....	813
АИН .....	504, 698
Активация иммунитета <i>см. Иммунная активация</i>	
Актиномикоз .....	464
Алкоголь .....	212
Аллергия на ННИОТ .....	321
Аловудин .....	137
Альтернирующая терапия .....	85, 229
Амдоксовир .....	136
Амикацин .....	409
Амфетамины .....	212
Амфотерицин В .....	810
Ампренавир .....	102
Анализ на ВИЧ .....	16
Анализ на ВИЧ, правовые аспекты .....	23
Анализ на тропизм .....	121, 347
Анальная интраэпителиальная неоплазия <i>см. АИН</i>	
Анальная карцинома .....	504, 698
Анемия на фоне АРТ .....	334
Анемия .....	519
Анализ на генотипическую резистентность .....	343
Анализ на фенотипическую резистентность .....	344
Ангулярный хейлит .....	709
Анкривирок .....	155
Антагонисты корцепторов .....	120, 149
Антагонисты CCR5 .....	146, 363
Антагонисты CXCR4 .....	150
Антидепрессанты .....	784
Антидепрессанты, лекарственные взаимодействия .....	864
Антипсихотики .....	786
Афты полости рта .....	671
Аплавирок .....	154
Апрепитант .....	150
Априцитабин .....	136
Аптивус <i>см. Типранавир</i>	
Артралгии .....	737
Артрит .....	737
АРТ у детей .....	591
Аспергиллез .....	456
Атазанавир .....	102, 358, 811
Атевирдин .....	142

Атовахон .....	812
Атрипла .....	93, 221, 812
Атипичный микобактериоз .....	418
Ацикловир .....	422, 809

## Б

«Берлинский пациент» .....	160
Базальноклеточный рак .....	673
Базедова болезнь .....	449
Базовые комбинации НИОТ .....	82
Базовые комбинации нуклеозидных препаратов .....	82
Бактериальные пневмонии .....	433, 732
Бактериальный вагиноз .....	555
Бациллярный ангиоматоз .....	457
Бевиримат .....	156
Бедахилин .....	410
Беременность .....	573
Беременность, планирование <i>см. Планирование беременности</i>	
Беременность группы риска .....	580
Болезнь Кастлемана .....	495
Болезнь Рейтера <i>см. Синдром Рейтера</i>	
Болезнь Ходжкина .....	492
Боль в груди .....	526
Боцепревир .....	616, 814
Бреканавир .....	143
Бронхиальная астма .....	733

## В

Вагиноз .....	555
Вакцина, профилактическая .....	51
Вакцинация .....	527
Вакцинация контактных лиц .....	527
Вакцинация перед путешествиями .....	540
Вакцинация против варицеллезной инфекции/ветряной оспы .....	532
Вакцинация против ВПЧ .....	532
Вакцинация против гепатита А .....	531
Вакцинация против гепатита В .....	530, 628
Вакцинация против желтой лихорадки .....	532
Вакцинация против кори .....	531
Вакцинация против пневмококковой инфекции .....	534
Вакцинация против столбняка .....	535
Вакцинация, постэкспозиционная .....	535
Вакцинация, профилактическая .....	51
Валганцикловир .....	394, 855
Вальпроевая кислота .....	184
Варденафил .....	797
Васкулит .....	740
Ватообразные очаги .....	394
ВГЧ-8 .....	467
Венерическая лимфогранулема .....	694
Взаимодействие лекарственных препаратов <i>см. Лекарственные взаимодействия</i>	
Вивекон .....	157

Видекс <i>см. DDI</i>	
Викривирок .....	131, 149
Виктрелис <i>см. Боцепревир</i>	
ВИО .....	12
Вирамун <i>см. Невирапин</i>	
Вирасепт <i>см. Нелфинавир</i>	
Виреад <i>см. Тенофовир</i>	
Виремия, низкий уровень <i>см. Низкий уровень виремии</i>	
Вирип .....	154
Вирус папилломы человека <i>см. ВПЧ</i>	
Вирусная нагрузка .....	9, 18
Вирусная нагрузка, методы определения .....	287
Вирусная нагрузка, перерывы в лечении .....	273
Вирусная нагрузка, скачки <i>см. Скачки вирусной нагрузки</i>	
Вирусологическая установочная точка .....	273
Витамины .....	162
Витекта <i>см. Элвитегравир</i>	
ВИЧАН .....	646
ВИЧ-ассоциированная деменция .....	764
ВИЧ-ассоциированная миелопатия .....	767
ВИЧ-ассоциированная нефропатия <i>см. ВИЧАН</i>	
ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство <i>см. HAND</i>	
ВИЧ-инфекция у женщин .....	549
ВИЧ-энцефалопатия <i>см. HAND</i>	
ВЛПР <i>см. Волосатая лейкоплакия полости рта</i>	
Волосатая лейкоплакия полости рта .....	398, 674, 709
Воринолат .....	185
Воспалительный синдром восстановления иммунитета .....	447
ВПЧ .....	504
ВПЧ-ассоциированные заболевания .....	557
Врачи-стоматологи, риск инфицирования .....	715
Врожденный иммунитет .....	35
Врожденный иммунный ответ .....	35
ВСВИ .....	447
ВСВИ, кожные проявления .....	672
ВСВИ, криптококковая инфекция .....	448
ВСВИ, микобактериальная инфекция .....	447
ВСВИ, туберкулезная инфекция .....	413
ВСВИ, ЦМВ-инфекция .....	448
Вспомогательные репродуктивные технологии .....	566
Вульвовагинальный кандидоз .....	556

## Г

Ганцикловир .....	831
Ген gag .....	27
Ген nef .....	27
Ген rev .....	27
Ген vif .....	28
Ген vpr .....	28
Ген vpr1 .....	28
Гендерные аспекты <i>см. ВИЧ-инфекция у женщин</i>	
Генерики .....	74, 132

Генитальный герпес .....	556
Геном .....	27
Гепатит В, коинфекция .....	626
Гепатит С, коинфекция .....	607
Гепатотоксичность АРП .....	317
Герпес зостер .....	425
Герпетические инфекции .....	307
Гидроксимочевина .....	159
Гингивит .....	710
Гинекологические аспекты .....	553
Гинекологические профилактические мероприятия .....	553
Гиперурикемия .....	739
Гипофосфатемия .....	651
Гистоплазмоз .....	458
Г-КСФ .....	159
Г-КСФ, ГМ-КСФ .....	159
Гломерулонефрит .....	647
Головная боль .....	523
Гонорея .....	691
Гормон роста, СТГ .....	332
Грипп .....	530
Грудное вскармливание .....	584
Гуморальный иммунный ответ .....	42

## Д

Даклатасвир .....	618, 819
Даклинза <i>см. Даклатасвир</i>	
Данные RKI .....	13
Данные UNAIDS .....	12
Дапивирин .....	142
Дапсон .....	820
Дарунавир .....	103, 359, 820
Даунорубин, липосомальная форма .....	821
Двухкомпонентная терапия .....	226
Дексельвуцитабин (Реверсет) .....	139
Делавирдин .....	93, 822
Делеция Δ-32 .....	32
Дендритные клетки .....	36
Депрессия .....	783
Дерматологическое обследование .....	667
Дерматомикозы .....	671
Дефицит витамина D .....	749
Диагностика у новорожденных <i>см. Новорожденные, диагностика</i>	
Диагностическое окно .....	21
Диарея .....	519
Диарея при АРТ .....	315
Диданозин <i>см. DDI</i>	
Дизентерия <i>см. Шигеллез</i>	
Диоксолантимин (DOT) .....	137
Дисгевзия <i>см. Изменение вкусовых ощущений</i>	
Дискордантный ответ .....	171
Дислипидемия .....	325

## 910 Алфавитный указатель

Дислипидемия, переключение терапии .....	241
Дистальная симметричная сенсорная полинейропатия <i>см. ДССП</i>	
Дисфагия .....	520
Длительная терапия .....	165
Доксорубин, липосомальная форма .....	823
Документ ЕКАФ .....	5, 304
Долгосрочная токсичность .....	239
Долгосрочная токсичность, перерывы в лечении .....	277
Долутегравир .....	115, 361, 823
Доравирин .....	141
ДССП .....	773

### Е

ЕК-клетки .....	37
Естественное течение ВИЧ-инфекции .....	7

### Ж

Жалобы со стороны заднего прохода .....	518
Желтуха .....	522
Желудочно-кишечные нарушения .....	314
Женщины <i>см. ВИЧ-инфекция у женщин</i>	

### З

Заболевания слюнных желез .....	711
Заболевания, передаваемые половым путем <i>см. ЗППП</i>	
Зависимость от психоактивных веществ .....	787
Зальцитабин <i>см. DDC</i>	
Зерит <i>см. D4T</i>	
Зиаген <i>см. Абакавир</i>	
Зидовудин <i>см. AZT</i>	
Злокачественная лимфома .....	476
Злокачественная лимфома кожи .....	672
ЗППП .....	684
Зуд .....	675

### И

Ибализумаб .....	147
Излечение .....	181
Излечение как цель лечения .....	181
Излечение стерильное <i>см. Стерильное излечение</i>	
Излечение функциональное <i>см. Функциональное излечение</i>	
Изменение вкусовых ощущений .....	521
Изозид .....	408
Изониазид .....	834
Изоспороз .....	459
Иммунитет слизистых оболочек .....	44
Иммунная активация .....	45
Иммунотерапия .....	159
Инвираза <i>см. Саквинавир</i>	
Ингибиторы HDAC .....	185
Ингибиторы гистоновой деацетилазы .....	185
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы <i>см. Статины</i>	



Ингибиторы интегразы .....	111, 265
Ингибиторы интегразы, новые .....	145
Ингибиторы интегразы, резистентность .....	351
Ингибиторы переноса цепи интегразой .....	111
Ингибиторы прикрепления .....	146
Ингибиторы проникновения .....	120
Ингибиторы проникновения, новые .....	146
Ингибиторы проникновения, резистентность .....	350
Ингибиторы протеазы .....	100, 223
Ингибиторы протеазы, аллергия .....	321
Ингибиторы протеазы, новые .....	143
Ингибиторы слияния .....	128, 154, 363
Ингибиторы созревания .....	156
Ингибиторы ФДЭ-5 .....	796
Ингибиторы хеликазы .....	423
Индекс СРЕ .....	766
Индекс пенетрации в ЦНС .....	766
Индинавир .....	105, 832
Индинавир, побочные эффекты .....	670
Индукционная терапия .....	226
Инкубационный период .....	59
Инсиво <i>см. Телапревир</i> .....	
Инсулинорезистентность .....	325
Интеграция вирусной ДНК .....	111
Интеленс <i>см. Этравирин</i> .....	
Интерлейкин-2 .....	160
Интерлейкин-7, -12 .....	161
Интерферон .....	833
Интерферон в лечении HCV-инфекции .....	611
Интерферон в лечении ВИЧ-инфекции .....	160
Интерферон в лечении СК .....	470
Инфаркт миокарда .....	326
Инфекции, передаваемые половым путем <i>см. ЗППП</i> .....	
Инфицирование .....	800
ИППП <i>см. ЗППП</i> .....	
ИП, резистентность .....	350
Исентресс <i>см. Ралтегравир</i> .....	
Исследование Delta .....	69
Исследование IDEAL .....	201
Исследование PARTNER .....	305
Исследование Predict .....	78
Исследование RV144 .....	54
Исследование SMART .....	277
Исследование STEP .....	54
Исследования по интенсификации лечения .....	184
Исследования по переключению терапии <i>см. Переключение терапии</i> .....	
История .....	69
История ВИЧ-медицины .....	69
Итраконазол .....	835
Ишемическая болезнь сердца .....	719

## К

Каботегравир .....	132, 145
Каланолид А .....	142
Калетра <i>см. Лопинавир</i>	
Кандидоз .....	398
Кандидоз полости рта .....	398, 708
Кандидозный эзофагит .....	398
Каннабиноиды .....	162
Каправирин (AG1549) .....	142
Капреомицин .....	409
Кахексия .....	453
Кашель .....	522
Квантифероновый тест на туберкулезную инфекцию .....	406
Кесарево сечение <i>см. Плановое кесарево сечение</i>	
Кивекса .....	83, 835
Киностатин .....	143
Кларитромицин .....	816
Классификация CDC .....	8, 11
Классификация CDC, дети .....	592
Классификация OHARA .....	708
Классы действующих веществ .....	216
Классы лекарственных средств .....	216
Клиндамицин .....	816
Коактинон .....	142
Кобицистат .....	101, 114, 817
Кожная проба с туберкулином .....	406
Кожные заболевания .....	666
Кокцидиомикоз .....	460
Количество клеток CD4, перерывы в лечении .....	273
Количество клеток CD4, дети .....	593
Количество клеток CD4, начало лечения .....	195
Кольцевая ДНК с длинными концевыми повторами .....	185
Комбивир .....	84, 817
Комплаентность .....	207
Кондиломы .....	678
Контагиозный моллюск .....	674
Контрацепция .....	554
Контроллер после лечения .....	35, 181
Кортикостероиды .....	161
Корь .....	531
Костная ткань, патологические процессы .....	743
Ко-тримоксазол .....	382, 818
Криксиван <i>см. Индинавир</i>	
Криптококкоз .....	440
Криптоспоридиоз .....	437
Кровоточивость .....	334
Ксеродермия .....	679
Курение .....	719

## Л

Лабиальный герпес .....	709
Лактацидоз .....	334

Ламивудин <i>см. ЗТС в начале раздела</i>	
Латентная туберкулезная инфекция .....	413
Латентные резервуары .....	183
Легочная гипертензия .....	724
Легочные осложнения .....	730
Ледипасвир .....	836
Лейшманиоз .....	461
Лекарственные взаимодействия .....	212
Лекарственные взаимодействия, таблицы .....	857
Лекарственные реакции .....	668
Лерсивирин (UK 453,061) .....	142
Летермовир .....	395
Лимфаденопатия .....	524
Лимфоидная интерстициальная пневмония .....	734
Лимфома Беркитта .....	483
Лимфома Ходжкина <i>см. Болезнь Ходжкина</i>	
Линезолид .....	409
ЛИП .....	734
Липодистрофия .....	238, 324
Липосакция .....	332
Липосомальный даунорубицин .....	470
Липосомальный доксорубицин .....	470
Литалир <i>см. Гидроксимочевина</i>	
Лихорадка .....	521
Лобукавир .....	139
Ловирид .....	142
Лоденозин (FddA) .....	139
Лопинавир .....	105, 837
Лопинавир, резистентность .....	358

## М

Малярия .....	544
Малярия, профилактика .....	542
Маравирок .....	123, 228, 837
Марибавир .....	395
МБТ <i>см. Туберкулез</i>	
Мега-ВААРТ .....	184, 266
Место инъекции .....	670
Метаболический синдром .....	325
Методы анализа .....	16
Метформин .....	332
Механизмы развития резистентности .....	349
Миелопатии .....	767
Микофенолат .....	162
Микробицидные средства .....	308
Микроспоридиоз .....	463
Милиарный туберкулез .....	403
Миопатии .....	739, 780
МЛУ-вирусы .....	260
МЛУ-туберкулез .....	401
Мозенавир .....	143
Моксифлоксацин .....	409

Молочница полости рта .....	398
Мониторинг АРТ .....	286
Монотерапия .....	229
Морфология ВИЧ .....	26
Мультирезистентные вирусы .....	277
Мультицентрическая болезнь Каastleмана .....	495
Мурабутид .....	161
Мягкий шанкр .....	696

## Н

Наркотики .....	212
Нарушения зрения .....	525
Нарушения сердечного ритма .....	722
Нарушения фертильности .....	567
Начало лечения .....	190
Невирапин .....	91, 839
Невирапин, побочные эффекты .....	317
Нейролептики .....	786
Нейтрализующие антитела .....	52
Нелфинавир .....	106, 838
Немедленное начало лечения .....	302
Не-СЗН .....	502
Не-СПИД-индикаторные злокачественные новообразования <i>см. Не-СЗН</i> .....	
Неудача в лечении .....	165
Нефролитиаз .....	649
Нефропатия .....	644
Нефропротекция .....	642
Нефротоксичность .....	320
Неходжкинские лимфомы .....	477
Низкий уровень вiremии .....	166
Никавир .....	138
Никотиновая кислота .....	331
ННИОТ .....	90, 221
ННИОТ, новые .....	141
ННИОТ, резистентность .....	350
ННИОТ, повышенная чувствительность .....	267
Новорожденные, диагностика .....	21
Нокардиоз .....	463
Норвир <i>см. Ритонавир</i> .....	
Ночная потливость .....	524
Нуклеозидные аналоги .....	77
Нуклеозидные аналоги, новые .....	136
Нуклеозид-сберегающая терапия .....	228, 243
НХЛ .....	477

## О

«Отпочковывание» вирусных частиц .....	34
Обзорная информация о лекарственных препаратах .....	73
Обрезание .....	305
Обыкновенный псориаз .....	675
ОВДП .....	771
Одышка .....	520

Олизио см. Симепревир	
Опоясывающий герпес см. Герпес зостер	
Оппортунистические инфекции .....	377
Опросник .....	514
Остеомаляция .....	747
Остеомиелит .....	752
Остеонекроз .....	752
Остеопороз .....	333, 743
Острая ВИЧ-инфекция .....	58
Остроконечные кондиломы .....	558, 697
Острый воспалительный демиелинизирующий полинейропатия см. ОВДП	
Острый гепатит С .....	611
Отеки .....	524
Открытие ВИЧ .....	4
Отрубевидный (разноцветный) лишай .....	674

## П

Паклитаксел в лечении СК .....	470
Панкреатит .....	80
Панобиностат .....	185
Папулезный дерматоз .....	674
Парестезии .....	525
Педиатрические аспекты .....	591
Пентамидин .....	840
Первая беседа с пациентом .....	514
Первичная выпотная лимфома .....	484
Первичная лимфома ЦНС .....	490
Первичная резистентность .....	210, 353
Первичная терапия .....	205
Передача ВИЧ .....	5, 800
Передача первично резистентных штаммов .....	351
Передача резистентных штаммов .....	351
Переключение терапии .....	245
Перерывы в лечении .....	273
Перикардальный выпот .....	722
Периферическая полинейропатия .....	332
Пиразинамид .....	406
Пириметамин .....	841
Питреливир .....	423
Плазменная концентрация см. ТЛМ	
Плазмобластические НХЛ .....	484
Планирование беременности .....	566
Плановое кесарево сечение .....	581
ПМЛ .....	428
Пневмоцистная пневмония .....	379
Пневмоцисты, резистентность .....	383
Побочные эффекты .....	238, 314
Повышенная чувствительность .....	267
Подагра .....	739
Поддерживающая терапия .....	251
Поздно обратившиеся пациенты .....	197
Поли-L-молочная кислота (Нью-Филл®) .....	332

Полиморфизм гена gag .....	156
Полирадикулит .....	771
Пороговое значение .....	345
Пороговое значение CD4 .....	378
Постнатальная профилактика .....	583
Постэкспозиционная профилактика .....	800
Потеря массы тела .....	521
Почесуха узловатая .....	675
Почечная недостаточность .....	651
Предполагаемый фенотип .....	347
Презиста <i>см. Дарунавир</i>	
Препараты длительного действия .....	132
Прием препаратов, условия <i>см. Условия приема препаратов</i>	
Приобретенный иммунный ответ .....	38
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия <i>см. ПМЛ</i>	
Простой герпес .....	422
Протеинурия .....	644
Противовоспалительные средства .....	742
Протионамид .....	409
Профессиональный контакт .....	22
Профилактика .....	300
Профилактика инфицирования .....	580
Профилактика передачи инфекции от матери к ребенку .....	580
ПрЭП <i>см. Предэкспозиционная профилактика</i>	
Психические заболевания .....	783
Психозы .....	786
Псориаз обыкновенный <i>см. Обыкновенный псориаз</i>	
Путешествия .....	540
Пути заражения .....	4
ПЦП, дети .....	601
ПЦП .....	379
ПЦП, почечная недостаточность .....	655
ПЦР <i>см. Вирусная нагрузка</i>	
ПЭП <i>см. Постэкспозиционная профилактика</i>	

## Р

«Раздевание» вируса .....	33
«Ребенок Миссисипи» .....	182
Радикулит .....	771
Рак легкого .....	508
Рак шейки матки .....	558
Рак яичка .....	507
Ралтегравир .....	112, 360, 843
Ралтегравир, интенсификация терапии .....	184
Ралтегравир, таблетки по 600 мг .....	133
Раннее выявление .....	477
Расстройства личности .....	789
Расчет СКФ .....	643
Рацивир .....	138
РГЧ к абакавиру .....	78, 322
Реактивный артрит .....	737
Реакции в месте инъекции .....	323

Реакции на лекарственные препараты <i>см. Лекарственные реакции</i>	
Реатаз <i>см. Атазанавир</i>	
Резервная терапия .....	260
Резистентность .....	343
Резистентность первичная <i>см. Первичная резистентность</i>	
Резистентность, таблицы .....	366
Резистентность трехклассовая <i>см. Трехклассовая резистентность</i>	
Резистентность, механизмы развития <i>см. Механизмы развития резистентности</i>	
Рекомбинантные вирусные векторы .....	53
Ремун .....	162
Репликационный цикл .....	30
Рескриптор <i>см. Делавирдин</i>	
Ретровир <i>см. AZT</i>	
Рибавирин .....	611, 843
Рилпивирин .....	95, 846
Рилпивирин, резистентность .....	357
Рилпивирин-LA .....	132
Риск инфицирования .....	7, 800
Риск прогрессирования .....	191
Ритонавир .....	100, 104, 847
Ритуксимаб .....	481, 497
Рифабутин .....	408, 844
Рифампицин .....	406, 845
Родококкоз .....	465
Ромидепсин .....	185
Рутинные лабораторные исследования .....	286

## С

Саквинавир .....	106, 848
Сальмонеллезная септицемия .....	445
Саркоидоз .....	449, 741
Саркома Капоши .....	467
Сдвиг в сторону «дикого типа» .....	277
Сдвиг тропизма .....	122
СДИЛ .....	773, 778
Себорейный дерматит .....	677
Сексуальная дисфункция .....	792
Секта дуесбергянцев .....	210
Сенситайзеры инсулина .....	330
Сердечная недостаточность .....	720
Сердечно-сосудистый риск .....	325
Сероконверсия .....	60
Серосортинг .....	300
Силденафил .....	796
Симепревир .....	618, 848
Синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза <i>см. СДИЛ</i>	
Синдром Рейтера .....	737
Синдром Фанкони .....	650
Система HLA .....	38
Системная красная волчанка .....	741
Сифилис .....	685
Сифувиртид .....	154

Скачки вирусной нагрузки .....	168
СКФ, расчет <i>см. Расчет СКФ</i>	
Слияние клетки с вирусом .....	31
Совальди <i>см. Софосбувир</i>	
Сопутствующие заболевания .....	211
Софосбувир .....	617, 849
Способность выражать согласие .....	790
Ставудин <i>см. D4T</i>	
Стадии ВИЧ-инфекции .....	11
Стадии по Фибигу .....	59
Стампидин .....	138
Статины .....	331
Статины, лекарственные взаимодействия .....	871
Стерильное излечение .....	181
Стоимость терапии .....	75
Стоматит .....	671
Стоматологические манипуляции .....	715
Стрептомицин .....	406
Стрибилд .....	114, 225, 850
Стрибилд, нефротоксичность .....	650
Судорожный припадок .....	523
Сульфадиазин .....	851
Сустива <i>см. Эфавиренз</i>	
Сухость кожи <i>см. Ксеродермия</i>	
Сыпь .....	520

## Т

Таблетки QUAD <i>см. Стрибилд</i>	
Тадалафил .....	797
Такролимус .....	662
Талидомид .....	499
Телапревир .....	616, 852
Телзир <i>см. Фосампренавир</i>	
Тенофовир .....	81, 853
Тенофовир, нефротоксичность .....	320, 651
Тенофовир, переключение .....	242
Тенофовира алафенамид .....	137
Терапевтический лекарственный мониторинг .....	296
Терапия под прямым наблюдением .....	208
Тестостерон .....	454, 798
Тиазолидины .....	332
Тивикей <i>см. Долутегравир</i>	
Тимидиновые аналоги, переключение .....	241
Типранавир .....	107, 359, 855
Т-лимфоциты .....	38
Т-лимфоциты CD4+ .....	9, 41, 290
Т-лимфоциты CD8+ .....	39
Т-лимфоциты-супрессоры .....	42
ТЛМ <i>см. Терапевтический лекарственный мониторинг</i>	
Токсоплазмоз головного мозга .....	387
Токсоплазмоз, почечная недостаточность .....	655
Торговые наименования .....	74



Точки приложения действия АРП .....	73
Тошнота на фоне АРТ .....	315
Травма иглой .....	20
Трансплантация органов .....	659
Трансплантация печени .....	659
Трансплантация почки .....	659
Трансплантация сердца .....	662
Трансплантация стволовых клеток .....	121, 485
Трехклассовая неудача в лечении .....	260
Трехклассовая резистентность .....	260
Трехкомпонентная нуклеозидная поддерживающая терапия .....	254
Тризивир .....	230, 855
Триумек .....	115, 226
Трициклические антидепрессанты .....	785
Тромбоцитопения .....	526, 756
Трувада .....	83, 856
Туберкулез .....	401
Туберкулез, дети .....	602
Туберкулоостатики .....	401
Т-хелперы-17 .....	42

## У

Узловатая чесуха <i>см. Почесуха узловатая</i>	
Усиление терапии .....	100
Условия приема препаратов .....	206
Успех лечения .....	165
Установочная точка вирусной нагрузки .....	9

## Ф

Фенотип предполагаемый <i>см. Предполагаемый фенотип</i>	
Фибраты .....	331
Флуконазол .....	829
Флуконазол, резистентность .....	399
Фолликулиты .....	672
Фосалвудин .....	137
Фосампренавир .....	104, 359, 831
Фоскарнет .....	832
Фозивудин .....	137
Функциональное излечение .....	182
Фузеон <i>см. Энфувиртид</i>	
Фармакоэтансер .....	131
Фосфазид .....	138
ФКЭ .....	131

## Х

ХВДП .....	771
Хемокиновые рецепторы .....	30
ХИВИД <i>см. DDC</i>	
Хламидиоз .....	694
ХОБЛ .....	734
Хронический воспалительный демиелинизирующий полинейропатия <i>см. ХВДП</i>	

## Ц

Целзентри <i>см. Маравирок</i>	
Цель лечения .....	165
Ценикривирок .....	149
Цидофовир .....	815
Циклосерин .....	409
Циклоспорин .....	662
Циклоспорин А .....	159
ЦИН .....	559
Циркумцизия <i>см. Обрезание</i>	
Цитомегалия <i>см. ЦМВ-инфекция</i>	
Цитотоксические Т-лимфоциты .....	39
ЦМВ-инфекция .....	393
ЦМВ-инфекция, дети .....	602
ЦМВ-инфекция, местное лечение .....	395
ЦМВ-инфекция, почечная недостаточность .....	655
ЦМВ-ретинит .....	393
ЦМВ-энцефалит .....	765

## Ч

Чесотка .....	677
Четырехкомпонентная нуклеозидная терапия .....	230

## Ш

Шигеллез .....	704
----------------	-----

## Э

Эдурант <i>см. Рилпивирин</i>	
Эфавиренз .....	93, 825
Эфавиренз, побочные эффекты .....	332
Эфавиренз-ЛА .....	133
Элиминация ВИЧ .....	301
Элитный контроллер .....	181
Элвитегравир .....	114, 361, 825
Элвацитабин .....	137
Эмивирин .....	142
Эмфизема .....	734
Эмтрицитабин <i>см. FTC</i>	
Эмтрива <i>см. FTC</i>	
Эндокардит .....	723
Энфувиртид .....	128, 852
Энтекавир .....	630
Эпидемическая ситуация .....	2, 12
Эпивир <i>см. ЗТС</i>	
Эрадикационная концепция .....	183
Эректильная дисфункция .....	792
Эритропоэтин .....	826
Этамбутол 408, .....	828
Этравирин .....	94, 829
Этравирин, резистентность .....	356
Эвионера .....	95, 222, 829
Экстренное извещение .....	23

Экспресс-тесты .....	20
Энфувиртид, побочные эффекты .....	323, 670

### A

AIC 292 .....	141
ALLINI .....	145
AMD 11070 .....	151
AMD 3100 .....	151
AMNOG .....	131
АРОБЕС3G .....	28
АТС см. <i>Априцитабин</i>	
AVX-754 см. <i>Априцитабин</i>	
AZT .....	79, 813

### B

Bartonella quintana .....	457
BCH-10652 .....	136
BIRL355 BS .....	142
BIT-225 .....	157
BMS-488043 .....	146
BMS-663068, 626529 .....	146
BMS-707035 .....	145
BMS-806 .....	154

### C

CCR5 .....	30
CD4-рецептор .....	30
CMX 157 .....	136
Cryptococcus neoformans .....	440
CXCR4 .....	30

### D

D4T PRC .....	134
D4T .....	80, 819
DAART .....	208
DAPD .....	136
DDC .....	79
DDI .....	80, 822
DG17 .....	143
DOT .....	208
DPC 083, 961 .....	142
DPC 684 и 681 .....	143

### E

EFdA .....	137
Enterocytozoon bieneusi .....	463
ESN-196 .....	150

**F**

FTC ..... 81, 826

**G**

GBV-C-инфекция ..... 634  
 gp120 ..... 26  
 gp41 ..... 26  
 GS-7340 *см. TAF*  
 GS 9005 ..... 143  
 GS-9350 *см. Кобицистат*  
 GSK-1349572 *см. Долутегравир*  
 GSK-364735 ..... 145  
 GSK-744 *см. Каботегравир*  
 GW420867X, GW8248 ..... 142  
 GW-5624 ..... 142

**H**

HAND ..... 761  
 HBV-инфекция ..... 626  
 HBY-097 ..... 142  
 HCV-инфекция ..... 607  
 HGS004 ..... 150  
 HLA-B5701, скрининг ..... 322  
 HTLV-1 ..... 3

**I**

IDX-899 ..... 142  
 IGRA ..... 406

**J**

JE-2147 ..... 143

**K**

KP-1461 ..... 139  
 KRH-3955, -3140 ..... 151

**L**

L-870810 ..... 145  
 LEDGIN ..... 145

**M**

MAC ..... 418  
 MIV-150 ..... 142  
 MIV-210, -310 ..... 139  
 MK-0518 *см. Ралтегравир*  
 MK-1439 *см. Доравирин*  
 MK-2048 ..... 145  
 MPC-9055 *см. Вивекон*  
 Mycobacterium avium complex *см. MAC*  
 Mycobacterium kansasii ..... 418

**P**

p24 .....	26
PA1050040 .....	156
PA-457 см. Бевиримат	
Penicillium marneffeii .....	464
PF-03716539 .....	132
PF-232798 .....	149
PL-110 .....	143
PNU 142721 .....	142
POL3026 .....	152
Pro-140 .....	150
Pro-542 .....	155

**R**

R5-вирусы .....	121
RDEA806 .....	141
RO033-4649 .....	143

**S**

S-1360 .....	145
SCH532706 .....	149
SCH-C .....	155
SCH-D см. Викривирок	
SM-309515 .....	143
SP01A .....	154
SPD-754 см. Априцитабин	
SPD-756 (BCH-13520) .....	139
SPI-256 .....	143
SPI-452 .....	131

**T**

T-1249, T-649 .....	155
T-20 см. Энфувиртид	
ТАК-652 см. TBR-652	
ТАК-799, ТАК-220 .....	155
TAM .....	352
TBC см. Туберкулез	
TBR-652 (ТАК-652) см. Ценикривирок	
THC .....	162
TMC 120 (дапивиридин) .....	142
TMC-114 см. Дарунавир	
TMC-125 см. Этравирин	
TMC-126 .....	143
TMC-278 см. Рилтевирин	
TMC-310911 .....	143
TMC-558445 .....	132
TNX-355 см. Ибализумаб	
TRI-999, -1144 .....	154
TRIM5 $\alpha$ .....	33
Trypanosoma cruzi .....	465

## U

УК 453,061 см. *Лерсивирин*

## X

X4-вирусы ..... 121

**Принадлежность иллюстраций**

Иллюстрация 1: 1 JR, 2 MO, 3 CH

Иллюстрация 2: 1 MO, 2 JR, 3 MO

Иллюстрация 3: 1+2 CH, 3+4 HJS

Иллюстрация 4: 1-3 CH

Иллюстрация 5: 1 JR, 2-6 MO

Иллюстрация 6: 1+2 CH, 3+4 MO

Иллюстрация 7: 1 CH, 2 SU, 3+4 CH

Иллюстрация 8: 1 HJS, 2 JR, 3 MO

Иллюстрация 9: 1+2 CL, 3 JR

Иллюстрация 10: 1 HJS, 2 CH, 3 SU

Иллюстрация 11: 1-3 MO

Иллюстрация 12: 1 JR, 2 SU, 3+4 MO

Иллюстрация 13: 1+2 CH, 3 HJS, 4 CE

Иллюстрация 14: 1-5 CH

Иллюстрация 15: 1 CH, 2 HJS, 3 MO, 4+5 GH

Иллюстрация 16: 1+2 CH, 3 JT, 4 CH, 5+6 HJS

Иллюстрация 17: 1 CH, 2 JT, 3 HJS, 4+5 MO

Иллюстрация 18: 1-6 CH

Иллюстрация 19: 1+2 CH, 3+4 CG, 5 CH

Иллюстрация 20: 1+2 CH, 3 SH, 4+5 CH

Иллюстрация 21: 1-3 CH, 4 MO

Иллюстрация 22: 1+2 CH, 3 HJS

Иллюстрация 23: 1 CH, 2 HJS, 3+4 CH

Иллюстрация 24: 1 JR, 2 HJS, 3 JR

Иллюстрация 25: 1+5+6 CH, 2 JJ, 3+4 MO

Иллюстрация 26: 1-4 CH, 5 KS

Иллюстрация 27: 1 MO, 2 HJS, 3+4 RJ

Иллюстрация 28: 1-5 RJ

Иллюстрация 29: 1 SE, 2 MO, 3-4 SE, 5 JJ

Иллюстрация 30: 1-2 JJ, 3+4 MO

Иллюстрация 31: 1-4 JJ

Иллюстрация 32: 1-5 JJ, 6 CH