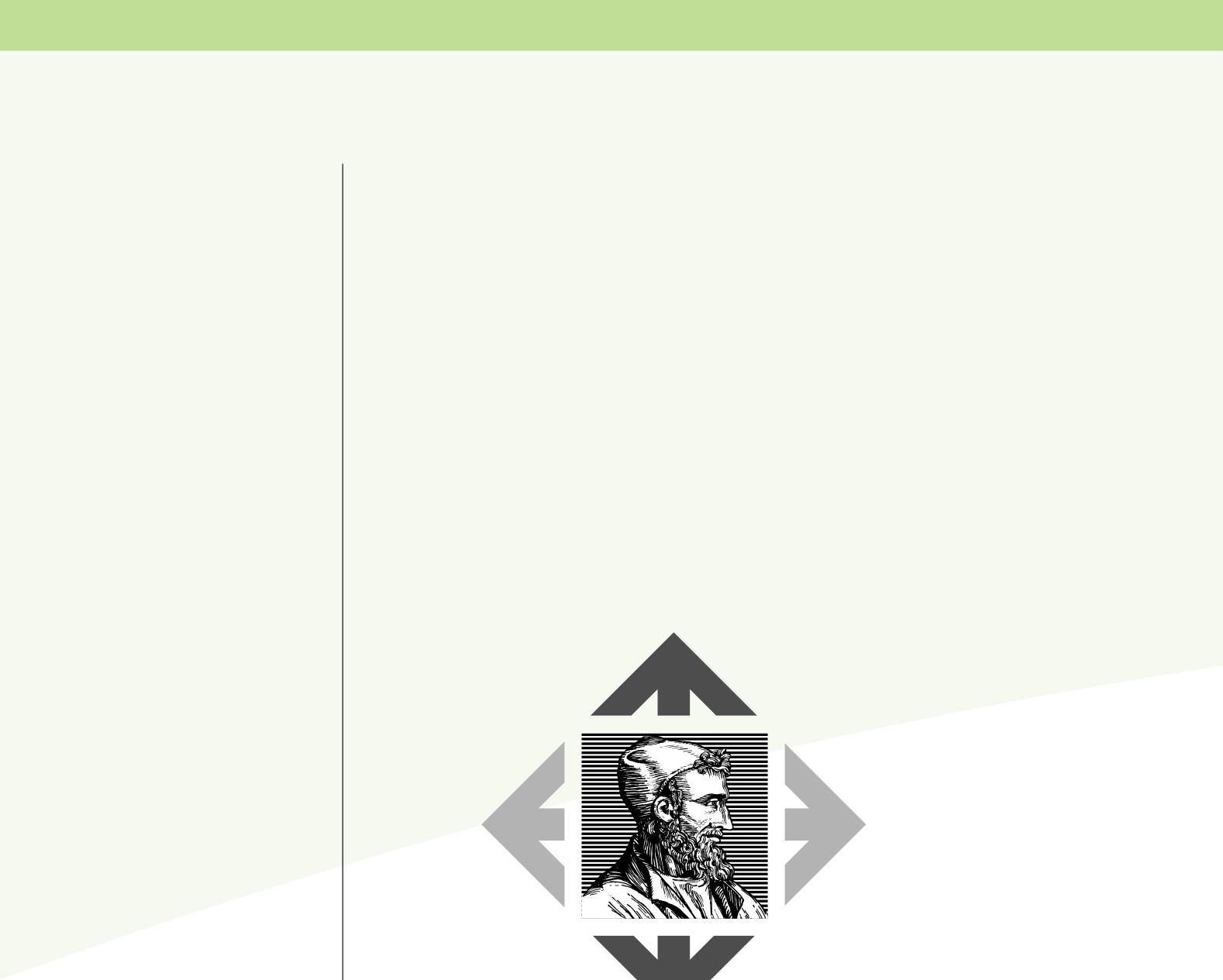


ВВЕДЕНИЕ В АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ





Введение в антиретровирусную терапию

Сегодня появились возможности разрабатывать и претворять в жизнь программы, которые смогут существенно повысить уровень ВИЧ-медицины в развивающихся странах. Это обязывает Международную ассоциацию врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа (IAPAC) активно включиться в подготовку для развивающихся стран врачей, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции и СПИДа, и врачей смежных специальностей. Антиретровирусная терапия становится все более доступной даже в условиях ограниченных ресурсов, тогда как система всестороннего обучения ВИЧ-медицине отсутствует. Поэтому Международная ассоциация врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа считает, что настал момент для реализации программы ГАЛЕН, направленной на повышение уровня медицинской помощи ВИЧ-инфицированным людям.

Программа ГАЛЕН (GALEN) — Всемирная сеть образования и сертификации по ВИЧ-медицине (Global AIDS Learning & Evaluation Network) — предлагает интенсивный учебный курс, состоящий из 15 модулей и содержащий сведения по общей и клинической ВИЧ-медицине. Этот курс был разработан специалистами Образовательного комитета ГАЛЕН (22 эксперта) и ВОЗ с участием представителей профессиональных медицинских сообществ и общественных объединений ВИЧ-инфицированных. Особое внимание былоделено тому, чтобы учебный курс ГАЛЕН соответствовал существующим требованиям, предъявляемым к программам подготовки врачей — специалистов по лечению ВИЧ-инфекции, местным правилам аккредитации таких специалистов и местным программам специализации и повышения квалификации (например, программе интернатуры). В совершенствовании курса ГАЛЕН будут участвовать университеты и другие учебные заведения, что позволит в будущем интегрировать его в программы пред- и последипломного медицинского образования.

Общая ВИЧ-медицина

1. Патогенез ВИЧ-инфекции
2. Эпидемиология ВИЧ-инфекции
3. Профилактика ВИЧ-инфекции
4. Диагностика ВИЧ-инфекции
5. Этические проблемы ВИЧ-медицины
6. Организация помощи ВИЧ-инфицированным

Клиническая ВИЧ-медицина

7. Лечение заболеваний, передающихся половым путем
8. Введение в антиретровирусную терапию
9. Антиретровирусная терапия в условиях ограниченных ресурсов
10. ВИЧ-инфекция у женщин
11. Профилактика вертикальной передачи ВИЧ
12. ВИЧ-инфекция у детей
13. Профилактика и лечение оппортунистических инфекций
14. Профилактика и лечение сопутствующих инфекционных заболеваний
15. Паллиативная помощь при ВИЧ-инфекции

О программе ГАЛЕН

© 2003, International Association of Physicians in AIDS Care (IAPAC). Воспроизведение и адаптация данного пособия или его части без предварительного разрешения IAPAC запрещены. Просьба присыпать копию любой одобренной IAPAC адаптации данного пособия по адресу:

33 N. LaSalle,
Suite 1700
Chicago, IL 60602-2601
United States of America

Средства для разработки модуля ГАЛЕН № 8 были получены от членских взносов индивидуальных, институциональных и корпоративных членов IAPAC при одобрении попечительского совета.



По окончании курса ГАЛЕН по общей и клинической ВИЧ-медицине слушатели сдают экзамен в виде контрольного теста, письменной работы и/или собеседования. (Подробную информацию о содержании курса, расписании занятий и экзаменов можно найти на сайте Международной ассоциации врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа: www.iapac.org). Слушатели, набравшие необходимый балл на экзамене, получают сертификат по ВИЧ-медицине. Этот документ дает право именоваться «Сертифицированным специалистом по ВИЧ-медицине».

Международная ассоциация врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа не только проводит собственные сертификационные курсы, но и намеревается сотрудничать с учебными заведениями стран — участниц программы. Цель сотрудничества — обеспечить преемственность между завершением курса ГАЛЕН и последующим образованием в рамках местных программ специализации и повышения квалификации. В странах — участницах программы будет проведена формальная оценка учебного курса ГАЛЕН с тем, чтобы засчитывать его при аккредитации и присвоении квалификации в соответствии с местными требованиями.

Следует отметить, что после получения сертификата специалиста по ВИЧ-медицине его обладатель должен будет пройти одно- или двухгодичный цикл поддержания квалификации. Это означает, что сертифицированный специалист по ВИЧ-медицине должен активно участвовать в работе программы ГАЛЕН и поддерживать или повышать свою квалификацию с помощью международных систем последипломного образования, Интернета и других ресурсов. Форма мероприятий по поддержанию квалификации — ежемесячные сессии без отрыва от работы, клинические разборы, лекции и т. п. — будет определяться представителями программы на местах с учетом знаний и навыков, полученных специалистом при прохождении сертификационного курса ГАЛЕН.

Пациенты должны доверять медицинским работникам, и особенно своим лечащим врачам. Для оправдания этого доверия врачи обязаны поддерживать на высоте свои знания и умения. Программа ГАЛЕН облегчает выполнение этой задачи. Обучение и сертификация по программе ГАЛЕН отвечает семи основным требованиям к сертификационным и аккредитационным программам в области медицины:

1. Обучение должно проводиться с учетом местных условий и должно быть направлено на повышение квалификации врачей, уже имеющих определенный опыт работы, а не на замену этих врачей другими.
2. Профилактическая работа и консультирование должны вестись не только в лечебных учреждениях, но и среди населения, с привлечением ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.
3. Для уменьшения заболеваемости и смертности среди медицинских работников следует уделять особое внимание средствам и методам, позволяющим снизить риск заражения ВИЧ, в том числе на рабочем месте.
4. При организации обучения нужно соблюдать коллегиальность и уважение к культурным, этническим и религиозным традициям слушателей, не подрывая при этом научных основ оказания медицинской помощи.
5. В программе должны участвовать как государственные, так и неправительственные организации, университеты и медицинские центры, а также общественные объединения.
6. Среди показателей эффективности программы должны быть качество жизни больных, заболеваемость и смертность.
7. Программы должны составляться с перспективой упрочения связей и сотрудничества между местными и международными организациями и должны быть открыты для внешнего контроля качества.

Председатели

Д. Уильям Камерон, MD, FRCPC
Оттавский университет
Оттава, Онтарио, Канада

Элли Катабира, MD
Университет Макерере
Кампала, Уганда

Члены

Марко Антонио де Авила Витория, MD
Бразильская программа
по борьбе с ЗПП и СПИДом
Бразилия, Бразилия

Вероника Мосс, MD
Mildmay International
Кампала, Уганда

Джон Г. Бартлетт, MD
Университет Джонса Хопкинса
Балтимор, Мэриленд, США

Питер Мигеньи, MD
Объединенный центр клинических
исследований
Кампала, Уганда

Дэвид А. Купер, MD, DSc
Университет Нового Южного Уэльса
Новый Южный Уэльс, Австралия

Йос Перрьеенс, MD
Всемирная организация здравоохранения

Женева, Швейцария

Хоозен М. Коовадиа, MD
Натальский университет
Дурбан, ЮАР

Прапхан Пханупхак, MD, PhD
Центр исследований СПИДа Таиландского
Красного Креста
Бангкок, Таиланд

Марк Коттон, MD
Стелленбошский университет
Тайгерберг, ЮАР

Келсо Ф. Рамос-Филью, MD, MSc
Федеральный университет
Рио-де-Жанейро
Рио-де-Жанейро, Бразилия

Кристина Катлама, MD
Больница Питье-Сальпетриер
Париж, Франция

Н. М. Самьюэл, MD
Центр данных по СПИДу
Ченнаи (Мадрас), Индия

Мишель Казачкин, MD
Национальное агентство
исследований СПИДа
Париж, Франция

Ренсло Ширер, MD
Программа «Сообщества, принимающие меры
против эпидемии ВИЧ/СПИДа»
Чикаго, Иллинойс, США

Генри Мазур, MD
Национальные институты
здравоохранения США
Бетесда, Мэриленд, США

Эрик ван Прааг, MD
Международная организация «Здоровье семьи»
Арлингтон, Виргиния, США

Рафаэль Мазин, MD, MPH
Панамериканская организация
здравоохранения
Вашингтон, округ Колумбия, США

Базил Варелдзис, MD, MPH
Всемирная организация здравоохранения
Женева, Швейцария

Сулейман Мбоуп, MD
Университет Шейх Анта
Дакар, Сенегал

Майк Юл, MB, ChB
Королевская городская больница
Лондон, Великобритания

Образовательный комитет ГАЛЕН

Авторы модуля ГАЛЕН № 8

Джон Г. Бартлетт, MD
Университет Джонса Хопкинса
Балтимор, Мэриленд, США

Базил Варелдзис, MD, MPH
Всемирная организация здравоохранения
Женева, Швейцария

Рецензенты модуля ГАЛЕН № 8

Филиппа Истербрук, FRCP
Больница Королевского колледжа
Лондон, Великобритания

Вероника Мосс, MD, FRCP
Mildmay International
Кампала, Уганда

Стэн Хустон, MD, FRCPC
Альбертский университет
Эдмонтон, Альберта, Канада

Прапхан Пханупхак, MD, PhD
Центр исследований СПИДа Таиландского
Красного Креста, Бангкок, Таиланд



Содержание

- 7 Перечень рисунков и таблиц
- 8 Сокращения
- 9 Задачи курса
- 10 Введение
- 12 Учебный курс
- 12 Принципы ВААРТ
 - Естественное течение ВИЧ-инфекции
 - Необходимость подавления репродукции ВИЧ
 - Результативность терапии
 - Задачи антиретровирусной терапии
 - Подходы к проведению ВААРТ
 - Лекарственная устойчивость
- 23 Антиретровирусные средства
 - Мишени антиретровирусных средств
 - НИОТ
 - ННИОТ
 - ИП
 - ИС
 - Разрабатываемые антиретровирусные средства
 - Побочные эффекты антиретровирусных средств
 - Противопоказания
- 33 Условия, необходимые для проведения ВААРТ
 - Клинические критерии
 - Готовность пациента начать ВААРТ и соблюдать схему лечения
 - Ресурсы общественного здравоохранения
- 39 Показания к антиретровирусной терапии
 - Клинические критерии
 - Организационные критерии
 - Начало антиретровирусной терапии
 - Пересмотр схемы антиретровирусной терапии
- 46 Специальные вопросы
 - Антиретровирусная терапия и туберкулез
 - Антиретровирусная терапия и оппортунистические инфекции
 - Женщины детородного возраста и беременные
 - Постконтактная профилактика у медицинских работников
- 51 Ситуационные задачи
- 53 Литература
- 61 Рекомендуемое чтение
- 61 Профессиональные ресурсы
- 62 Основные термины
- 65 Для заметок

Рисунок 1	Шесть стадий развития ВИЧ-инфекции
Рисунок 2	Естественное течение ВИЧ-инфекции (от заражения до смерти) у не получающего антиретровирусной терапии больного
Рисунок 3	Как возникает лекарственная устойчивость?
Рисунок 4	Зависимость эффективности антиретровирусной терапии от соблюдения схемы лечения
Рисунок 5	Как действуют НИОТ, ННИОТ и ИП?
Таблица 1	Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции: клинические проявления
Таблица 2	Вероятность развития СПИДа в зависимости от числа лимфоцитов CD4
Таблица 3	СПИД-индикаторные заболевания
Таблица 4	Клинические стадии ВИЧ-инфекции по системе ВОЗ (рабочая классификация)
Таблица 5	Исход ВИЧ-инфекции у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 100 мкл^{-1}
Таблица 6	Соблюдаемость схемы лечения и частота вирусологических неудач
Таблица 7	Число лимфоцитов CD4 к началу лечения и эффективность антиретровирусной терапии
Таблица 8	Какие препараты используются для лечения ВИЧ-инфекции?
Таблица 9	Разрабатываемые антиретровирусные средства
Таблица 10	Побочные эффекты антиретровирусных средств и особенности их применения
Таблица 11	Препараты, противопоказанные для совместного применения с антиретровирусными средствами
Таблица 12	Показания к началу антиретровирусной терапии
Таблица 13	Минимальный перечень требований для проведения антиретровирусной терапии
Таблица 14	Рекомендации ВОЗ по лабораторному обеспечению антиретровирусной терапии
Таблица 15	Общее число лимфоцитов и число лимфоцитов CD4: взаимозаменяемость показателей
Таблица 16	Основные составляющие ВИЧ-медицины
Таблица 17	Рекомендации ВОЗ по началу антиретровирусной терапии у взрослых и подростков с подтвержденной ВИЧ-инфекцией
Таблица 18	Антиретровирусные средства, рекомендуемые ВОЗ
Таблица 19	Рекомендации ВОЗ по выбору схемы антиретровирусной терапии первого ряда для взрослых и подростков
Таблица 20	Критерии пересмотра схемы антиретровирусной терапии
Таблица 21	Профиль токсичности антиретровирусных средств
Таблица 22	Рекомендации ВОЗ по выбору схемы антиретровирусной терапии второго ряда для взрослых и подростков
Таблица 23	Антиретровирусная терапия у больных туберкулезом
Таблица 24	Рекомендации по выбору схемы антиретровирусной терапии первого ряда для беременных
Таблица 25	Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при заражении через кожу
Таблица 26	Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при заражении через слизистые и пораженную кожу

Перечень рисунков и таблиц



Сокращения

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
в/в	внутривенно, внутривенный
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	вirus иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГМГ-КоА	гидроксиметилглутарил-кофермент-А
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗППП	заболевания, передающиеся половым путем
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИП	ингибиторы протеазы
ИС	ингибиторы слияния
КТ	компьютерная томография
КФК	краеатинфосфокиназа
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МРТ	магнитно-резонансная томография
НИОТ	нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
РНК	рибонуклеиновая кислота
СМЖ	спинномозговая жидкость
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦНС	центральная нервная система
СД	клusters дифференцировки
кг	килограмм
л	литр
мг	миллиграмм
мг%	миллиграмм-процент
мкл	микролитр
мл	миллилитр
млн	миллион
млрд	миллиард
ммоль	миллимоль

- Познакомиться с естественным течением ВИЧ-инфекции и влиянием на него антиретровирусной терапии.
- Усвоить, что существуют три главных показателя, которые определяют прогноз ВИЧ-инфекции и показания к антиретровирусной терапии: 1) число лимфоцитов CD4; 2) общее число лимфоцитов; 3) клиническая стадия заболевания.
- Понять основные задачи антиретровирусной терапии: 1) уменьшение вирусной нагрузки до минимально возможного уровня на максимально возможный срок; 2) улучшение состояния и повышение качества жизни; 3) продление жизни.
- Познакомиться с группами антиретровирусных средств.
- Изучить стандартные рекомендации по антиретровирусной терапии, в том числе осознать важность соблюдения схемы лечения.
- Познакомиться с побочными эффектами антиретровирусных средств (ближайшими и отдаленными), а также с лекарственными взаимодействиями.
- Научиться применять полученные знания в условиях ограниченных ресурсов, то есть с учетом стоимости лечения, наличия материально-технической базы (в частности, инфраструктуры) и возможности обеспечить стабильную медицинскую помощь.

Задачи курса



Введение

СПИД был впервые описан в 1981 г. (1), его вирусная природа установлена в 1983 г., исследование крови на ВИЧ стало применяться с 1985 г., а первый антиретровирусный препарат — азидотимидин, ныне называемый зидовудином, — появился в 1987 г. (2). Уже в первые годы эпидемии были выяснены механизмы передачи и естественное течение ВИЧ-инфекции. Лечения тогда практически никакого не было. ВИЧ-инфекция была неуклонно прогрессирующей болезнью с неминуемым летальным исходом. Заражение происходило преимущественно половым путем, при использовании общих игл для инъекций и при переливании крови. Терапевтические вмешательства ограничивались лечением и профилактикой оппортунистических инфекций (3-5).

Прогноз определялся главным образом числом лимфоцитов CD4, падение которого сопровождалось возникновением оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей (туберкулеза, токсоплазмоза, пневмоцистной пневмонии, кандидозного стоматита, криптококкового менингита, саркомы Капоши и др.) вследствие недостаточности клеточного иммунитета. Время между заражением ВИЧ и развитием СПИДа (диагностируемого по клинической картине или по падению числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1}) составляло в среднем 6-8 лет, время между развитием СПИДа и смертью — в среднем 3,7 года (6). У некоторых ВИЧ-инфицированных болезнь развивалась быстрее, у других — медленнее; скорость прогрессирования в значительной степени зависела от вирусной нагрузки (общего содержания ВИЧ в организме, о котором судили по концентрации вирусной РНК в крови).

До 1995 г. единственными средствами, одобренными для лечения ВИЧ-инфекции, были нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), появившиеся вслед за зидовудином. Они обладали умеренной активностью *in vitro*, снижая концентрацию вирусной РНК примерно в 3 раза (0,5 log), и сомнительной клинической эффективностью (7-9). Значительных успехов в лечении ВИЧ-инфекции удалось добиться только в 1996 г., когда появились две новые группы антиретровирусных средств и новый подход к терапии (10,11). Это были ингибиторы протеазы (ИП) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ). Новый подход заключался в применении трехкомпонентных схем лечения, то есть как минимум трех антиретровирусных средств, с целью как можно сильнее подавить репродукцию ВИЧ и снизить вирусную нагрузку. Метод получил название высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) (10-13). По данным многочисленных клинических испытаний, у 50-80% ранее не леченных больных новые схемы за 6 месяцев уменьшали вирусную нагрузку до 500 копий вирусной РНК в 1 мл и ниже.

В тех странах, где новые антиретровирусные препараты были общедоступны, преимущества ВААРТ сразу стали очевидными. Частота госпитализаций по поводу ВИЧ-инфекции, смертность от нее и заболеваемость оппортунистическими инфекциями снизились на 60—80% (14-18). Для врачей — сотрудников специализированных центров по лечению СПИДа изменения были ошеломительными. Больные в тяжелейшем состоянии, находившиеся на пороге смерти, получали новый шанс на жизнь. Однако не все было столь радужно: 1) препараты оказывали тяжелые побочные эффекты (19, 20); 2) для того чтобы лечение было эффективным, больные должны были принимать как минимум 95% предписанных им доз (21); 3) первонаучальные надежды на то, что новые средства позволят полностью излечить ВИЧ-инфекцию, не оправдались (22); 4) возникла и вышла на первый план новая проблема — лекарственная устойчивость возбудителя, которая стала предметом тревог как для самих ВИЧ-инфицированных, получающих лечение (поскольку оно становилось неэффективным), так и для всего общества (к которому угрожало распространение устойчивых штаммов ВИЧ) (23, 24). И тем не менее, в целом прогресс был впечатляющим. СПИД стали рассматривать не как неотвратимо прогрессирующий недуг, а как хроническое заболевание, которое поддается лечению. Многие специализированные центры по лечению СПИДа были закрыты и появилась надежда, что эпидемию наконец-то удастся остановить.

Возникла группа медицинских работников, накопивших опыт в лечении ВИЧ-инфекции и глубоко преданных своему делу, которых стали называть специалистами по ВИЧ-медицине. В США примерно 6% (3000 из 500 000) практикующих врачей выписывают 80% рецептов на антиретровирусные препараты. Именно эти относительно немногочисленные специалисты участвуют в конференциях, посвященных ВИЧ-инфекции и СПИДу, заполняют статьями 87 тематических журналов и оказывают львиную долю медицинских услуг 400 000 ВИЧ-инфицированных мужчин, женщин и детей, нуждающихся в помощи.

Последним значительным событием в истории СПИДа стало осознание того факта, что медицинская помощь ВИЧ-инфицированным в развивающихся странах (где отмечается 95% случаев болезни) поставлена совсем не так, как в развитых странах (25, 26). Различие оказалось удручающим. В связи с этим была развернута кампания по привлечению средств из разных источников, среди которых — Всемирный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, Фонд Билла и Мелинды Гейтс, фармацевтические компании. Ожидается, что денежные средства и поставки препаратов помогут внедрить современные методы лечения (ставшие обычными в развитых странах) в тех уголках земного шара, где в них нуждаются больше всего. Однако надо учесть, что антиретровирусную терапию, проводимую в развитых странах высококвалифицированными специалистами по ВИЧ-медицине, придется внедрять там, где инфраструктура здравоохранения и эпидемиологический надзор гораздо хуже развиты, врачи практически не имеют опыта, а больных, нуждающихся в помощи, гораздо больше.

Модуль ГАЛЕН № 8 нацелен на решение этих проблем. В него включены краткое описание средств и методов ВААРТ, основанное на шестилетнем опыте врачей Северной Америки и Европы, и рекомендации по использованию накопленного опыта в тех частях света, где проживает большинство ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.



Учебный курс

ПРИНЦИПЫ ВААРТ

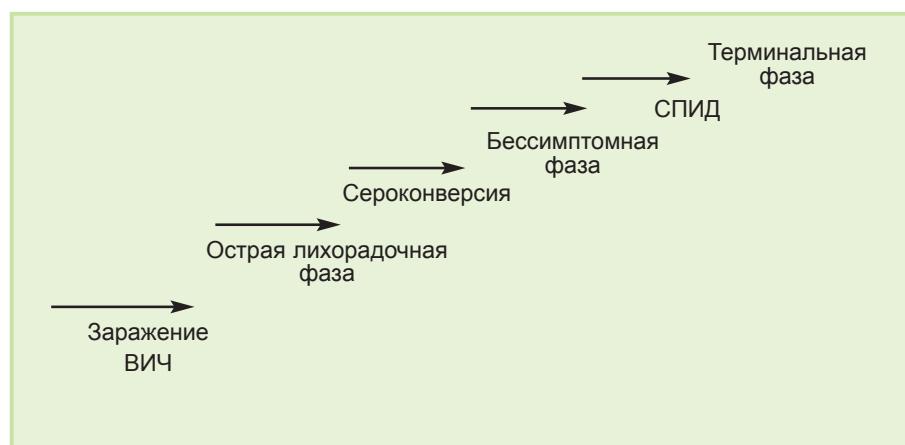
В 1995—1997 гг. лечение ВИЧ-инфекции радикальным образом изменилось благодаря трем открытиям, сделанным почти одновременно. Во-первых, в 1995 г. ученым удалось показать, что на протяжении почти всей болезни скорость репродукции ВИЧ составляет не менее 1 млрд вирусных частиц в сутки (27, 28). Стало ясно, что главной мишенью любого терапевтического воздействия должен быть сам вирус. Во-вторых, в начале 1996 г. был разработан количественный метод определения РНК ВИЧ в плазме, предназначенный для оценки прогноза и эффективности лечения. Метод быстро вошел в повседневную практику лечебных учреждений. И наконец, третьим открытием стали лекарственные средства: спустя десятилетие после нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы появились два новых класса препаратов — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (в частности, делавирдин и невирапин) и ингибиторы протеазы ВИЧ (в частности, саквинавир и индинавир). С появлением новых препаратов у врачей появились и новые проблемы (несоблюдение врачебных предписаний, побочные эффекты, лекарственная устойчивость ВИЧ), однако комбинации из этих лекарственных средств, обладающие мощнейшим действием на ВИЧ, легли в основу нового подхода к лечению ВИЧ-инфекции — высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Для успешного проведения ВААРТ необходимо изучить и осознать: 1) естественное течение ВИЧ-инфекции; 2) необходимость подавления репродукции ВИЧ; 3) результативность терапии; 4) задачи лечения — снижение концентрации вирусной РНК до неопределенной, восстановление иммунитета (увеличение числа лимфоцитов CD4), повышение качества жизни, лечебное воздействие (улучшение состояния и продление жизни); 5) подходы к проведению ВААРТ; 6) риск возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ и ее влияние на лечение.

1. Естественное течение ВИЧ-инфекции

В развитии ВИЧ-инфекции выделяют шесть стадий: а) заражение; б) острая лихорадочная фаза; в) сероконверсия; г) бессимптомная фаза; д) СПИД; е) терминальная фаза (рис. 1).

Рисунок 1. Шесть стадий развития ВИЧ-инфекции (6)



Ознакомимся подробнее с шестью стадиями развития болезни.

a) Заражение

Заражение ВИЧ происходит половым, парентеральным и вертикальным путем. Механизмы передачи описаны в модуле ГАЛЕН № 1 — «Патогенез ВИЧ-инфекции».

б) Острая лихорадочная фаза

Таблица 1. Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции: клинические проявления (29)

Клинические проявления: у 50-90% больных в ретроспективных исследованиях, в проспективных исследованиях — намного меньше.

Инкубационный период: 2–6 нед

<i>Жалобы и симптомы</i>		<i>Жалобы и симптомы</i>	
Лихорадка	96%	Головная боль	32%
Лимфаденопатия	74%	Тошнота, рвота	27%
Фарингит	70%	Гепатосplenомегалия	14%
Сыпь	70%	Похудание	13%
Миалгия, артрит	54%	Кандидозный стоматит	12%
Понс	32%	Неврологическая симптоматика ¹	12%

¹ Серозный менингит, энцефалит, периферическая нейропатия, паралич Белла, синдром Гийена—Барре, плечевая плексопатия, нарушение когнитивных функций, психоз.

Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции начинается спустя 2-3 нед после заражения и протекает в виде мононуклеозоподобного синдрома (табл. 1). Типичные проявления — лихорадка, фарингит, похудание (в среднем на 2-5 кг), желудочно-кишечные расстройства и сыпь (красная пятнисто-папулезная сыпь на лице, туловище и конечностях) (29-31). Для многих ВИЧ-инфицированных эта стадия болезни остается незамеченной, потому что протекает бессимптомно, другие принимают ее за грипп или инфекционный мононуклеоз. Из тех ВИЧ-инфицированных, которые обращаются за медицинской помощью, правильный диагноз ставят лишь 20-30%. На этой стадии болезни вирусная нагрузка наиболее высока, а риск передачи инфекции, по-видимому, максимальен — и из-за высокой концентрации вируса в крови, и из-за неосведомленности ВИЧ-инфицированных о своей болезни.

в) Сероконверсия

Следующая стадия болезни знаменуется сероконверсией — появлением в крови антител к ВИЧ. Происходит это в первые 6 месяцев после заражения (32, 33). Результаты серологических исследований на ВИЧ остаются положительными до конца жизни больного, независимо от лечения; пожизненно длится и сама ВИЧ-инфекция.

г) Бессимптомная фаза

На протяжении бессимптомной фазы ВИЧ-инфекции, которая длится довольно долго, постоянно идет репродукция ВИЧ. Ежедневно образуется не менее 1 млрд вирусных частиц, период их полужизни в плазме составляет 6 часов. Наряду с этим идет постепенное снижение числа лимфоцитов CD4 — клеток-мишеней ВИЧ: полагают, что они гибнут под действием вируса (тогда как раньше считалось, что причиной служит угнетение продукции этих клеток) (6, 34-36). И у получающих лечение, и у непечренных больных скорость снижения числа лимфоцитов CD4 определяется главным образом вирусной нагрузкой (12, 37). Вирусная нагрузка, о которой судят по концентрации РНК ВИЧ в крови, на ранних стадиях болезни достигает некой постоянной величины — контрольной точки (6). Если вирусная нагрузка высока (свыше 100 000 копий вирусной РНК в 1 мл), число лимфоцитов CD4 снижается быстро (38). Если вирусная нагрузка очень низкая (менее 1000 копий вирусной РНК в 1 мл), болезнь имеет шансы попасть



к категории «замедленно прогрессирующей ВИЧ-инфекции». Критерии этого состояния окончательно не определены, но обычно сюда относят те случаи ВИЧ-инфекции, когда у не получающих антиретровирусную терапию больных в течение 10-20 лет число лимфоцитов CD4 держится на уровне выше 200 мкл^{-1} (39-41). В среднем же контрольная точка устанавливается на уровне 30 000-80 000 копий вирусной РНК в 1 мл с ежегодным снижением числа лимфоцитов CD4 на $30-70 \text{ мкл}^{-1}$.

Прогноз при ВИЧ-инфекции определяется как числом лимфоцитов CD4, так и вирусной нагрузкой (табл. 2). Измерение этих показателей — общепринятый метод оценки иммунного статуса больного (число лимфоцитов CD4) и эффективности проводимого лечения (вирусная нагрузка). Нужно однако подчеркнуть, что это дорогостоящие исследования, и в условиях ограниченных ресурсов вместо них, возможно, придется использовать иные методы.

Таблица 2. Вероятность развития СПИДа в зависимости от числа лимфоцитов CD4

	Вирусная нагрузка, копии РНК ВИЧ в 1 мл	Вероятность развития СПИДа		
		3 года	6 лет	9 лет
CD4 <200 мкл $^{-1}$	< 20 000	14%	29%	64%
	20 000-50 000	50%	75%	90%
CD4 200-350 мкл $^{-1}$	1 000-7 000	0	20%	32%
	7 000-20 000	7%	44%	66%
	20 000-55 000	36%	72%	85%
	> 55 000	64%	89%	93%
CD4 >350 мкл $^{-1}$	7 000-20 000	7%	30%	54%
	20 000-55 000	15%	51%	74%
	> 55 000	40%	72%	85%

д) СПИД

Диагноз СПИДа ставят либо при наличии СПИД-индикаторных заболеваний, либо при таком снижении иммунитета, которое предрасполагает к их развитию, то есть при падении числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} или общего числа лимфоцитов ниже 1200 мкл^{-1} (5). Отличительной чертой СПИД-индикаторных заболеваний является то, что они возникают только при значительной недостаточности клеточного иммунитета (табл. 3 и 4). Однако ВИЧ-инфицированные подвержены и другим инфекционным болезням, не относящимся к числу СПИД-индикаторных и нередко развивающимся при уровне лимфоцитов CD4 выше 200 мкл^{-1} . Среди них — многие инфекции, широко распространенные в развивающихся странах, например рецидивирующая пневмококковая пневмония, криптоспоридиоз, туберкулез.

Таблица 3. СПИД-индикаторные заболевания

- ВИЧ-кахексия (непреднамеренная потеря более 10% веса + хронический, длительностью более месяца, понос, утомляемость или лихорадка)
- Герпес: хронический язвенный (не заживающая более месяца язва кожи или слизистых), бронхит, пневмония или эзофагит
- Гистоплазмоз: внелегочный
- Изоспориаз хронический (понос длительностью более месяца)
- Инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare* или *Mycobacterium kansasii*: диссеминированная
- Кандидоз: эзофагит
- Криптококкоз: внелегочный
- Криптоспоридиоз хронический (понос длительностью более месяца)

- Лимфома первичная ЦНС: возраст менее 60 лет, либо более 60 лет¹
- Лимфома: диффузная В-крупноклеточная, Беркитта
- Нокардиоз¹
- Пневмония рецидивирующая¹
- Пневмоцистная пневмония¹
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Рак шейки матки: инвазивный¹
- Сальмонеллезный сепсис¹
- Саркома Капоши: возраст менее 60 лет, либо более 60 лет¹
- СПИД-дементный синдром
- Стронгилоидоз: внекишечный
- Токсоплазмоз внутренних органов
- Туберкулез: легочный¹ или внелегочный¹
- Цитомегаловирусная инфекция: любая локализация за исключением селезенки, печени и лимфоузлов

¹ Требуется положительный результат серологического исследования на ВИЧ.

Таблица 4. Клинические стадии ВИЧ-инфекции по системе ВОЗ (рабочая классификация)

Клиническая стадия I

- Бессимптомное течение
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Показатель общего состояния 1: Нормальная физическая активность, жалоб и симптомов нет

Клиническая стадия II

- Снижение веса менее чем на 10%
- Легкое поражение кожи и слизистых (например, себорейный дерматит, почесуха, онихомикоз, афтозный стоматит, заеда)
- Опоясывающий лишай на протяжении последних 5 лет
- Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (бактериальные синуситы)

И/или

Показатель общего состояния 2: Нормальная физическая активность, есть жалобы и симптомы

Клиническая стадия III

- Снижение веса более чем на 10%
- Необъяснимый хронический понос (длительностью более месяца)
- Необъяснимая длительная лихорадка, постоянная или перемежающаяся (длительностью более месяца)
- Кандидозный стоматит (молочница)
- Волосатая лейкоплакия рта
- Туберкулез легких на протяжении последнего года
- Тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, гнойный миозит)

И/или

Показатель общего состояния 3: На протяжении последнего месяца больной провел в постели менее 50% времени



Клиническая стадия IV

- ВИЧ-кахексия¹
- Пневмоцистная пневмония
- Токсоплазменный энцефалит
- Криптоспоридиоз: хронический (понос длительностью более месяца)
- Криптококкоз: внелегочный
- Цитомегаловирусная инфекция: любая локализация за исключением селезенки, печени и лимфоузлов
- Герпес: хронический язвенный (не заживающая более месяца язва кожи или слизистых) или висцеральные формы герпеса (любой длительности)
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Любой диссеминированный глубокий микоз (гистоплазмоз, североамериканский бластомикоз, кокцидиоидоз)
- Кандидоз: эзофагит, трахеит, бронхит или пневмония
- Инфекция, вызванная атипичными микобактериями, диссеминированная
- Сальмонеллезный сепсис
- Туберкулез внелегочный
- Лимфома
- Саркома Капоши
- СПИД-дементный синдром (по критериям Центров контроля и профилактики заболеваний)²

И/или

Показатель общего состояния 4: На протяжении последнего месяца больной провел в постели более 50% времени

Внимание: диагнозы могут быть как окончательными, так и предположительными.

1 ВИЧ-кахексия: потеря более 10% веса + либо хронический понос (длительностью более месяца), либо постоянная слабость и необъяснимая лихорадка (длительностью более месяца).

2 СПИД-дементный синдром: нарушения когнитивных функций и/или двигательные нарушения, мешающие повседневной активности, прогрессирующие на протяжении недель или месяцев, в отсутствие сопутствующих заболеваний и иных состояний, сопровождающихся аналогичной симптоматикой.

Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach.
World Health Organization, 2002.

e) Терминальная фаза

Общепринятого определения терминальной фазы ВИЧ-инфекции нет. Однако большинство опытных специалистов по ВИЧ-медицине склоняются к тому, что число лимфоцитов CD4 ниже 50 мкл^{-1} соответствует глубокому иммунодефициту и сопряжено с неблагоприятным прогнозом в отношении оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей, кахексии и прочих поздних осложнений ВИЧ-инфекции (42). Важно отметить, что антиретровирусная терапия у не имеющих осложнений больных с числом лимфоцитов CD4 ниже 50 мкл^{-1} обычно бывает эффективной.

2. Необходимость подавления репродукции ВИЧ

Скорость репродукции ВИЧ составляет не менее 1 млрд вирусных частиц в сутки. Репродукция вируса происходит в клетках-мишениях, главными из которых являются лимфоциты CD4 — клетки, играющие ведущую роль в развитии клеточного иммунного ответа (43, 44). Патогенное действие ВИЧ на организм опосредуется либо угнетением иммунитета (оппортунистические инфекции, злокачественные опухоли), либо другими эффектами вируса (анемия, кахексия, деменция, лимфоидная интерстициальная

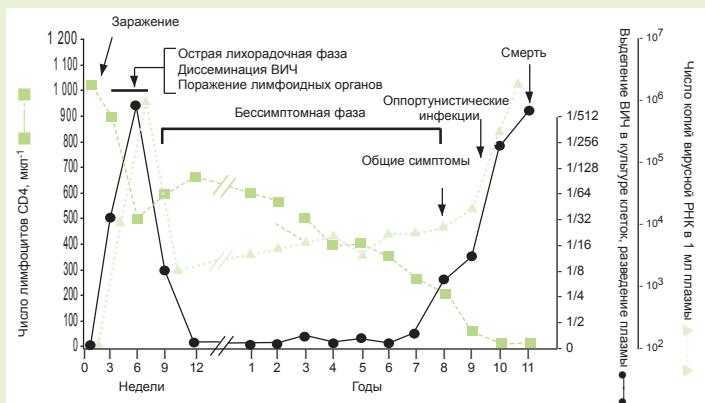
пневмония, иммунная тромбоцитопения, нефропатия, кардиомиопатия, энтеропатия). Уменьшение вирусной нагрузки позволяет:

- повысить число лимфоцитов CD4 (в случае снижения концентрации вирусной РНК до неопределенной число лимфоцитов CD4 ежегодно увеличивается в среднем на 100 мкл^{-1}) (14, 17, 18);
- снизить заболеваемость оппортунистическими инфекциями (14, 45);
- подавить развитие неинфекционных осложнений ВИЧ-инфекции (перечислены выше);
- повысить качество жизни (на всех стадиях болезни за исключением бессимптомной фазы) (14);
- предположительно снизить риск передачи ВИЧ (в Ракайском исследовании риск снижался в 2,5 раз на каждое десятикратное уменьшение числа копий вирусной РНК в 1 мл) (46, 47);
- продлить больному жизнь.

То, что эти цели достижимы, подтверждают очень и очень многие исследования. Практически при всех инфекционных болезнях подавление возбудителя оказывает аналогичное терапевтическое действие.

На рис. 2 представлено естественное течение ВИЧ-инфекции у гипотетического больного, не получающего антиретровирусной терапии: от заражения ВИЧ до смерти проходит в среднем 10-11 лет. Многочисленные исследования показывают, что в развивающихся странах заболеваемость СПИДом и смертность от него продолжают расти.

**Рисунок 2. Естественное течение ВИЧ-инфекции
(от заражения до смерти) у не получающего
антиретровирусной терапии больного (6)**



Болезнь начинается с острой лихорадочной фазы, во время которой резко снижается число лимфоцитов CD4 (квадраты) и нарастает виреемия, определяемая как по числу копий вирусной РНК в плазме (треугольники), так и по разведению плазмы, при котором в культуре клеток выделяется сам ВИЧ (кружки). Во время бессимптомной фазы наряду с клиническим улучшением отмечается ослабление виреемии, обусловленное появлением цитотоксических Т-лимфоцитов. Число лимфоцитов CD4 неуклонно снижается на протяжении нескольких лет; за 1,5-2 года до возникновения СПИДа это снижение ускоряется. Концентрация РНК ВИЧ в плазме во время острой лихорадочной фазы резко увеличивается, а затем, по мере развития сероконверсии и иммунного ответа, снижается вплоть до контрольной точки. Скорость снижения числа лимфоцитов CD4 коррелирует с вирусной нагрузкой: она возрастает на 4% в год на каждое десятикратное увеличение числа копий вирусной РНК в 1 мл (52). По мере прогрессирования болезни концентрация РНК ВИЧ постоянно растет (53). На поздних стадиях ВИЧ-инфекции число лимфоцитов CD4 падает ниже 200 мкл^{-1} , развиваются оппортунистические инфекции, злокачественные опухоли, кахексия и неврологические осложнения. В отсутствие лечения медиана выживаемости после падения числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} составляет 3,7 года, медиана числа лимфоцитов CD4 на момент появления первого СПИД-индикаторного заболевания составляет $60-70 \text{ мкл}^{-1}$, а медиана выживаемости после постановки диагноза СПИДа — 1,3 года.

Публикуется с разрешения Fauci A.S. et al.



3. Результативность терапии

Анализ результатов 18 клинических испытаний и когортных исследований выявил сильную корреляцию между подавлением репродукции ВИЧ, восстановлением иммунитета и клинической эффективностью антиретровирусных средств. В результате для оценки клинической эффективности (снижение заболеваемости СПИДом и смертности от него) стали пользоваться вирусологическим критерием (снижением концентрации вирусной РНК). Если говорить обо всем контингенте больных, то ВААРТ позволила на 60-80% снизить смертность от СПИДа, частоту СПИД-индикаторных заболеваний и обусловленных СПИДом госпитализаций (табл. 5) (14-18, 48, 49). Уже через 2-3 суток после начала лечения вирусная нагрузка значительно снижается, через 1 неделю она падает на 90%, а через 4-6 недель — на 99% (10, 11, 50, 51). Подавление репродукции ВИЧ сопровождается ростом числа лимфоцитов CD4, в среднем на 100 мкл⁻¹ в год (10, 11, 18).

Таблица 5. Исход ВИЧ-инфекции у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 100 мкл⁻¹ (14)

	1994 г.	1997 г.
Смертность	29,4 ¹	8,8 ¹
Пневмоцистная пневмония; инфекция, вызванная <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> ; цитомегаловирусная инфекция	21,9 ¹	3,7 ¹
Применение ингибиторов протеазы	0	82%

¹ На 100 больных в год.

4. Задачи антиретровирусной терапии

- **Уменьшение вирусной нагрузки** до минимально возможного уровня на максимально возможный срок (10, 11). Подавление репродукции ВИЧ позволяет уменьшить не только содержание вирусных частиц в организме (и следовательно, остановить прогрессирование инфекции), но и число мутаций вируса (предотвратив таким образом развитие лекарственной устойчивости).
- **Восстановление иммунитета.** Большинство осложнений ВИЧ-инфекции и смертей ВИЧ-инфицированных обусловлено снижением клеточного иммунного ответа. Лучший показатель восстановления иммунитета — рост числа лимфоцитов CD4, однако и уменьшение вирусной нагрузки ниже уровня 5000 копий РНК в 1 мл само по себе тоже оказывает благотворное действие, поскольку снижает риск оппортунистических инфекций (независимо от числа лимфоцитов CD4). Восстановление числа лимфоцитов CD4 обычно идет со скоростью примерно 100 мкл⁻¹ в год. Параллельно уменьшается заболеваемость оппортунистическими инфекциями и даже отпадает надобность в медикаментозной профилактике пневмоцистной пневмонии, цитомегаловирусной инфекции и инфекции, вызванной *Mycobacterium avium-intracellulare* (что доказано многими исследованиями) (54-56).
- **Повышение качества жизни.** Казалось бы, снижать вирусную нагрузку надо у любого ВИЧ-инфицированного, если, конечно, ему доступны антиретровирусные средства, поскольку болезнь неизбежно прогрессирует и всегда заканчивается смертью. Однако при ВИЧ-инфекции очень большое значение имеет фактор времени (19). Инфекция развивается медленно, а ее лечение сложно, дорого и зачастую опасно. Для того чтобы лечение, включающее как минимум три препарата, оказалось успешным, ВИЧ-инфицированный должен принимать не менее 95% всех полагающихся ему доз, а это оказывается сложной задачей практически для всех больных (табл. 6) (21). Немаловажное

значение имеют и побочные эффекты, которые различаются и по тяжести, и по частоте возникновения (19, 20). Некоторые из них могут угрожать жизни (в частности, лактацидоз и панкреатит), другие (например, гиперлипопротеидемия) значительно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, а третьи (такие как анорексия, рвота, дисгевзия) почти неизбежны при лечении некоторыми препаратами и делают их прием непереносимым (10-11, 19, 20, 56-61). На практике около половины больных, у которых антиретровирусная терапия дает хорошие результаты, через три года из-за побочных эффектов нуждаются в смене схемы лечения (62-64).

Таблица 6. Соблюдаемость схемы лечения и частота вирусологических неудач (21)

Соблюдаемость схемы лечения (доли принятых доз)	Доля больных с вирусной нагрузкой ниже 500 копий РНК ВИЧ в 1 мл
> 95%	82%
90-95%	45%
80-90%	33%
70-80%	29%
< 70%	18%

■ **Лечебное воздействие** (улучшение состояния и продление жизни). До сих пор никому не удавалось доказать, что раннее начало антиретровирусной терапии (до того как число лимфоцитов CD4 упадет ниже 200 мкл⁻¹) дает какие-либо преимущества (табл. 7) (65—68). Специальные исследования, посвященные поиску оптимального времени для начала терапии, не проводились, а ретроспективный анализ результатов когортных исследований показывает, что задержка ВААРТ до падения числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл⁻¹ не влияет на эффективность лечения (65—68). В результате в центре внимания специалистов по ВИЧ-медицине оказалось сопоставление риска и пользы лечения. Методические рекомендации, опубликованные в европейских странах и США, при определении времени начала лечения предлагают придерживаться традиционных критериев (69). В развитых странах решение о начале ВААРТ принимают исходя из клинической ситуации, экономические соображения на это решение не влияют. В странах с ограниченными ресурсами медицинским работникам при определении времени начала лечения помимо клинической ситуации придется учитывать еще и финансовые возможности больных, и возможности общественного здравоохранения. Только тогда антиретровирусная терапия сможет принести максимальную пользу.

Таблица 7. Число лимфоцитов CD4 к началу лечения и эффективность антиретровирусной терапии (65)

Число лимфоцитов CD4 к началу лечения	Доля больных с вирусной нагрузкой ниже 500 копий РНК ВИЧ в 1 мл через 24-40 недель
< 200 мкл ⁻¹	1014/1296 (78%)
200-350 мкл ⁻¹	596/695 (86%)
> 350 мкл ⁻¹	536/646 (83%)



5. Подходы к проведению ВААРТ

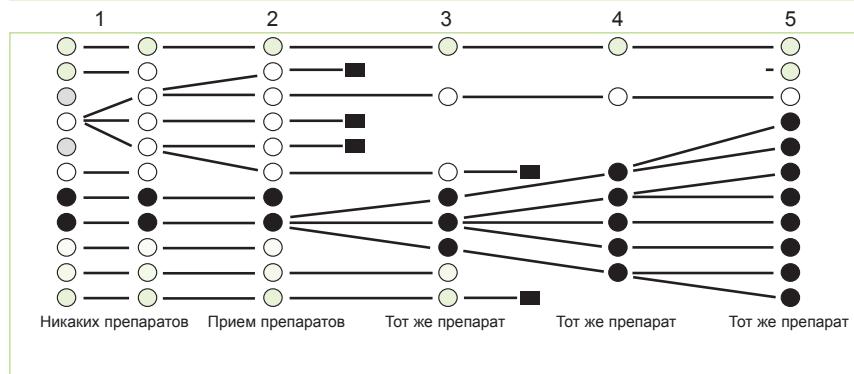
Итак, время для начала антиретровирусной терапии выбирают исходя из потребностей больного, его финансовых возможностей и ресурсов здравоохранения. Однако после того как решение приступить к лечению принято, проводят интенсивную терапию по трехкомпонентной схеме, то есть ВААРТ.

Во многих развивающихся странах в силу необходимости используются два подхода. Первый подход ориентирован на пациентов, которые в состоянии сами оплачивать антиретровирусные средства. В таких случаях лечение планируется самим больным и его врачом, нередко с учетом методических рекомендаций других стран (например, «Рекомендаций Министерства здравоохранения и социальных служб США по применению антиретровирусных средств у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков» или «Рекомендаций Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ по лечению ВИЧ-инфицированных взрослых антиретровирусными средствами»). Второй подход используется для пациентов, которые не могут сами оплачивать антиретровирусные средства. В этом случае решения принимают исходя из наличных и ожидаемых ресурсов здравоохранения. При острой нехватке ресурсов нередко приходится принимать вынужденные решения, основанные на доступности и стоимости препаратов и интересах общества.

В апреле 2002 г. ВОЗ опубликовала документ под названием «Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения». В нем даются указания по рациональному выбору и применению антиретровирусных средств в развивающихся странах, испытывающих нехватку ресурсов. Авторы документа провозглашают цель: обеспечить доступ к антиретровирусной терапии для 6 млн людей, проживающих в таких странах и нуждающихся в этом жизненно важном лечении. Согласно ВОЗ, для успешного решения этой проблемы необходимо участие местных систем здравоохранения, поскольку все предшествующие программы расширенного доступа обеспечили проведение ВААРТ только 230 000 ВИЧ-инфицированных из развивающихся стран, половина из которых проживает в Бразилии (70).

Рисунок 3. Как возникает лекарственная устойчивость?

1. Штамм вируса, который лучше всего размножается (репродуцируется) в отсутствие антиретровирусной терапии, называется «диким» (белые кружки).
2. Обычно в организме ВИЧ-инфицированного присутствуют и другие, отличные от дикого, штаммы вируса; различия обусловлены мутациями — небольшими перестройками генов (черные, серые и голубые кружки).
3. После начала антиретровирусной терапии один из этих штаммов ВИЧ (например, обозначенный черными кружками) может начать размножаться быстрее дикого штамма. В этом случае он получает численное преимущество над остальными штаммами.
4. Антиретровирусный препарат останавливает или тормозит репродукцию большинства штаммов ВИЧ. Спустя некоторое время вирусная нагрузка снижается, но мутантный штамм (черные кружки) продолжает размножаться.
5. Если больной продолжает принимать тот же антиретровирусный препарат, вирусная нагрузка вновь возрастает и в конце концов становится такой же, как перед началом лечения. Однако на сей раз большинство вирусных частиц устойчивы к принимающему препаратуре.



Максимальное подавление репродукции ВИЧ достигается при назначении двух НИОТ в сочетании с одним ИП, двумя ИП или одним ННИОТ. Более мягкие схемы антиретровирусной терапии могут оказаться в какой-то мере успешными, но сопряжены с большей вероятностью неудачи лечения и более высоким риском возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ.

6. Лекарственная устойчивость

Риск возникновения устойчивых штаммов ВИЧ и влияние устойчивости на лечение — еще один фактор, который необходимо учитывать при разработке плана антиретровирусной терапии (рис. 3). Лекарственная устойчивость ВИЧ развивается по тем же законам, что и устойчивость любых других микроорганизмов в ходе антимикробной терапии: неполное уничтожение возбудителя приводит к мутациям, которые дают своим носителям преимущество для выживания в присутствии лекарственных средств (71, 72). Репродукция ВИЧ идет с такой высокой скоростью, что устойчивые штаммы возникают намного быстрее, чем при любых других инфекциях. В соответствии с законами эволюции мутантные, устойчивые к лекарственным средствам штаммы в условиях антиретровирусной терапии становятся доминирующими. Последствия пагубны и для больного, и для общества в целом: для больного — потому, что продолжение лечения по той же схеме приводит к «ускользанию» вируса из-под действия антиретровирусных средств, увеличению вирусной нагрузки и прогрессированию заболевания; для общества — потому, что устойчивые штаммы распространяются среди населения и заражение ими дает вновь заболевшим меньше шансов на успешное лечение (23, 24). Классический пример последствий лекарственной устойчивости — распространение полирезистентного туберкулеза.

Для того чтобы предотвратить возникновение лекарственной устойчивости, надо четко понимать последовательность событий: неполное подавление вируса ведет к продолжающейся репродукции ВИЧ, повышению частоты мутаций, отбору вирусных штаммов, доминированию устойчивых штаммов, неэффективности антиретровирусной терапии и неудаче лечения. Поскольку задачей антиретровирусной терапии является уменьшение вирусной нагрузки до минимально возможного уровня на максимально возможный срок, схема лечения должна удовлетворять двум требованиям: быть высокоактивной и как можно более удобной в применении, чтобы ее соблюдали больные.

- **Активность.** Об активности препарата обычно судят по снижению вирусной нагрузки. Концентрация РНК диких штаммов ВИЧ под действием НИОТ обычно снижается в 3-10 раз (0,5—1 log), под действием ННИОТ и ИП — в 10-100 раз (1-10 log). И *in vitro*, и *in vivo* оптимальные результаты дает комбинация двух НИОТ с одним или двумя ИП либо с одним ННИОТ. Активность ННИОТ и ИП обычно зависит от максимальной и минимальной концентраций этих препаратов в сыворотке и от площади под кривой сывороточной концентрации. На НИОТ эта закономерность не распространяется, так как данные препараты превращаются в активные метаболиты внутри клеток и ключевую роль в их фармакокинетике играет не сывороточная, а внутриклеточная концентрация, зависящая от клеточного цикла. К препаратам, активность которых зависит от сывороточной концентрации, устойчивость не вырабатывается, если на протяжении всего интервала между введениями сывороточная концентрация превышает минимальную подавляющую. Это так называемая «фармакологическая защита» от устойчивости. Примерами могут служить ифавиренц и невирапин, имеющие длинный период полувыведения, а также усиленные ритонавиром ИП (индинавир, саквинавир, ампренавир и лопинавир в комбинации с низкой дозой ритонавира). Если минимальная сывороточная концентрация препарата достаточно высока, вирус не может «ускользнуть» из-под его действия даже в самом конце интервала между введениями, а возможно, и в случае пропуска очередной дозы. Помимо «фармакологической защиты» существует еще и «генетическая защита»: клинически значимая

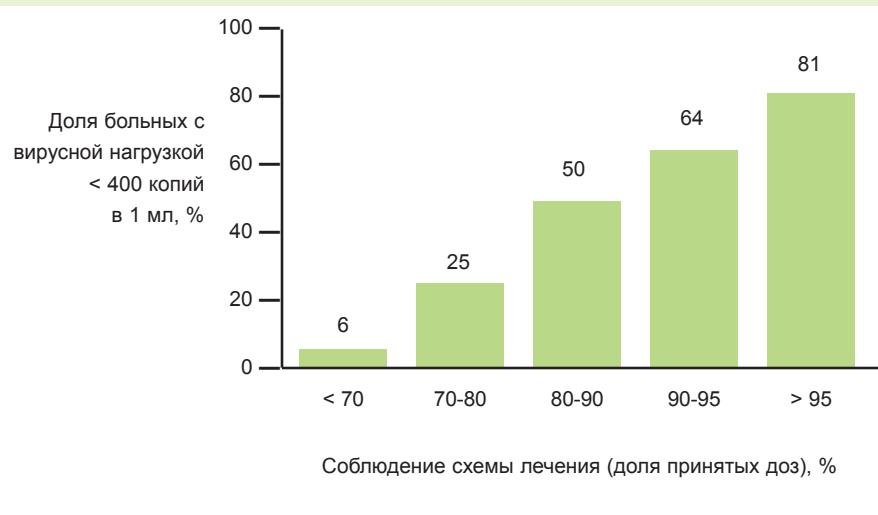


устойчивость к некоторым антиретровирусным средствам развивается только в случае возникновения у вируса сразу нескольких мутаций. Так, для проявления *in vivo* устойчивости к индинавирусу вирус должен одновременно обладать как минимум тремя мутациями. В то же время одна единственная мутация в кодоне 103 делает неэффективными сразу три препарата — ифавиренц, невирапин и делавирдин. Обычно активность препаратов и устойчивость к ним вируса измеряются *in vitro* с последующей проверкой *in vivo*, которая сводится к определению кинетики гибели вируса. Для этого измеряют концентрацию вирусной РНК в плазме. Несмотря на то что 95% вирусных частиц находится в лимфоидных органах, концентрация вирусной РНК в плазме точно отражает общее содержание ВИЧ в организме и потому может использоваться в качестве показателя вирусной нагрузки. Так, уменьшение концентрации вирусной РНК в плазме в 100 раз (2 log) означает снижение вирусной нагрузки на 99%.

Активная схема антиретровирусной терапии должна за 2-8 недель снизить концентрацию вирусной РНК в плазме не менее чем в 10 раз ($\geq 1 \log$) и через 6 месяцев понизить ее до уровня менее 50 копий в 1 мл. Выбор этого уровня (менее 50 копий в 1 мл) в качестве критерия активности терапии объясняется тем, что при нем репродукция ВИЧ сведена к минимуму, вирусная нагрузка не нарастает, а риск мутаций, ведущих к появлению лекарственной устойчивости, очень мал. Простые математические расчеты показывают, что частота подобных мутаций напрямую зависит от скорости репродукции ВИЧ, о которой судят по вирусной нагрузке.

- **Соблюдение схемы лечения.** Неукоснительное соблюдение схемы антиретровирусной терапии (включая число таблеток, время приема, привязанность приема препаратов к приему пищи, сочетаемость препаратов друг с другом) — залог успешного лечения. Как следует из рис. 4, чтобы снизить вирусную нагрузку в нужной степени и тем самым предотвратить возникновение лекарственной устойчивости, пациенты вообще не должны пропускать прием препаратов (73).

Рисунок 4. Зависимость эффективности антиретровирусной терапии от соблюдения схемы лечения (73)



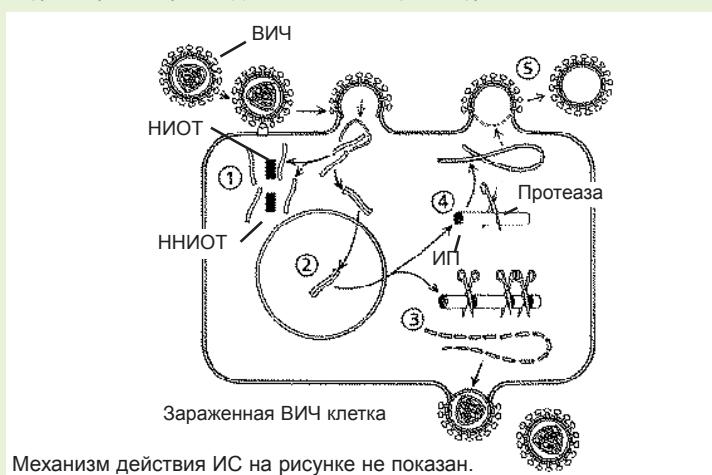
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

1. Мишени антиретровирусных средств

В жизненном цикле ВИЧ-1 существует несколько уязвимых этапов, на которые и нацелены антиретровирусные средства (рис. 5). Несмотря на то что наши знания о механизме репродукции ВИЧ-1 весьма обширны и уже синтезировано множество веществ, ингибирующих этот процесс, поставить результаты экспериментальных исследований на службу практического здравоохранения оказалось непростой задачей. Основной недостаток имеющихся препаратов заключается в том, что они подавляют репродукцию ВИЧ лишь частично и на относительно короткий промежуток времени, тогда как вирусная нагрузка высока, а скорость размножения ВИЧ-1 огромна на всех стадиях ВИЧ-инфекции (74-76). Ведущиеся в настоящее время экспериментальные работы и клинические испытания призваны расширить арсенал антиретровирусных средств, способных нарушить, а в идеале — и совсем прервать жизненный цикл вируса. Сейчас этот арсенал состоит из нацеленных на разные мишени четырех групп препаратов — нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторов протеазы (ИП) и ингибиторов слияния (ИС; табл. 8).

Рисунок 5. Как действуют НИОТ, ННИОТ и ИП? (77)

НИОТ и ННИОТ препятствуют работе вирусного фермента, который носит название обратной транскриптазы и начинает действовать сразу после проникновения ВИЧ в клетку (1). Обратная транскриптаза преобразует генетический материал вируса в такую форму, которая необходима для его проникновения в ядро клетки (2), встраивания в клеточный геном и синтеза длинных белковых молекул. Протеаза — другой вирусный фермент, подобно «ножницам» расщепляющий длинные белковые молекулы на короткие (3). Из коротких белковых молекул собираются новые вирусные частицы. ИП блокирует работу химических «ножниц» (4) и предотвращает образование коротких белковых молекул. В результате вновь образующиеся вирусы получаются пустыми (5) и не способными заражать другие клетки.



Механизм действия ИС на рисунке не показан.

2. НИОТ

Как следует из табл. 8, эта группа включает десять одобренных к применению нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы. В развивающихся странах их доступность неодинакова. Каждый препарат этой группы внутри клеток подвергается фосфорилированию с образованием активного метаболита — трифосфата. В своей активной форме НИОТ конкурируют с эндогенными нуклеотидами за связывание с активным центром обратной транскриптазы вируса. В целом, *in vivo* они являются менее мощными ингибиторами репродукции ВИЧ-1, чем ННИОТ и ИП.

При монотерапии НИОТ концентрация вирусной РНК в плазме снижается обычно в 3-10 раз (0,5—1 лог). При сочетании НИОТ друг с другом обычно достигается длительное (на период более года) снижение вирусной нагрузки примерно в 10 раз (1 лог). Несмотря на свою относительно слабую антиретровирусную активность, НИОТ остаются важнейшим компонентом комбинированной терапии (79-80).



Таблица 8. Какие препараты используются для лечения ВИЧ-инфекции?

К июлю 2003 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило 22 препарата для лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа. Эти препараты относятся к четырем фармакологическим группам: нуклеозидным/нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы, ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, ингибиторам протеазы и ингибиторам слияния.

Торговая марка	Международное название	Формы выпуска	Производитель
НИОТ			
Комбивир®	Зидовудин/ламивудин	■ Таблетки по 300/150 мг	GlaxoSmithKline
Эмтрица®	Эмтрицитабин	■ Таблетки по 200 мг	Gilead Sciences, Inc.
Эпивир®	Ламивудин	■ Таблетки по 150 мг ■ Таблетки по 300 мг ■ Раствор для приема внутрь, 10 мг/мл	GlaxoSmithKline
Видекс®	Диданозин	■ Таблетки, содержащие щелочной буфер, по 25, 50, 100 и 200 мг	
Видекс-ЕС®		■ Порошок, содержащий щелочной буфер, для приготовления раствора для приема внутрь по 100, 167 и 250 мг ■ Капсулы в кислотоустойчивой оболочке по 125, 200, 250 и 400 мг	Bristol-Myers Squibb
Зиаген®	Абакавир	■ Таблетки по 300 мг ■ Раствор для приема внутрь, 20 мг/мл	GlaxoSmithKline
Хивид®	Зальцитабин	■ Таблетки по 0,375 и 0,75 мг	Hoffmann-La Roche
Ретровир®	Зидовудин (азидотимидин)	■ Таблетки по 100 и 300 мг ■ Раствор для в/в введения, 10 мг/мл ■ Раствор для приема внутрь, 10 мг/мл	GlaxoSmithKline
Тризивир™	Зидовудин/ламивудин/абакавир	■ Таблетки по 300/150/300 мг	GlaxoSmithKline
Вирид™	Тенофовир	■ Таблетки по 300 мг	Gilead Sciences, Inc.
Зерит® Зерит XR®	Ставудин	■ Капсулы по 15, 20, 30 и 40 мг ■ Раствор для приема внутрь, 1 мг/мл ■ Капсулы длительного действия по 37,5, 50, 75 и 100 мг	Bristol-Myers Squibb
ННИОТ			
Рескриптор®	Делавирдин	■ Таблетки по 100 и 200 мг	Agouron Pharmaceuticals
Сустива™	Ифавиренц	■ Капсулы по 50, 100 и 200 мг	Bristol-Myers Squibb
Стокрин™		■ Таблетки по 600 мг	Merck & Co.
Вирамун®	Невирапин	■ Таблетки по 200 мг ■ Супспензия для приема внутрь, 10 мг/мл	Boehringer Ingelheim
ИП			
Агенераза®	Ампренавир	■ Капсулы по 50 и 150 мг ■ Раствор для приема внутрь, 15 мг/мл	GlaxoSmithKline

Криксиван®	Индинавир	■ Капсулы по 200, 333 и 400 мг	Merck & Co.
Инвираза®	Саквинавир, твердые желатиновые капсулы	■ Капсулы по 200 мг	Hoffmann-La Roche
Фортоваза®	Саквинавир, мягкие желатиновые капсулы	■ Капсулы по 200 мг	Hoffmann-La Roche
Калетра™	Лопинавир/ритонавир	■ Капсулы по 133,3/33,3 мг ■ Раствор для приема внутрь, 80/20 мг/мл	Abbott Laboratories
Норвир®	Ритонавир	■ Капсулы по 100 мг ■ Раствор для приема внутрь, 80 мг/мл	Abbott Laboratories
Рейатаз®	Атазанавир	■ Капсулы по 100, 150 и 200 мг	Hoffmann-La Roche
Вирасепт®	Нелфинавир	■ Таблетки по 250 и 625 мг ■ Порошок для приема внутрь, 50 мг/г	Agouron Pharmaceuticals
ИС			
Фузеон™	Энфувиртид	■ Лиофилизированный порошок, 108 мг в 1 флаконе	Hoffmann-La Roche

IAPAC Drug Guide, 2003.

Для клинического применения в настоящее время одобрены ламивудин, диданозин, абакавир, зальцитабин, зидовудин, эмтрицитабин, тенофовир (нуклеотидный аналог обратной транскриптазы) и ставудин. Кроме того, одобрены к применению два комбинированных препарата с фиксированным содержанием активных веществ: Комбивир (зидовудин/ламивудин) и Тризивир (зидовудин/ламивудин/абакавир).

3. ННИОТ

Как следует из табл. 8, эта группа включает три одобренных к применению ненуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы. В развивающихся странах их доступность неодинакова. Препараты этой группы подавляют активность обратной транскриптазы, связываясь с ней вне активного центра и вызывая конформационные изменения молекулы фермента. В отличие от НИОТ и ИП каждый из ННИОТ имеет уникальную химическую структуру. В то же время, несмотря на структурную разнородность, они имеют много общих характеристик. Так, все ННИОТ служат субстратами для цитохрома Р450 (невирапин и ифавиренц индуцируют этот фермент, а делавирдин, по-видимому, ингибирует его).

При лечении любым из ННИОТ возможно развитие лекарственной устойчивости к одному препарату и перекрестной устойчивости ко всем препаратам этой группы. Для возникновения устойчивости достаточно одной точечной мутации. Возникновение перекрестной устойчивости объясняется тем, что все ННИОТ связываются с одним и тем же участком обратной транскриптазы вируса. Поэтому ННИОТ включают только в такие схемы лечения, которые нацелены на полное подавление репродукции ВИЧ. В противном случае возбудитель быстро приобретает к ним устойчивость, и целый класс препаратов становится для больного бесполезным.

В настоящее время для клинического применения одобрены ифавиренц, делавирдин и невирапин.

4. ИП

Как следует из табл. 8, эта группа включает восемь одобренных к применению ингибиторов протеазы. В развивающихся странах доступность этих препаратов неодинакова. Все они являются мощными ингибиторами репродукции вируса. ВИЧ-1 обладает уникальной протеазой, которая расщепляет полипротеин Gag-Pol на отдельные структурные белки и ферменты (81). Этот ферментативный процесс



необходим для образования зрелых вирусных частиц, способных заражать другие клетки. ИП связываются с активным центром протеазы ВИЧ и предотвращают продукцию вирусных белков. Сборка вирусных частиц после ингибиции протеазы ВИЧ продолжается, но они получаются нежизнеспособными, не способными к заражению других клеток.

ИП и НИОТ обладают синергичным действием. Использование комбинации из препаратов этих групп обычно позволяет надолго подавить репродукцию вируса. ИП часто вступают в лекарственные взаимодействия; каждый из препаратов этой группы обладает своим спектром побочных эффектов и профилем резистентности. Отдаленные побочные эффекты ИП неизвестны.

В настоящее время для клинического применения одобрены ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир в виде мягких и твердых желатиновых капсул, нелфинавир и ритонавир.

5. ИС

Как следует из табл. 8, эта группа состоит из одного одобренного к применению ингибитора слияния — энфувиртида (протокол Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США от 13 марта 2003 г.). В развитых странах препарат доступен в ограниченных количествах, в развивающихся странах в связи с высокой стоимостью его вряд ли смогут применять. Препараты этой новой группы нарушают процесс слияния внешней оболочки вируса с клеточной мембраной. Энфувиртид обладает уникальным механизмом действия: в отличие от остальных антиретровирусных средств он атакует ВИЧ вне клеток и препятствует проникновению вируса в клетки. Препарат ингибирует слияние, опосредуемое вирусным белком gp41. В экспериментах *in vitro* энфувиртид проявлял активность в отношении штаммов ВИЧ, устойчивых к НИОТ и ИП, что позволяет надеяться на его использование в качестве резервного антиретровирусного средства.

6. Разрабатываемые антиретровирусные средства

Разрабатываются и изучаются новые антиретровирусные средства, в том числе представители НИОТ, ННИОТ, ИП, а также препараты, нацеленные на иные мишени, например гидроксимочевина — ингибитор рибонуклеозиддифосфатредуктазы. Испытываются и многочисленные иммуномодуляторы, в частности интерлейкин-2: на них возлагают большие надежды по части усиления иммунного ответа на ВИЧ-1. Некоторые препараты, находившиеся к концу 2002 г. в стадии разработки или испытаний, перечислены в табл. 9.

7. Побочные эффекты антиретровирусных средств

Одни побочные эффекты присущи тому или иному антиретровирусному средству, другие — многим из них. Побочные эффекты, свойственные отдельным препаратам, перечислены в табл. 10. Побочные эффекты, свойственные группам препаратов, описываются ниже.

a) Побочные эффекты, свойственные отдельным препаратам

Эти побочные эффекты весьма разнообразны. Некоторые из них доставляют больному всего лишь легкое неудобство, другие могут угрожать жизни, третьи требуют тщательного наблюдения. Во многих случаях во избежание побочных эффектов требуется неукоснительно соблюдать схему лечения, а именно частоту приема препаратов, количество таблеток, привязанность приема препаратов к приему пищи. Эти сведения суммированы в табл. 10.

Таблица 9. Разрабатываемые антиретровирусные средства

<i>Международное название</i>	<i>Торговая марка или код</i>	<i>Разработчик</i>
НИОТ — Амдоксовир	BCH-10618 —	BioChem Pharma Gilead Science, Inc.
ННИОТ Эмивирин ¹ Карпавирин — — Каланолид А —	Коактинон AG 1549 DMP/DPC 963 DPC 083 — TMC 120	Triangle Pharmaceuticals Agouron Pharmaceuticals Bristol-Myers Squibb Bristol-Myers Squibb Sarawak Medichem Tibotec-Virco
ИП Типранавир Мозенавир — Фос-ампренавир — —	PNU-140690 DMP 450 L-756,423 VX 175/GW 433908 DPC 681 DPC 684	Boehringer-Ingelheim Triangle Pharmaceuticals Merck & Co. Vertex/GlaxoSmithKline Bristol-Myers Squibb Bristol-Myers Squibb
Ингибиторы пролиферации клеток Пелдезин Топотекан	Vcx 34 Гикамтин	BioCryst GlaxoSmithKline
ИС — — — — —	T-1249 PRO 542 FP 21399 SCH-D UK 427,857	RocheLaboratories/Trimeris Progenics Lexigen Schering/Praecis Pfizer
Ингибиторы цинковых пальцев ADA	—	Hubriphar

¹ По структуре представляет собой НИОТ, по механизму действия — ННИОТ.



Таблица 10. Побочные эффекты антиретровирусных средств и особенности их применения

Препаратор	Количество доз в сутки	Количество таблеток в сутки	Привязанность к приему пищи	Побочные эффекты	Наблюдение ¹
НИОТ					
Зидовудин	2 (3)	2	Нет	Анемия, нейтропения, анорексия, рвота, дисгевзия, головная боль, астения	Общий анализ крови
Диданозин	1 (2)	1-4	Натощак	Панкреатит ² , периферическая нейропатия, анорексия, рвота, дисгевзия	
Ставудин	2 (1)	2	Нет	Панкреатит, периферическая нейропатия	
Ламивидин	2 (1)	2	Нет	Лактацидоз	
Абакавир	2	2	Нет	Аллергические реакции ²	
Зальцитабин	3	3	Нет	Периферическая нейропатия	
Тенофовир	1	1	Нет	Панкреатит ² , лактацидоз	
Эмтрицитабин	1	1	Нет	Головная боль, понос	
Зидовудин/ламивудин	2	2	Нет	Побочные эффекты каждого из активных веществ	Общий анализ крови
Зидовудин/ламивудин/абакавир	2	2	Нет	Побочные эффекты каждого из активных веществ	Общий анализ крови
ННИОТ					
Ифавиренц	1	1-3	Натощак	Побочное действие на ЦНС (в первые 3 недели), сыпь	
Невирапин	2 (1)	2	Нет	Гепатит ² , сыпь ²	Биохимические показатели функции печени
Делавирдин	3	6	Нет	Сыпь	
ИП					
Атазанавир	1	2	Вместе с пищей	Анорексия, рвота, дисгевзия, сыпь	Общий анализ крови
Индивир	3 (2)	6	Натощак, вместе с жидкостью	Нефролитиаз, анорексия, рвота, дисгевзия	Уровень креатинина в сыворотке, общий анализ мочи
Нелфинавир	2 (3)	4-10	Вместе с жирной пищей	Понос, желудочно-кишечное кровотечение	
Ритонавир	2	12	Нет	Анорексия, рвота, дисгевзия, парестезии, гепатит	
Саквинавир	3	18	Вместе с пищей	Анорексия, рвота, дисгевзия	
Ампренавир	3 (2)	16	Избегать жирной пищи	Анорексия, рвота, дисгевзия, сыпь	
Лопинавир/ритонавир	2	6	Вместе с пищей	Анорексия, рвота, дисгевзия, понос	
Индивир + ритонавир	2	10	Натощак	Анорексия, рвота, дисгевзия, нефролитиаз	Уровень креатинина в сыворотке, общий анализ мочи
Ампренавир + ритонавир	1	18	Избегать жирной пищи	Анорексия, рвота, дисгевзия, сыпь	
Саквинавир + ритонавир	2	12	Нет	Анорексия, рвота, дисгевзия	
ИС					
Энфувиртид	2	2	Нет	Периферическая нейропатия	

¹ Необходимы регулярные лабораторные исследования.

² Может угрожать жизни.

б) Побочные эффекты, свойственные группам препаратов

■ Лактацидоз (57, 69, 82-86)

Общие сведения. По-видимому, лактацидоз обусловлен токсическим действием препаратов на митохондрии (НИОТ ингибируют ДНК-полимеразу γ , тем самым подавляя репликацию митохондриальной ДНК).

Частота и причины. НИОТ, особенно часто: ставудин, диданозин > зидовудин, ламивудин, абакавир > тенофовир. Частота составляет 1,3 на 1000 больных в год.

Клиническая картина. В анамнезе — долговременный (более 6 месяцев) прием НИОТ и необъяснимые желудочно-кишечные расстройства (например, боль в животе, тошнота, рвота, потеря аппетита, понос, метеоризм), похудание, одышка, восходящие парезы и парестезии.

Лабораторные исследования выявляют высокую концентрацию лактата (> 2 ммоль/л, обычно > 5 ммоль/л), увеличенный анионный интервал ($\text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] > 16$ ммоль/л), а также повышенную активность АлАТ, КФК, ЛДГ, липазы и амилазы. КТ и УЗИ выявляют увеличение и жировую дистрофию печени, биопсия печени — мелкокапельную жировую дистрофию.

Лечение. Осложнение может закончиться смертью. Больному могут потребоваться ИВЛ, диализ, в/в введение бикарбоната натрия и другие поддерживающие мероприятия.

Препараты. Отменяют НИОТ. В легких случаях после выздоровления можно назначить другой НИОТ, но не ставудин, диданозин, зальцитабин и не другие НИОТ, перечисленные выше в разделе «Частота и причины». Выздоровление идет медленно, для нормализации уровня лактата в крови в среднем требуется около 60 суток. Бывают эффективны тиамин и рибофлавин (не менее 30 мг в сутки).

Наблюдение. Можно регулярно измерять анионный интервал, но обычно это не требуется.

Предосторожности. Назначая НИОТ на долгий срок, предупреждают больного о возможном появлении желудочно-кишечных расстройств и похудания и призывают его непременно сообщать врачу о возникновении этих симптомов.

■ Гепатотоксичность (57, 69, 87-91)

Общие сведения. Обычно наблюдается необъяснимое повышение активности АлАТ, которое может сопровождаться симптомами гепатита (например, желтухой, потерей аппетита, темной мочой).

Частота и причины. Этот побочный эффект может оказывать любое антиретровирусное средство. У больных, страдающих хроническим гепатитом (например, гепатитом В или С) либо принимающих другие лекарственные средства с гепатотоксическим действием (в частности, рифампицин, изониазид, флуконазол, кетоконазол, рифабутин), это осложнение встречается чаще и протекает тяжелее.

■ **НИОТ.** См. описание жировой дистрофии печени в разделе «Лактацидоз».

■ **ННИОТ.** Чаще других гепатотоксическое действие оказывает невирапин: частота более чем пятикратного превышения верхнего предела нормы для активности АлАТ составляет 12%, частота лекарственного гепатита — 1%; описаны две смерти от некроза печени. Две трети случаев наблюдаются в первые 12 недель лечения. Другие ННИОТ тоже вызывают лекарственный гепатит, но реже.



- **ИП.** Все препараты этой группы способны вызвать лекарственный гепатит в любой момент лечения. Чаще всего гепатотоксичность проявляет ритонавир, этот побочный эффект не обязательно дозависим и обычно протекает бессимптомно. Если активность АлАТ превышает верхний предел нормы более чем в 5 раз, ИП отменяют.

Наблюдение. При лечении невирапином определяют биохимические показатели функции печени: перед назначением препарата, через 2 и 4 недели после начала лечения, затем ежемесячно в течение года, затем каждые 3 месяца. При лечении другими ННИОТ и ИП некоторые специалисты рекомендуют измерять биохимические показатели функции печени каждые 3-4 месяца. При появлении симптомов лекарственного гепатита и при более чем пятикратном превышении верхнего предела нормы для активности АлАТ препарат отменяют.

Предосторожности. Назначая невирапин, предупреждают больного о возможных побочных эффектах — сыпи и лекарственном гепатите, сообщают об опасности этих осложнений и их высоком риске в первые 12 месяцев лечения.

- **Гипергликемия** (59, 61, 69, 92-94)

Общие сведения. Причинами гипергликемии служат периферическая инсулинерезистентность, недостаточная секреция инсулина и инсулинерезистентность печени.

Частота и причины. Данным побочным эффектом обладают все ИП. Гипергликемия (уровень глюкозы плазмы натощак > 120 мг%, или 6 ммоль/л) возникает у 3-17% больных, принимающих эти препараты. Медиана появления обусловленных ею симптомов составляет 60 суток. В среднем, за 5 лет лечения ИП гипергликемия развивается у 5% больных. Лабораторными методами выявить инсулинерезистентность удается уже через несколько часов после приема первой дозы ИП.

Лечение. Лучше использовать препараты, повышающие чувствительность к инсулину и уменьшающие инсулинерезистентность (метформин, троглитазон), а не инсулин и не производные сульфанилмочевины. У некоторых больных гипергликемия разрешается после отмены ИП, но к этой мере прибегают в последнюю очередь, когда нормализовать уровень глюкозы иными способами не удается.

Наблюдение. Перед назначением ИП и в дальнейшем каждые 3-4 месяца измеряют уровень глюкозы плазмы.

Предосторожности. Назначая ИП, рассказывают больному о симптомах гипергликемии, в частности о полиурии, полидипсии, похудании.

- **Липодистрофия** (19, 20, 61, 69, 92-100)

Общие сведения. Под липодистрофией понимают перераспределение жировых отложений: накопление жировой клетчатки внутренних органов и отложения жира на туловище (ожирение туловища, увеличение молочных желез, липоматоз, «бычий горб» — жировые отложения между лопатками) и/или атрофию жировой клетчатки конечностей (истончение конечностей, похудание лица и ягодиц). Этот побочный эффект встречается с частотой 6-80%: столь большой разброс обусловлен отсутствием четкого определения липодистрофии или другими малоизученными факторами. Роль отдельных антиретровирусных средств в развитии этого осложнения неизвестна, а смена схемы лечения помогает далеко не всегда.

Диагностика. Предпочтительны следующие методы выявления липодистрофии: двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия, КТ, МРТ, вычисление отношения окружности талии к окружности бедер ($> 0,85$ у женщин; $> 0,95$ у мужчин), а также самооценка больного.

Лечение. Лучшие результаты дают занятия физкультурой и косметические операции.

- **Гиперлипопротеидемия** (19, 20, 61, 69, 100-104)

Общие сведения. Изменения липидного профиля, в том числе уровней холестерина и триглицеридов, обычно вызывают ИП. Механизм этого побочного эффекта неизвестен, но не исключено, что ИП нарушают липидный обмен. Ближайшие последствия неопасны, за исключением панкреатита, обусловленного очень высоким уровнем триглицеридов. Однако у больных повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний — в такой же степени, в какой он повышен у не инфицированных ВИЧ людей со столь же высокими уровнями холестерина ЛПНП и триглицеридов. Риск сердечно-сосудистых заболеваний усиливается при наличии других факторов риска: инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе, сахарного диабета, ожирения, курения, малоподвижного образа жизни, гиперлипопротеидемии до начала антиретровирусной терапии, отягощенного семейного анамнеза.

Диагностика. Определяют липидный профиль натощак (триглицериды, холестерин ЛПВП и ЛПНП).

Лечение. Следует придерживаться рекомендаций Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии США: уровень триглицеридов натощак должен быть не выше 750-1000 мг%, а холестерин ЛПНП — не выше 130 мг% (2 и более факторов риска) или 160 мг% (менее 2 факторов риска) (105). Лучшие методы лечения — диета и занятия физкультурой, но некоторым больным требуются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, гемфиброзил, никотиновая кислота. Из ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы предпочтительны аторвастатин и правастатин, которые реже вступают в лекарственные взаимодействия. Целесообразно изменить схему антиретровирусной терапии — перейти на Тризивир или схему на основе ННИОТ.

Наблюдение. Перед назначением ИП и далее каждые 3-6 месяцев определяют липидный профиль. Дальнейшие действия зависят от результатов исследования и наличия других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

■ Сыпь (69, 106-113)

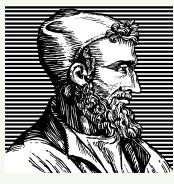
Частота и причины. Лекарственную токсидермию чаще всего вызывают ННИОТ, особенно невирапин. Частота составляет 10-20%. Лекарственная токсидермия обычно наблюдается в первые 12 недель лечения и в большинстве случаев представлена пятнисто-папулезной сыпью. Это осложнение протекает легко, не сопровождается нарушением общего состояния и не требует отмены препарата. Тяжелые варианты лекарственной токсидермии наблюдаются у 1% больных и включают: 1) синдром Стивенса—Джонсона; 2) токсический эпидермальный некролиз; 3) синдром DRESS (Drug Rash, Eosinophilia, Systemic Symptoms) — лекарственная сыпь, эозинофилия, лихорадка и полиорганное поражение. Абакавир тоже иногда вызывает поражение кожи, протекающее в рамках аллергической реакции — угрожающего жизни побочного эффекта. Среди ИП самой частой причиной сыпи служит ампренавир, который содержит сульфонамидную группу, однако перекрестная сенсибилизация к нему и триметоприму/сульфаметоксазолу, по-видимому, отсутствует.

Лечение. Показания к отмене препарата, вызвавшего сыпь, включают сопутствующие лихорадку, шелушение, поражение слизистых, образование пузырей и артрит. Если сыпь вызвал невирапин, неизвестно, безопасны ли другие ННИОТ. Если причиной сыпи послужил абакавир, очень важно никогда не назначать препарат вновь — это может привести к гибели больного.

Предосторожности. Назначая ННИОТ или абакавир, больного предупреждают о риске лекарственной токсидермии, который наиболее высок в первые 12 недель лечения.

■ Беременность: тератогенное действие

Из антиретровирусных средств во время беременности противопоказаны только ифавиренц и комбинация диданозина со ставудином (69, 114). В экспериментальных



исследованиях ифавиренц оказывал тератогенное действие на обезьян, поэтому беременным и женщинам детородного возраста, которые могут забеременеть во время лечения, этот препарат не назначают. Комбинация диданозина и ставудина противопоказана во время беременности из-за повышенного риска лактацидоза (зарегистрированы два смертельных исхода). В регистре «Антиретровирусная терапия во время беременности» накапливается все больше данных о безопасности остальных антиретровирусных средств. Обследование 20 000 новорожденных, чьи матери во время беременности получали зидовудин, подтвердило безопасность и этого препарата (противоречит этим данным лишь единичное сообщение из Франции о токсическом действии зидовудина на митохондрии плода).

Переносимость. Многие антиретровирусные средства вызывают тошноту, которая может усугубить ранний токсикоз беременных. В некоторых случаях приходится даже приостанавливать антиретровирусную терапию.

8. Противопоказания

Многие лекарственные средства, в том числе не имеющие отношения к лечению ВИЧ-инфекции, нельзя применять совместно с антиретровирусными препаратами. Их надо иметь в виду, приступая к антиретровирусной терапии и проводя ее. В табл. 11 приведен список таких средств.

Таблица 11. Препараты, противопоказанные для совместного применения с антиретровирусными средствами

Препарат	Невирапин	Ифавиренц	Индинавир ¹	Лопинавир/ ритонавир	Нелфинавир	Саквинавир ¹	Ритонавир	Амазанавир
Гиполипидемические средства								
Симвастатин	Можно	Можно	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя
Ловастатин	Можно	Можно	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя
Аторвастатин	Можно	Можно	Можно	Нельзя	Нельзя	Можно	Можно	Можно
Правастатин	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно
Антигистаминные средства								
Астемизол	Можно	Можно	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Можно
Терфенадин	Можно	Можно	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Можно
Желудочно-кишечные средства								
Цизаприд	Можно	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя
Психотропные средства								
Мидазолам	Можно	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя
Триазолам	Можно	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя
Пимозид	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Нельзя	Нельзя
Клозапин	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Нельзя	Можно
Алкалоиды спорыни								
Любые	Можно	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя
Сердечно-сосудистые средства								
Флекаинид	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Нельзя	Можно
Пропафенон	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Можно	Нельзя	Можно
Противотуберкулезные средства								
Рифампицин	Нельзя	Можно ²	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя ²	Нельзя	Нельзя
Фитопрепараты								
Чеснок	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Можно
Зверобой	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя	Нельзя

¹ При лечении комбинацией индинавира или саквинавира с ритонавиром на нее распространяются все противопоказания, имеющиеся для ритонавира.

² Можно применять при лечении комбинаций саквинавира с ритонавиром; дозу ифавиренца при лечении рифампицином увеличивают.

Данная таблица не подменяет собой внимательного изучения инструкций, вложенных в упаковки с препаратами.

УСЛОВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВААРТ

ВААРТ назначают на основании клинических критериев, готовности пациента начать лечение и соблюдать врачебные предписания, а также наличия ресурсов, необходимых для беспрерывного проведения терапии и оценки ее эффективности.

1. Клинические критерии

В медицинской литературе можно обнаружить клинические критерии для: 1) начала антиретровирусной терапии у ранее не получавших ее больных; 2) продолжения антиретровирусной терапии у ранее леченных больных. В одних рекомендациях пороговым уровнем, при котором следует начинать терапию, считается число лимфоцитов CD4, равное 350 мкл^{-1} (69), в других — диапазон от 200 до 350 мкл^{-1} (115) (табл. 12). Не так давно ВОЗ, стремясь расширить доступ к антиретровирусной терапии в рамках общественного здравоохранения, четко сформулировала свои собственные клинические критерии для начала и продолжения лечения (70). Эти критерии во всех деталях изложены в следующем разделе — «Показания к антиретровирусной терапии».

Таблица 12. Показания к началу антиретровирусной терапии

Показание	Комментарий
Число лимфоцитов $CD4 < 350 \text{ мкл}^{-1}$	Стандартный критерий для рекомендаций США и Великобритании (69, 115); Европейское исследование СПИДа (EuroSIDA) и другие исследования не выявили никаких преимуществ раннего начала антиретровирусной терапии (когда число лимфоцитов CD4 превышает 200 мкл^{-1}) (65). Большинство тяжелых оппортунистических инфекций, включая пневмонию, развиваются после падения числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} (за исключением туберкулеза). Многие специалисты полагают, что применение данного критерия для начала антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов не подкреплено научными данными и нереально в связи с большим числом больных
Число лимфоцитов $CD4 < 200 \text{ мкл}^{-1}$	Рекомендации ВОЗ (70); критерий подкреплен современными научными данными (65, 69)
СПИД-индикаторное заболевание	Слишком жесткий критерий

2. Готовность пациента начать ВААРТ и соблюдать схему лечения

а) Предшествующий опыт

Согласно опросам, проводимым в развитых странах, лица, страдающие хроническими заболеваниями (например, сахарным диабетом, артериальной гипертонией), в среднем принимают около 50% прописанных им лекарственных средств. О том, какова ситуация с лечением хронических заболеваний в развивающихся странах, известно существенно меньше, однако никаких оснований надеяться, что она там сильно отличается, нет. Исследования показывают: для того чтобы вероятность успеха антиретровирусной терапии (вирусная нагрузка менее 400 копий в 1 мл) превысила 50%, ВИЧ-инфицированные должны принимать 95% предписанных им доз препаратов. Достичь столь высокого уровня соблюдаемости врачебных предписаний — непростая задача (21, 73).



б) Особенности схемы лечения

Больные лучше соблюдают те схемы лечения, которые удобны и лучше переносятся.

1) *Частота приема препаратов.* Трехкратного приема препаратов придерживаться сложно из-за необходимости принимать лекарство в середине дня. Двукратный прием намного удобнее. Однократный прием препаратов — идеальный вариант.

2) *Привязанность приема препаратов к приему пищи.* Некоторые препараты нужно принимать во время еды (например, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, саквинавир, тенофовир), другие — натощак (например, диданозин и индинавир). Удобнее всего использовать такие препараты, прием которых никак не связан с приемом пищи.

3) *Количество таблеток.* Чем больше таблеток вынужден принимать больной, тем большие он испытывает неудобства. Самые простые схемы лечения: зидовудин/ламивудин/абакавир (2 таблетки в сутки) и зидовудин/ламивудин + невирапин или ифавиренц (5-6 таблеток в сутки). В то же время некоторые ИП нужно принимать в количестве 10 и более таблеток в сутки (если только их не комбинируют с ритонавиром). Это нелфинавир, ритонавир, саквинавир и ампренавир.

4) *Переносимость.* Среди всех НИОТ лучше всего переносятся ламивудин, ставудин и тенофовир, среди ННИОТ — ифавиренц (за исключением первых 3 недель лечения), среди ИП — лопинавир/ритонавир и нелфинавир.

Сведения о количестве таблеток, частоте приема препаратов и его привязанности к приему пищи, побочных эффектах и необходимом наблюдении приведены в табл. 10.

в) Кто не соблюдает схему лечения?

Исследования показывают, что социально-экономическое положение больных, расовые и половые различия мало влияют на соблюдаемость врачебных предписаний (116-119). Поэтому еще раз подчеркнем: нет никаких оснований полагать, что в развивающихся странах ВИЧ-инфицированные будут придерживаться схемы лечения хуже, чем в Европе и США. А кое-где благодаря высокому месту, которое занимают антиретровирусные средства в системе ценностей, соблюдаемость врачебных предписаний может оказаться и намного лучше.

Несоблюдение схемы лечения обычно сочетается со следующими факторами: 1) душевные страдания; 2) неспособность совместить прием препаратов с привычным распорядком дня; 3) пропуск назначенных визитов к врачу; 4) плохие взаимоотношения между врачом и больным; 5) отсутствие у больного необходимых знаний; 6) побочные эффекты; 7) насилие в семье; 8) алкоголизм и наркомания (117-119).

Сами же больные среди причин, в силу которых они не придерживаются схемы лечения, в первую очередь называют: забывчивость, занятость, разъезды, сон, подавленное настроение, плохое самочувствие и побочное действие (119).

г) Как следить за соблюдением схемы лечения?

Существует несколько способов: 1) положиться на слова пациента (наименее точный); 2) считать таблетки; 3) проверять аптечный формулляр пациента; 4) использовать электронные крышки MEMS (Medication Event Monitoring System), которые считают число открываний флакона с таблетками. Последний способ самый точный, самый дорогой, и следовательно, самый нереальный в условиях ограниченных ресурсов (21, 120, 121). Проще всего попросить больного отчитаться за каждую дозу, принятую в течение последних трех дней. Однако для большей объективности пусть он всякий раз, идя с визитом к врачу, захватывает с собой упаковки с лекарствами.

д) Как повысить соблюдаемость схемы лечения?

Существует множество методов, позволяющих подготовить больного к началу анти-

ретровирусной терапии и поддерживать в нем желание соблюдать схему лечения. Их можно разбить на четыре группы, в каждой из которых центральная роль отводится пациенту, врачу, вспомогательному персоналу или самой схеме лечения.

Методы, ориентированные на пациента

- Разработайте совместно с пациентом такой план лечения, который будет ему понятен и который ему захочется претворить в жизнь.
- Выждите некоторое время (не менее трех визитов к врачу), чтобы убедиться в готовности пациента начинать лечение.
- Заручитесь поддержкой родственников, друзей, товарищей по несчастью, социальных работников.
- Привлеките на помощь еженедельники, таблетницы, аптечки-организеры.
- Планируйте наперед. Пусть пациент держит запас лекарств в тех местах, где он обычно проводит много времени, и своевременно пополняет их запасы.
- Из каждой пропущенной дозы нужно извлекать урок, как не пропускать прием лекарств в дальнейшем.
- Наркомания, алкоголизм и психические расстройства идут рука об руку с нарушениями врачебных предписаний; расовая принадлежность, пол, возраст, образование, доход и употребление наркотиков в прошлом — не влияют на соблюдение режима лечения.

Методы, ориентированные на врача

- Объясните пациенту в деталях задачи лечения, правила приема лекарств, расскажите о побочных эффектах.
- Оцените дисциплинированность больного до начала антиретровирусной терапии; проверяйте во время каждого визита, как он принимает другие лекарства.
- Лечите побочные эффекты.
- Разрешите пациенту обращаться к вам с медицинскими проблемами и просто с вопросами в нерабочее время и в выходные дни.
- Привлеките к лечению весь вспомогательный персонал (например, фармацевт должен заботиться о своевременном пополнении запасов антиретровирусных средств).
- Помните, что различные события и новые заболевания могут повлиять на дисциплинированность пациента.

Методы, ориентированные на вспомогательный персонал

- Регулярно повышайте квалификацию своего персонала: каждый сотрудник должен прилагать все усилия, чтобы помочь пациентам соблюдать схему лечения.
- Следите за соблюдением врачебных предписаний, усиливайте контроль в то время, когда дисциплинированность больного падает.
- Ведите просветительскую работу среди лиц, окружающих пациента; вербуйте себе помощников среди всех желающих.

Методы, ориентированные на схему лечения

- Не допускайте лекарственных взаимодействий.



- Упростите схему лечения, сведя к минимуму число таблеток, кратность приема лекарств и его привязанность к приему пищи.
- Предупреждайте пациента заранее о возможных побочных эффектах и умеите их предвидеть.

3. Ресурсы общественного здравоохранения

a) Трехступенчатая стратегия

Международная ассоциация врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа совместно с Панамериканской организацией здравоохранения и Объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) разработала так называемую трехступенчатую стратегию оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в зависимости от имеющихся ресурсов (122). Согласно ей, минимальный стандартный объем медицинской помощи, который должны стараться обеспечить все страны, назван Ступенью I (см. ниже). По мере роста ресурсов (инфраструктура, финансы, техническое обеспечение) и накопления опыта (обученный медицинский персонал) спектр медицинских услуг и их специализация будут расширяться, и тогда в действие вступят Ступени II и III.

Ступень I. Ощущается нехватка основных медикаментов (например, для профилактики туберкулеза) и ограничен доступ к добровольному консультированию и тестированию на ВИЧ на уровне первичной, вторичной (квалифицированной) и третичной (специализированной) медицинской помощи. Лечебная работа сосредоточена главным образом на *вторичной профилактике*, в частности на профилактике оппортунистических инфекций, с целью облегчить симптоматику и предотвратить ухудшение состояния. Антиретровирусная терапия проводится на уровне вторичной и/или третичной медицинской помощи и направлена на предупреждение вертикальной передачи ВИЧ (от матери ребенку).

Ступень II. Основные медикаменты и доступ к добровольному консультированию и тестированию на ВИЧ имеются на всех уровнях медицинской помощи. Профилактика и лечение оппортунистических инфекций проводятся на уровне первичной, вторичной (квалифицированной) и третичной (специализированной) медицинской помощи. Ограниченный набор антиретровирусных средств доступен на уровне третичной и, возможно, вторичной медицинской помощи. Кроме того, общедоступны вакцинация против гепатита В, коррекция нарушений питания (например, анаболические стероиды) и лечение ЗППП с учетом чувствительности возбудителя.

Ступень III. Имеются все перечисленные выше медицинские услуги плюс антиретровирусные средства для проведения ВААРТ плюс специализированные клиники и лаборатории для наблюдения за ходом лечения.

b) ВААРТ в условиях ограниченных ресурсов

Среди многочисленных факторов, препятствующих широкому применению антиретровирусной терапии в развивающихся странах, — неразвитая инфраструктура здравоохранения и высокая стоимость антиретровирусных средств (второе ограничение стало сейчас менее жестким благодаря недавнему снижению цен, на которое пошли некоторые фармацевтические компании, и появлению на рынке непатентованных антиретровирусных препаратов). В некоторых развивающихся странах инфраструктура здравоохранения уже достаточно развита, чтобы безопасно и эффективно проводить антиретровирусную терапию, во многих других были предприняты удачные попытки развить инфраструктуру, чтобы обеспечить населению доступ к антиретровирусной терапии. Результат налицо: в Бразилии, Сенегале, Таиланде, Уганде и некоторых других развивающихся странах внедрение антиретровирусной терапии привело к снижению частоты осложнений ВИЧ-инфекции и смертности от нее (9, 123-127).

Мировым медицинским сообществом было предпринято несколько попыток выработать единый минимум требований для начала антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Смириться с тем, что ВААРТ проводится с

единственной целью предупредить вертикальную передачу ВИЧ-инфекции, довольно сложно — ведь в мире насчитывается свыше 40 млн мужчин, женщин и детей, инфицированных ВИЧ или больных СПИДом (128). Поэтому в мае 2002 г. Международная ассоциация врачей по борьбе со СПИДом собрала группу экспертов, и они выработали минимальный перечень требований к медицинским учреждениям, которые должны быть соблюдены перед началом антиретровирусной терапии. Этот перечень представлен в табл. 13.

Таблица 13. Минимальный перечень требований для проведения антиретровирусной терапии

- Система материально-технического снабжения, способная обеспечить постоянный доступ к антиретровирусным средствам
- Специальная подготовка и постоянно действующая система повышения квалификации медицинского персонала
- Лабораторная база для оценки эффективности антиретровирусной терапии (необходимо: общий анализ крови, общее число лимфоцитов; желательно: число лимфоцитов CD4)
- Программы социальной и психологической поддержки, облегчающие больным соблюдение схемы лечения
- Эпидемиологический надзор за появлением лекарственной устойчивости у возбудителя
- Оценка терапевтической эффективности, лекарственных взаимодействий и побочных эффектов
- Лечение метаболических и органических нарушений, возникших под действием антиретровирусных средств

International Association of Physicians in AIDS Care, 2002

Среди основных требований к инфраструктуре здравоохранения, позволяющих проводить антиретровирусную терапию, есть два, которые особенно трудно выполнить многим развивающимся странам. Это наличие лабораторной базы для измерения вирусной нагрузки и числа лимфоцитов CD4 и организация эпидемиологического надзора за появлением лекарственной устойчивости у возбудителя (129). В документе ВОЗ «Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения» предлагается не только ограничить число используемых схем антиретровирусной терапии и выбирать из них самые простые, но и уменьшить число отслеживаемых лабораторных показателей. Это сделано с целью упростить проведение антиретровирусной терапии для развивающихся стран.

В документе ВОЗ рекомендуется перед началом антиретровирусной терапии провести клиническое обследование, включающее анамнез, выявление текущих и перенесенных осложнений ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут повлиять на тактику ведения (например, туберкулез или беременность), и физикальное исследование.

ВОЗ рекомендует в ходе антиретровирусной терапии как можно шире использовать определение числа лимфоцитов CD4 с помощью автоматических счетчиков CD4 и любых других простых и относительно дешевых методик. В отсутствие возможностей подсчитывать число лимфоцитов CD4 вместо него у больных с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции (II и III клинические стадии по системе ВОЗ) разреша-



ется использовать общее число лимфоцитов: показанием к началу антиретровирусной терапии служит падение этого показателя ниже 1200 мкл^{-1} . Корреляция между общим числом лимфоцитов и числом лимфоцитов CD4 довольно слабая, но вкупе с определением клинической стадии заболевания общее число лимфоцитов становится вполне надежным прогностическим фактором. Измерение вирусной нагрузки не считается необходимым условием для начала антиретровирусной терапии.

Для содействия расширению масштабов антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов ВОЗ разделила лабораторные методы на четыре категории: 1) абсолютно необходимые как предпосылки для начала антиретровирусной терапии в национальных масштабах; 2) настоятельно рекомендуемые — общепринятые в клинической практике и необходимые для надлежащего наблюдения за ходом антиретровирусной терапии; 3) желательные, которые позволяют улучшить наблюдение за больным и оценку эффективности антиретровирусной терапии; 4) необязательные — используемые в развитых странах. В табл. 14 суммированы рекомендации ВОЗ по лабораторному обеспечению антиретровирусной терапии.

Таблица 14. Рекомендации ВОЗ по лабораторному обеспечению антиретровирусной терапии

Категория	Методика
Абсолютно необходимые	<ul style="list-style-type: none">■ Серологическое исследование на ВИЧ■ Уровень гемоглобина или гематокрит <p>Для начала антиретровирусной терапии необходимо лабораторное подтверждение диагноза ВИЧ-инфекции. Перед назначением схем, содержащих зидовудин, необходимо исключить анемию.</p>
Настоятельно рекомендуемые	<ul style="list-style-type: none">■ Число лейкоцитов■ Общее число лимфоцитов■ Активность АлАТ или АсАТ в сыворотке■ Уровень креатинина в сыворотке или азот мочевины крови■ Уровень глюкозы в плазме■ Тест на беременность <p>Эти исследования не являются абсолютно необходимыми, но позволяют сделать лечение безопасным и вовремя пересмотреть схему антиретровирусной терапии и потому настоятельно рекомендуются. Число лимфоцитов CD4 в настоящее время не входит в перечень настоятельно рекомендуемых исследований, однако с появлением простых и относительно дешевых методов подсчета этих клеток эта методика станет более распространенной.</p>
Желательные	<ul style="list-style-type: none">■ Билирубин, активность амилазы сыворотки, липидный профиль■ Число лимфоцитов CD4 <p>Эти исследования не являются абсолютно необходимыми, но в условиях ограниченных ресурсов дают важные сведения о ходе антиретровирусной терапии.</p>
Необязательные	<ul style="list-style-type: none">■ Вирусная нагрузка <p>Измерение вирусной нагрузки в настоящее время считается необязательным в силу нехватки материально-технических ресурсов. Чтобы антиретровирусная терапия была безопасной и эффективной, необходимо клиническое наблюдение за больным. Чем меньше проводится лабораторных исследований, тем выше роль клинического наблюдения.</p>

Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach.
World Health Organization, 2002.

ПОКАЗАНИЯ К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Критерии, по которым начинают антиретровирусную терапию, делятся на клинические (стадия заболевания) и организационные (возможности оказания компетентной и стабильной медицинской помощи).

1. Клинические критерии

Большинство специалистов для определения показаний к началу лечения устанавливают стадию заболевания на основании числа лимфоцитов CD4, общего числа лимфоцитов или наличия СПИД-индикаторных заболеваний.

- **Число лимфоцитов CD4.** Это главный показатель, от которого зависят риск практически всех осложнений ВИЧ-инфекции и продолжительность жизни не получающих антиретровирусную терапию больных. Кроме того, число лимфоцитов CD4 можно использовать для оценки эффективности лечения вместо более точного показателя — концентрации РНК ВИЧ в плазме (10, 11, 69). Доля лимфоцитов CD4 (в процентах) напрямую измеряется с помощью проточной цитофлюориметрии: этот показатель подвержен меньшим колебаниям, чем расчетное абсолютное число лимфоцитов CD4 (при абсолютном числе лимфоцитов CD4 200 мкл⁻¹ доля лимфоцитов CD4 обычно меньше 15%).
- **Общее число лимфоцитов как косвенный показатель числа лимфоцитов CD4.** Предполагается, что в развивающихся странах многие медицинские учреждения в силу отсутствия финансовых и материально-технических средств лишены возможности определять число лимфоцитов CD4. Недорогой и широкодоступной альтернативой служит подсчет общего числа лимфоцитов — с помощью автоматического счетчика «Культер» или вручную. Предсказательная ценность результатов зависит от используемого порогового значения общего числа лимфоцитов (табл. 15) (130, 131).

Таблица 15. Общее число лимфоцитов и число лимфоцитов CD4: взаимозаменяемость показателей

Общее число лимфоцитов, мкл ⁻¹	Число лимфоцитов CD4, мкл ⁻¹	Предсказательная ценность положительного результата, %	Предсказательная ценность отрицательного результата, %
< 1 500 ¹	< 200	70	87
< 1 250	< 200	80	84
< 1 000	< 200	90	77

¹ Интерпретация результата: общее число лимфоцитов менее 1500 мкл⁻¹ означает, что число лимфоцитов CD4 с вероятностью 70% окажется ниже 200 мкл⁻¹; общее число лимфоцитов более 1500 мкл⁻¹ означает, что число лимфоцитов CD4 с вероятностью 87% окажется выше 200 мкл⁻¹.

Внимание: 1) представленные данные получены в лабораториях США, поэтому прежде чем ими пользоваться в других странах, нужно проверить их соответствие местным условиям; 2) в ближайшем будущем могут появиться недорогие методы определения числа лимфоцитов CD4.

- **СПИД-индикаторные заболевания.** В условиях ограниченных ресурсов этот критерий может оказаться единственным, который позволит выявить больных, в первую очередь нуждающихся в антиретровирусной терапии.

Следует отметить, что прогрессирование ВИЧ-инфекции, а именно падение числа лимфоцитов CD4, не ведет к резкому снижению эффективности лечения; в то же время задержка с началом лечения сопровождается возрастанием риска осложнений. Таким образом, у больного с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции и числом лимфоцитов CD4 2 мкл⁻¹ и у больного без клинических проявлений с числом лимфоцитов CD4 180 мкл⁻¹ антиретровирусная терапия может оказаться равнозэффективной. Основные различия между этими больными заключаются в том, что у первого из них меньше шансов на успех лечения и выше риск СПИД-индикаторных заболеваний и смерти от них.



2. Организационные критерии

ВИЧ-медицина складывается из нескольких компонентов, и антиретровирусная терапия — лишь один из них (табл. 16). ВААРТ будет успешной только тогда, когда система здравоохранения предоставляет населению и все остальные услуги. Еще одним обязательным условием для начала антиретровирусной терапии служит соблюдение организационных критериев, а именно наличие: а) государственных и общественных программ по профилактике ВИЧ-инфекции; б) соответствующей инфраструктуры.

а) Государственные и общественные программы профилактики ВИЧ-инфекции

Если государственные и общественные организации не участвуют в борьбе с распространением ВИЧ-инфекции, сложные терапевтические вмешательства, такие как антиретровирусная терапия, вряд ли будут хоть в какой-либо мере успешными.

б) Соответствующая инфраструктура

- Лечебные учреждения (необходимы)
- Аптеки с охраняемыми складскими помещениями (необходимы)
- Система ведения документации (необходима)
- Персонал, знакомый с оказанием помощи и лечением ВИЧ-инфицированных: врачи, медицинские сестры, медико-санитарные работники (необходим)
- Лаборатории, способные выполнять необходимые исследования: минимальным требованием является общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (необходимы)
- Система обучения и повышения квалификации персонала (необходима)
- Доступ к лабораторным ресурсам для определения числа лимфоцитов CD4, проведения биохимического анализа крови и рентгенографии (желателен)
- Система добровольного консультирования и тестирования на ВИЧ (желательна)
- Доступ к специалистам, включая акушеров-гинекологов, педиатров и психиатров (желателен)

Таблица 16. Основные составляющие ВИЧ-медицины

- | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ Добровольное консультирование и тестирование на ВИЧ |
| ■ Профилактика вертикальной передачи ВИЧ (от матери ребенку) |
| ■ Постконтактная профилактика у медицинских работников |
| ■ Лечение распространенных оппортунистических инфекций (например, туберкулеза, кандидоза, криптококкоза) |
| ■ Антиретровирусная терапия |

3. Начало антиретровирусной терапии

Как следует из табл. 12, существует много национальных и международных документов, дающих разные рекомендации по началу антиретровирусной терапии. В модулях ГАЛЕН № 8 («Введение в антиретровирусную терапию») и № 9 («Антиретровирусная терапия в условиях ограниченных ресурсов») за основу взяты клинические рекомендации ВОЗ по началу терапии у взрослых больных и подростков (табл. 17). Это сделано с намерением помочь системам здравоохранения развивающихся стран расширить масштабы антиретровирусной терапии.

Внимание: показания к началу антиретровирусной терапии у детей изложены в модуле ГАЛЕН № 12 («ВИЧ-инфекция у детей»).

Таблица 17. Рекомендации ВОЗ по началу антиретровирусной терапии у взрослых и подростков с подтвержденной ВИЧ-инфекцией

Можно определить число лимфоцитов CD4:

- IV клиническая стадия ВИЧ-инфекции по системе ВОЗ независимо от числа лимфоцитов CD4
- I, II или III клиническая стадия ВИЧ-инфекции по системе ВОЗ¹ при числе лимфоцитов CD4² < 200 мкл⁻¹

Нельзя определить число лимфоцитов CD4:

- IV клиническая стадия ВИЧ-инфекции по системе ВОЗ независимо от общего числа лимфоцитов
- I, II или III клиническая стадия ВИЧ-инфекции по системе ВОЗ¹ при общем числе лимфоцитов³ < 1000-1200 мкл⁻¹

¹ Лечение также рекомендуется начинать при глубокой III клинической стадии ВИЧ-инфекции по системе ВОЗ (например, при рецидивирующем или постоянном кандидозном стоматите, рецидивирующих тяжелых бактериальных инфекциях) независимо от числа лимфоцитов CD4 и общего числа лимфоцитов.

² Показания к началу лечения при числе лимфоцитов CD4 > 200 мкл⁻¹ не установлены, решения принимают с учетом симптоматики и скорости снижения числа лимфоцитов CD4 (по возможности).

³ Общее число лимфоцитов используют как косвенный показатель числа лимфоцитов CD4, если последнее определить невозможно, а у больного имеются клинические проявления ВИЧ-инфекции. Подсчет общего числа лимфоцитов в отсутствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции менее информативен, а другие надежные показатели в условиях ограниченных ресурсов недоступны. Поэтому, если число лимфоцитов CD4 неизвестно, а клинических проявлений нет (I клиническая стадия ВИЧ-инфекции по системе ВОЗ), лечение не начинают.

Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach.
World Health Organization, 2002.

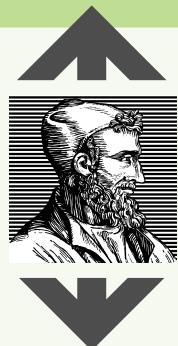
Поскольку основная задача настоящего модуля — научиться проводить антиретровирусную терапию так, чтобы она приносила пользу ВИЧ-инфицированному, дальнейший материал будет излагаться с оглядкой на особенности ВААРТ в условиях ограниченных ресурсов, которым посвящены модули ГАЛЕН № 9 («Антиретровирусная терапия в условиях ограниченных ресурсов»), № 10 («ВИЧ-инфекция у женщин») и № 12 («ВИЧ-инфекция у детей»).

Ни одна комбинация антиретровирусных средств не имеет четко доказанных преимуществ — как у не леченных ранее больных, так и у проходивших лечение. Поэтому рекомендуется подбирать схему антиретровирусной терапии, исходя из индивидуальных потребностей пациента. Ниже изложен общепринятый подход к выбору схем для ВИЧ-инфицированных, ранее не получавших лечения.

- Начинают обычно с комбинации из трех препаратов (по возможности), два из которых — НИОТ.
- В нескольких исследованиях показано, что комбинация из одного ННИОТ и двух НИОТ столь же эффективно снижает вирусную нагрузку до уровня менее 50 копий в 1 мл, как и комбинация из одного ИП и двух НИОТ.
- Возможна и комбинация из трех НИОТ, однако при высокой вирусной нагрузке она, по-видимому, менее эффективна.
- Схемы на основе ИП используются дольше остальных, поэтому отдаленные результаты лечения ими (терапевтические и побочные эффекты) изучены лучше.
- Имеется относительно мало данных об эффективности схем на основе ННИОТ и комбинаций из трех НИОТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Общепринятый подход к выбору схем для ВИЧ-инфицированных, ранее получавших лечение:

- Шансы на успех лечения у таких больных в целом ниже, поэтому для достижения терапевтического эффекта им требуется большее число препаратов.



- Выбор препаратов зависит от того, какими антиретровирусными средствами они лечились раньше, и от того, по какой причине меняется схема лечения.
- Для выбора новой схемы настоятельно рекомендуется определить чувствительность возбудителя к антиретровирусным средствам, если есть такая возможность.

Принимая во внимание: 1) сложность антиретровирусной терапии и 2) нехватку ресурсов для оказания помощи ВИЧ-инфицированным в большинстве развивающихся стран, авторы документа ВОЗ «Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения» сконцентрировали свои усилия на стандартизации и упрощении схем антиретровирусной терапии. В стандартизованных схемах антиретровирусной терапии, рекомендуемых ВОЗ, используется ограниченный набор препаратов (табл. 18).

Таблица 18. Антиретровирусные средства, рекомендуемые ВОЗ¹

НИОТ	ННИОТ	ИП
■ Абакавир	■ Ифавиренц	■ Индинавир
■ Диданозин	■ Невирапин	■ Лопинавир/ритонавир
■ Ламивудин		■ Нелфинавир
■ Ставудин		■ Ритонавир ²
■ Тенофовир ³		■ Саквинавир
■ Зидовудин		

¹ На январь 2002 г. одобрены к применению и доступны в большинстве развитых стран.

² В соответствии с рекомендациями ВОЗ препарат используется для усиления фармакологической активности других препаратов.

³ Препарат представляет собой нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы.

При выборе схемы лечения учитывают следующие индивидуальные для каждого больного факторы: активность препаратов, спектр их побочных эффектов, предлагаемые потребности в дальнейшем лечении, вероятность соблюдения больным схемы лечения, сопутствующие заболевания (в частности, инфекционные), беременность или ее риск, сопутствующее медикаментозное лечение, вероятность первичной устойчивости возбудителя, стоимость препаратов и их доступность для больного (70). В условиях ограниченных ресурсов, кроме того, играют роль особенности снабжения антиретровирусными средствами, особенности инфраструктуры здравоохранения, высокая заболеваемость туберкулезом и распространенность разных типов и подтипов ВИЧ. Приняв во внимание все перечисленные соображения (за исключением стоимости и доступности препаратов), ВОЗ сформулировала рекомендации по схемам антиретровирусной терапии первого и второго ряда.

Все рекомендуемые ВОЗ схемы первого ряда включают два НИОТ (основа схемы), к которым добавляют ИП, ННИОТ или абакавир (третий НИОТ) (70). В табл. 19 суммированы рекомендации ВОЗ по выбору схемы антиретровирусной терапии первого ряда для взрослых и подростков.

Внимание: рекомендации для детей изложены в модуле ГАЛЕН № 12 («ВИЧ-инфекция у детей»).

Таблица 19. Рекомендации ВОЗ по выбору схемы антиретровирусной терапии первого ряда для взрослых и подростков¹

Схема ²	Безопасность для беременных	Основные побочные эффекты
Зидовудин/ламивудин ³ + ифавиренц или невирапин	Беременным и женщинам, которые не пользуются надежными методами контрацепции, ифавиренц заменяют на невирапин	<ul style="list-style-type: none"> ■ Анемия (зидовудин) ■ Побочное действие на ЦНС (ифавиренц) ■ Тератогенность (ифавиренц) ■ Гепатотоксичность (невирапин) ■ Лекарственная токсикодермия (невирапин) ■ Метаболические нарушения (НИОТ)
Зидовудин/ламивудин/абакавир ³	Данных о безопасности абакавира во время беременности мало	<ul style="list-style-type: none"> ■ Анемия (зидовудин) ■ Аллергическая реакция (абакавир) ■ Метаболические нарушения (НИОТ)
Зидовудин/ ламивудин ³ + усиленный ритонавиром ИП ⁴ (индинавир + ритонавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир + ритонавир) или нелфинавир	Данных о безопасности лопинавира/ритонавира во время беременности мало; больше всего данных о безопасности нелфинавира	<ul style="list-style-type: none"> ■ Анемия (зидовудин) ■ Понос (нелфинавир) ■ Нефролитиаз (индинавир) ■ Метаболические нарушения (ИП и НИОТ)

¹ Доступность схем определяется предпочтениями и ограничениями, свойственными конкретной стране.

² Предпочтительны комбинированные препараты с фиксированным содержанием активных веществ, поскольку они способствуют соблюдению схемы лечения.

³ Комбинация зидовудина и ламивудина выбрана из всех комбинаций двух НИОТ и рекомендована для начала лечения на основании активности, побочных эффектов, опыта клинического применения и доступности комбинированного препарата с фиксированным содержанием активных веществ. В зависимости от конкретной страны она может быть заменена на иную комбинацию двух НИОТ, в том числе на ставудин + ламивудин, ставудин + диданозин, зидовудин + диданозин. Комбинация зидовудина и ставудина не должна использоваться из-за антагонистического действия препаратов.

⁴ ИП с низкой дозой ритонавира.

Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach.
World Health Organization, 2002.

4. Пересмотр схемы антиретровирусной терапии

В принципе, переводить больного с одной схемы антиретровирусной терапии на другую нежелательно, однако в определенных обстоятельствах без этого обойтись нельзя, в противном случае лечение перестанет приносить пользу. Критерии пересмотра схемы антивирусной терапии так или иначе связаны с неудачей лечения (клинической, иммунологической, вирусологической; табл. 20) либо с побочным действием препаратов (70).

Помимо этого пересматривать схему антиретровирусной терапии заставляют несоблюдение больным врачебных предписаний, заболевание активным туберкулезом и беременность.

Как следует из табл. 20, неудачи лечения, влекущие за собой пересмотр схемы антиретровирусной терапии, делятся на три категории, каждая из которых оценивается по своим собственным показателям. О клинической неудаче судят по результатам



клинического обследования. Показателем иммунологической неудачи служит число лимфоцитов CD4, показателем вирусологической неудачи — вирусная нагрузка. Поскольку в условиях ограниченных ресурсов определение числа лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузки может оказаться недоступным, ВОЗ рекомендует ориентироваться на результаты клинического обследования и, по возможности, подтверждать неудачу лечения подсчетом числа лимфоцитов CD4.

Таблица 20. Критерии пересмотра схемы антиретровирусной терапии

Клиническая неудача (определяется путем клинического обследования)	Прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей при длительности ВААРТ, достаточной для восстановления защитных функций иммунной системы ¹
Иммунологическая неудача (определяется числом лимфоцитов CD4)	Снижение числа лимфоцитов CD4 на 30% от максимального значения у данного больного, либо возвращение числа лимфоцитов CD4 к исходному уровню, бывшему до начала лечения, (или ниже) ²
Вирусологическая неудача (определяется вирусной нагрузкой)	Повторное или постоянное выявление виремии — показатель неполного подавления репродукции вируса ³

¹ Необходимо дифференцировать с синдромом восстановления иммунитета, который наблюдается у больных с латентными инфекциями в первые несколько недель после начала терапии. Лечить синдром восстановления иммунитета непросто, но пересмотр схемы антиретровирусной терапии при нем не показан.

² Если определение числа лимфоцитов CD4 недоступно, судить об иммунологической неудаче нельзя.
³ Измерение вирусной нагрузки в условиях ограниченных ресурсов сейчас, как правило, недоступно и потому не рекомендуется для оценки эффективности лечения.

Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach. World Health Organization. 2002.

Побочное действие препаратов — важнейший критерий пересмотра схемы антиретровирусной терапии. Схему лечения меняют при: 1) непереносимости лечения из-за побочных эффектов; 2) выраженной дисфункции органа или системы органов (например, при липодистрофии). Побочное действие препаратов можно отслеживать одними клиническими методами (анамнез и физикальное исследование) либо подключить еще и лабораторные исследования, набор которых зависит от используемой схемы лечения. В табл. 21 приведен профиль токсичности антиретровирусных средств, упомянутых в рекомендациях ВОЗ.

Если причиной пересмотра схемы антиретровирусной терапии послужила неудача лечения, ВОЗ рекомендует заменять все три препарата. Если же схему пересматривают из-за побочного действия, можно заменить все препараты или только тот из них, который оказался причиной (его меняют на препарат, не оказывающий таких же побочных эффектов).

Детальные указания по пересмотру схемы антиретровирусной терапии, основанные на рекомендуемых ВОЗ схемах первого и второго ряда, даются в модуле ГАЛЕН № 9 («Антиретровирусная терапия в условиях ограниченных ресурсов»).

В табл. 22 приведены рекомендации ВОЗ по выбору схемы антиретровирусной терапии второго ряда для взрослых и подростков.

Внимание: рекомендации для детей изложены в модуле ГАЛЕН № 12 («ВИЧ-инфекция у детей»).

Таблица 21. Профиль токсичности антиретровирусных средств

Препарат	Костный мозг	Печень	Поджелудочная железа	Кожа	Побочные эффекты	Нервная система ¹	Предмет первоочередного внимания
НИОТ							
Абакавир	+	+++	+	+++	++ 2	+	Аллергическая реакция
Диданозин	+	+++	+++	—	+++ 2	++++	Анорексия, рвота, дисгевзия, панкреатит, нейропатия
Ламивудин	++	++	+++	++	++ 2	+++	Хорошо переносится
Ставудин	+	++++	++++	—	+++ 2	++++	Лактацидоз, нейропатия
Зидовудин	+++	++	—	—	++ 2	—	Анемия, миопатия, нейропатия
ННИОТ							
Ифавиренц	+	++	—	++++	Сыпь	++++	Побочное действие на ЦНС, сыпь, лактацидоз
Невирапин	++	+++	—	++++	Сыпь	+	Гепатотоксичность, сыпь
ИП							
Индинашивир	+	+++	—	—	Липодистрофия ³	—	Анорексия, рвота, дисгевзия, нефролитиаз
Лопинавир/ритонавир	+	++	+	++	Липодистрофия	++	Анорексия, рвота, дисгевзия, понос
Нелфинавир	+	++	—	+	Липодистрофия	—	Понос
Саквинавир	+	++	—	+	Липодистрофия	—	Анорексия, рвота, дисгевзия

¹ Периферическая нейропатия или побочное действие на ЦНС.² Лактацидоз.³ Липодистрофия с инсулинерезистентностью, перераспределением жировых отложений, гиперлипопротеидемией.**Таблица 22. Рекомендации ВОЗ по выбору схемы антиретровирусной терапии второго ряда для взрослых и подростков**

Схемы первого ряда	Схемы второго ряда при неудаче лечения	Альтернативные схемы второго ряда при неудаче лечения
Зидовудин/ламикудин + ифавиренц или невирапин	Усиленный ритонавиром ИП ¹ + (ставудин + диданозин) ^{2, 3}	■ Усиленный ритонавиром ИП ¹ + (абакавир + диданозин) ^{3, 4} ■ Нелфинавир + (абакавир + диданозин) ³ или ставудин + диданозин) ^{2, 3}
Зидовудин/ламикудин/абакавир	ННИОТ + лопинавир/ритонавир ± (ставудин + диданозин) ^{2, 3}	Усиленный ритонавиром ИП ¹ + (ставудин + диданозин) ^{2, 3}
Зидовудин/ламикудин + усиленный ритонавиром ИП или нелфинавир	ННИОТ ⁵ + (ставудин + диданозин) ^{2, 3}	ННИОТ ⁵ + (абакавир + диданозин) ^{3, 4}

¹ Усиленный ритонавиром ИП: индинавир + ритонавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир + ритонавир. Эти схемы предпочтительны из-за своей активности (низкая доза ритонавира усиливает фармакологическую активность других препаратов). Нелфинавир используют вместо усиленных ритонавирами ИП, только когда последние недоступны или противопоказаны.² Если схему меняют из-за неудачи лечения, активность комбинации ставудин + диданозин может оказаться пониженной из-за перекрестной устойчивости к НИОТ: предполагается, что вирусная нагрузка в это время еще высока и имеются мутации, обеспечивающие устойчивость к НИОТ. Впрочем, при неудаче лечения выбор схем невелик.³ Тенофовир — нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы, который принимают 1 раз в сутки. Он активен в отношении некоторых штаммов ВИЧ, устойчивых к НИОТ. По возможности к комбинациям ставудин + диданозин и абакавир + диданозин добавляют тенофовир, либо заменяют на тенофовир один из этих препаратов. В условиях ограниченных ресурсов препарат, как правило, сейчас недоступен.⁴ Устойчивость возбудителя одновременно к зидовудину и ламикудину предполагает пониженную активность абакавира.⁵ Ифавиренц или невирапин.Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach.
World Health Organization, 2002.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

В странах с ограниченными ресурсами у больных, обращающихся за медицинской помощью, как правило, имеются клинические проявления ВИЧ-инфекции, поэтому с большой долей вероятности помимо антиретровирусных средств они принимают и другие препараты — для ослабления симптоматики, лечения или профилактики оппортунистических инфекций либо лечения сопутствующих инфекционных болезней. Лекарственные взаимодействия этих препаратов с антиретровирусными средствами и их побочные эффекты описаны в данном модуле, а также в модуле ГАЛЕН № 9 («Антиретровирусная терапия в условиях ограниченных ресурсов»). Особеностям лечения женщин детородного возраста и беременных посвящен модуль ГАЛЕН № 10 («ВИЧ-инфекция у женщин»), а лечению ВИЧ-инфицированных детей, в том числе новорожденных — модуль ГАЛЕН № 12 («ВИЧ-инфекция у детей»).

В этом разделе будут рассмотрены еще два специальных вопроса: 1) антиретровирусная терапия у больных туберкулезом; 2) влияние антиретровирусной терапии на течение, лечение и профилактику оппортунистических инфекций.

1. Антиретровирусная терапия и туберкулез

Ожидается, что в странах с ограниченными ресурсами большинство больных, нуждающихся в антиретровирусной терапии, будут страдать активным туберкулезом. Кроме того, туберкулез может развиться уже на фоне антиретровирусной терапии. Одновременное лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции осложняется лекарственными взаимодействиями между антиретровирусными и противотуберкулезными средствами: во многих случаях побочное действие последних усиливается (132-134). Следовательно, нужно понять характер этих осложнений и согласовать сроки начала и схему антиретровирусной терапии с проводимым лечением туберкулеза. В противном случае шансы на успех антиретровирусной терапии уменьшаются.

Приступая к лечению ВИЧ-инфекции у больного туберкулезом, нужно решить два основных вопроса: а) когда начинать антиретровирусную терапию; б) какова должна быть схема антиретровирусной терапии.

а) *Когда начинать антиретровирусную терапию* (табл. 23). Данных, позволяющих выработать рекомендации по началу антиретровирусной терапии на фоне противотуберкулезного лечения, явно недостаточно. Некоторые специалисты рекомендуют отложить антиретровирусную терапию до завершения приема противотуберкулезных средств: в этом случае ведение больного упрощается, обе инфекции лечатся по стандартным схемам, побочное действие препаратов не усиливается. Однако у больных с низким числом лимфоцитов CD4 задержка с началом антиретровирусной терапии может привести к возникновению новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже к смерти. Таким образом, для больных туберкулезом с очень высоким риском прогрессирования ВИЧ инфекции (число лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} либо внелегочный туберкулез) ВОЗ рекомендует не откладывать начало антиретровирусной терапии. У больных туберкулезом с неизвестным числом лимфоцитов CD4 ВОЗ рекомендует начинать антиретровирусную терапию при падении общего числа лимфоцитов ниже 1000-1200 мкл^{-1} .

Побочное действие противотуберкулезных средств максимально в первые 2 месяца лечения. Поэтому ВОЗ рекомендует начинать антиретровирусную терапию по прошествии первых 2 месяцев противотуберкулезного лечения (70).

б) *Какова должна быть схема антиретровирусной терапии.* Рифамицины (рифабутин и рифампицин) индуцируют активность цитохрома P450 — фермента, метаболизирующего ННИОТ и ИП, — и следовательно, снижают сывороточные концентрации этих антиретровирусных препаратов. В свою очередь, ННИОТ и ИП через тот же самый механизм изменяют сывороточные концентрации рифабутина и рифампицина. Таким образом, лекарственные взаимодействия могут привести к неэффективности и антиретровирусных средств, и противотуберкулезных. Если периодически корректировать дозу рифабутина, этот препарат можно использовать

совместно со всеми ИП (за исключением саквинавира) и со всеми ННИОТ (за исключением делавирдина). К сожалению, в условиях ограниченных ресурсов рифабутин, как правило, недоступен. Для больных, получающих комбинированное противотуберкулезное лечение на основе рифампицина, ВОЗ рекомендует четыре схемы антиретровирусной терапии (табл. 23).

Таблица 23. Антиретровирусная терапия у больных туберкулезом

Клиническая ситуация	Рекомендации
Туберкулез легких и число лимфоцитов CD4 < 50 мкл ⁻¹ либо внелегочный туберкулез	<p>Начинают лечение туберкулеза и, как только ослабнут побочные эффекты противотуберкулезных средств, приступают к антиретровирусной терапии по одной из схем:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Зидовудин + ламивудин + абакавир ■ Зидовудин + ламивудин + ифавиренц ■ Зидовудин + ламивудин + (саквинавир + ритонавир) ■ Зидовудин + ламивудин + невирапин
Туберкулез легких и число лимфоцитов CD4 50-200 мкл ⁻¹ или общее число лимфоцитов < 1200 мкл ⁻¹	<p>Начинают лечение туберкулеза и через 2 месяца приступают к антиретровирусной терапии по одной из схем:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Зидовудин + ламивудин + абакавир ■ Зидовудин + ламивудин + ифавиренц ■ Зидовудин + ламивудин + (саквинавир + ритонавир) ■ Зидовудин + ламивудин + невирапин
Туберкулез легких и число лимфоцитов CD4 > 200 мкл ⁻¹ или общее число лимфоцитов > 1200 мкл ⁻¹	<p>Лечат туберкулез. По возможности наблюдают за числом лимфоцитов CD4. Антиретровирусную терапию начинают в соответствии с рекомендациями, приведенными в табл. 17.</p>

Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach.
World Health Organization, 2002.

Дополнительная информация о лечении ВИЧ-инфицированных, страдающих туберкулезом (в том числе теоретическое обоснование рекомендаций по антиретровирусной терапии у таких больных), содержится в модуле ГАЛЕН № 14 («Профилактика и лечение сопутствующих инфекционных заболеваний»).

2. Антиретровирусная терапия и оппортунистические инфекции
ВИЧ-инфицированным, которые обращаются за медицинской помощью по поводу оппортунистических инфекций, скорее всего показана и антиретровирусная терапия. Кроме того, когда имеющиеся методы лечения оппортунистической инфекции недостаточно эффективны или недоступны для больного, быстрое начало антиретровирусной терапии может ускорить разрешение инфекции за счет восстановления функций иммунной системы (135).

Многочисленные исследования показывают, что антиретровирусная терапия успешно снижает частоту оппортунистических инфекций, однако она не должна подменять собой медикаментозную профилактику этих инфекций (136). Если на фоне антиретровирусной терапии число лимфоцитов CD4 поднялось выше 200 мкл⁻¹ и держится на таком уровне в течение 3-6 месяцев, можно даже отказаться от профилактики некоторых оппортунистических инфекций. Сделать такой вывод позволяют результаты обсервационных исследований, проведенных в развитых странах (137).



Некоторые оппортунистические инфекции через 2-3 недели после начала антиретровирусной терапии временно обостряются: это состояние известно как синдром восстановления иммунитета (138, 139). Синдром проявляется лихорадкой, лимфаденопатией, усугублением поражения легких и увеличением объемных образований ЦНС. Прекращать антиретровирусную терапию при синдроме восстановления иммунитета, как правило, не нужно.

Отдельного внимания заслуживают некоторые лекарственные взаимодействия между антиретровирусными средствами и препаратами, используемыми для лечения и профилактики оппортунистических инфекций:

- Триметопrim/сульфаметоксазол, ганцикловир и гидроксимочевина могут усугубить анемию и нейтропению, вызываемые зидовудином.
- Дапсон может усиливать нейротокическое действие ставудина, зальцитабина и диданозина.
- Кетоконазол и флуконазол тормозят метаболизм ИП; в результате возможно повышение сывороточной концентрации ИП и усиление их побочных эффектов.

Дополнительная информация о лечении оппортунистических инфекций (включая теоретическое обоснование лекарственных взаимодействий между антиретровирусными средствами и препаратами, используемыми для лечения и профилактики оппортунистических инфекций) содержится в модуле ГАЛЕН № 13 («Профилактика и лечение оппортунистических инфекций»).

3. Женщины детородного возраста и беременные

ВОЗ рекомендует для ВИЧ-инфицированных беременных зидовудин, ламивудин, диданозин, невирапин, нелфинавир и усиленный ритонавиром саквинавир. Рекомендация основана на том, что именно эти препараты наиболее широко использовались во время беременности. Женщинам, которые могут забеременеть во время лечения, не рекомендуется назначать ифавиренц, поскольку в I триместре беременности препарат может оказывать тератогенное действие.

ВОЗ предупреждает:

Выбирая схему антиретровирусной терапии для женщин, которые могут забеременеть, необходимо учитывать, что антиретровирусные средства будут продолжать поступать в организм в период между зачатием и установлением беременности, то есть в самом начале I триместра, во время органогенеза. Чтобы снизить риск нежелательной беременности у женщин, получающих антиретровирусную терапию, их нужно обеспечить надежными и приемлемыми методами контрацепции. Кроме того, некоторые антиретровирусные средства (НИИОТ — невирапин и ифавиренц, а также все усиленные ритонавиром ИП) снижают концентрацию пероральных контрацептивов в крови. Для предупреждения беременности во время лечения этими препаратами может потребоваться дополнительный метод контрацепции либо переход с пероральных контрацептивов на другой надежный метод контрацепции (70).

Кроме того, ВОЗ считает целесообразным отложить начало антиретровирусной терапии до окончания I триместра беременности. Единственным аргументом против отсроченного начала антиретровирусной терапии служит тяжелое состояние беременной: в этом случае польза от раннего начала лечения перевешивает возможный риск для плода.

Более детальная информация о лечении ВИЧ-инфицированных беременных содержится в модуле ГАЛЕН № 10 («ВИЧ-инфекция у женщин»). Приведенные в табл. 24 схемы антиретровирусной терапии первого ряда выстроены в порядке предпочтительности для беременных — от «4» (настоятельно рекомендуются) до «0» (противопоказаны).

Таблица 24. Рекомендации по выбору схемы антиретровирусной терапии первого ряда для беременных (140)

	ННИОТ	НИОТ	ИП
4	<ul style="list-style-type: none"> ■ Зидовудин + ламивудин + невирапин ■ Зидовудин + диданозин + невирапин 	Не применяются	<ul style="list-style-type: none"> ■ Зидовудин + ламивудин + нелфинавир ■ Зидовудин + ламивудин + (саквинавир + ритонавир)
3	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ставудин + ламивудин + невирапин 	Не применяются	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ставудин + ламивудин + нелфинавир ■ Зидовудин + диданозин + нелфинавир ■ Ставудин + ламивудин + (саквинавир + ритонавир)
2		<ul style="list-style-type: none"> ■ Зидовудин + ламивудин + абакавир ■ Ставудин + ламивудин + абакавир ■ Зидовудин + диданозин + абакавир 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Зидовудин + ламивудин + (индинавир + ритонавир) ■ Ставудин + ламивудин (индинавир + ритонавир) ■ Зидовудин + диданозин + (саквинавир + ритонавир)
1			<ul style="list-style-type: none"> ■ Зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир ■ Ставудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир ■ Зидовудин + диданозин + лопинавир/ритонавир
0	<ul style="list-style-type: none"> ■ Схемы с ифавиренцем ■ Ставудин + диданозин + нелфинавир 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ставудин + диданозин + абакавир 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Схемы с комбинацией ставудина и диданозина

Предпочтительность: «4» — настоятельно рекомендуются; «0» — противопоказаны.

4. Постконтактная профилактика у медицинских работников

В 23 исследованиях, посвященных травмам медицинских работников иглами, загрязненными кровью ВИЧ-инфицированных, заражение ВИЧ произошло в 20 случаях из 6135 (0,33%) (141). Последствия травм иглами и острыми инструментами, загрязненными кровью ВИЧ-инфицированных, были предметом ретроспективного исследования «случай-контроль», которое охватило 33 медицинских работника, у которых произошла сероконверсия, и 739 медицинских работников, у которых она не произошла (142,143). Было установлено, что сероконверсия более вероятна в следующих случаях: 1) глубокое повреждение; 2) видимая кровь на игле или инструменте; 3) игла находилась в вене или артерии больного; 4) поздние стадии ВИЧ-инфекции у больного, послужившего источником заражения (предположительно высокая вирусная нагрузка). Кроме того, было доказано, что профилактика зидовудином снижает риск передачи ВИЧ на 79%. На основании этих данных Государственная служба здравоохранения США опубликовала в 1996 г. «Инструкции по оказанию помощи медицинским работникам, подвергшимся риску заражения ВИЧ на рабочем месте, и постконтактной профилактике». Эти инструкции были пересмотрены в 2001 г. В табл. 25 и 26 приведены общепринятые рекомендации по постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции.



Таблица 25. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при заражении через кожу

Травма	Источник заражения		
	ВИЧ-инфицированный Низкий риск ¹	Высокий риск ¹	Нет данных
Легкая: (хирургическая игла, поверхностное повреждение)	Двухкомпонентная схема ²	Трехкомпонентная схема ²	Обычно не проводится; в отдельных случаях показана двухкомпонентная схема ³
Тяжелая: (инъекционная игла большого диаметра, видимая кровь на инструменте, игла находилась в вене или артерии больного)	Трехкомпонентная схема ²	Трехкомпонентная схема ²	Обычно не проводится; в отдельных случаях показана двухкомпонентная схема ³

1 Низкий риск: нет клинических проявлений ВИЧ-инфекции или вирусная нагрузка < 1500 копий в 1 мл.
Высокий риск: клинические проявления ВИЧ-инфекции, СПИД, острая лихорадочная фаза, высокая вирусная нагрузка.
2 Существует риск лекарственной устойчивости: начинают профилактику без промедления и консультируются со специалистом.
3 Двухкомпонентная схема показана, когда источник — больной из группы риска ВИЧ-инфекции либо источник неизвестен, но вероятность заражения ВИЧ высока.

Statement on the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Post-Exposure Prophylaxis.
US Public Health Service, 2001.

Таблица 26. Постконтактная профилактика ВИЧ-инфекции при заражении через слизистые и пораженную кожу¹

Количество крови	Источник заражения		
	ВИЧ-инфицированный Низкий риск ²	Высокий риск ²	Нет данных
Малый объем (капля)	Двухкомпонентная схема	Двухкомпонентная схема	Обычно не проводится; в отдельных случаях показана двухкомпонентная схема ³
Большой объем (струя)	Двухкомпонентная схема	Трехкомпонентная схема	Обычно не проводится; в отдельных случаях показана двухкомпонентная схема ³

1 Пораженная кожа: дерматит, ссадины, раны.
2 Низкий риск: нет клинических проявлений ВИЧ-инфекции или вирусная нагрузка < 1500 копий в 1 мл.
Высокий риск: клинические проявления ВИЧ-инфекции, СПИД, острая лихорадочная фаза, высокая вирусная нагрузка.
3 Двухкомпонентная схема показана, когда источник — больной из группы риска ВИЧ-инфекции либо источник неизвестен, но вероятность заражения ВИЧ высока.

Statement on the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Post-Exposure Prophylaxis.
US Public Health Service, 2001.

Для постконтактной профилактики рекомендуются:

- Двухкомпонентные схемы: зидовудин + ламивудин; ламивудин + ставудин; ставудин + диданозин.
- Трехкомпонентные схемы: два НИОТ (перечислены выше) + индинавир, нелфинавир, абакавир, ритонавир, саквинавир, ампренавир, делавирдин или лопинавир.

Решение о проведении постконтактной профилактики отчасти основывается на сведениях о больном, послужившем источником заражения: антиретровирусная терапия, ее эффективность, вирусная нагрузка, результаты определения чувствительности возбудителя. Однако сбор этих сведений не должен вести к задержке с началом профилактики: впоследствии в нее можно будет внести корректировки. Постконтактную профилактику начинают как можно быстрее, желательно в первые 1-2 часа после травмы и в любом случае не позднее 36 часов.

Серологическое исследование на ВИЧ проводят в день травмы и повторяют через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев. Пострадавшему медицинскому работнику советуют в течение 6 месяцев, вплоть до получения отрицательных результатов последнего серологического исследования на ВИЧ, при половых контактах пользоваться презервативами или вообще воздержаться от половой жизни.

Дополнительная информация о постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, а также универсальные меры предосторожности, призванные свести к минимуму риск заражения ВИЧ на рабочем месте, содержатся в модуле ГАЛЕН № 3 («Профилактика ВИЧ-инфекции»).

Задача 1

Женщина 26 лет обратилась к вам с жалобами на выделения из влагалища. Два месяца тому назад она родила первенца, и тогда же выяснилось, что она инфицирована ВИЧ. Во время родов, которые проходили дома, она приняла 200 мг невирапина. Никаких записей не сохранилось. На этот раз осмотр не выявил никаких симптомов ВИЧ-инфекции. Общий анализ крови: гематокрит 33%, число лейкоцитов 5300 мкл^{-1} (нейтрофилы 65%, лимфоциты 30%, моноциты 3%, эозинофилы 2%). Определить число лимфоцитов CD4, измерить вирусную нагрузку и провести биохимический анализ крови негде. Ваши действия?

- *Антиретровирусная терапия.* Общее число лимфоцитов превышает 1500 мкл^{-1} , следовательно, число лимфоцитов CD4 должно быть больше 200 мкл^{-1} , и антиретровирусная терапия пациентке скорее всего не показана.
- *Ребенок.* Двухмесячному ребенку показано тестирование на ВИЧ с помощью полимеразной цепной реакции. Он нуждается в профилактике пневмоцистной пневмонии триметопримом/сульфаметоксазолом и, возможно, в медикаментозной профилактике туберкулеза.
- *Вагинит.* Скорее всего, у пациентки бактериальный вагиноз, трихомоноз или кандидоз. Отличить эти инфекции друг от друга можно с помощью мазка из влагалища: окраска по Граму (исчезновение лактобацилл — признак бактериального вагиноза), нативный препарат (подвижные жгутиковые простейшие — возбудители трихомоноза), обработка гидроксидом калия (почкующиеся клетки — дрожжевые грибы).

Задача 2

Мужчина 28 лет жалуется на жесточайшую головную боль, которая мучает его уже 6 дней. Четыре дня назад он приходил сюда в клинику; врач заподозрил малярию (головная боль и температура 39°C) и назначил ему хлорохин. Несмотря на прием хлорохина, головная боль усилилась. В анамнезе — опоясывающий лишай 8 месяцев тому назад, который лечили анальгетиками, и периодический понос с потерей более 10 кг веса на протяжении последних 6 месяцев. Физикальное исследование выявило лихорадку ($38,5^{\circ}\text{C}$) и менингеальные симптомы; очаговой неврологической симптоматики нет. Общий анализ крови: гематокрит 31%, число лейкоцитов 3400 мкл^{-1} (нейтрофилы 88%, лимфоциты 10%). От люмбальной пункции пациент отказывается. Доход его семьи в пересчете с местной валюты составляет около 20 долларов в месяц. Ваши действия?

- *ВИЧ-инфекция.* У больного почти наверняка — ВИЧ-инфекция. Это следует из анамнеза (опоясывающий лишай, похудание) и общего анализа крови (общее число лимфоцитов 340 мкл^{-1}). Вы можете подтвердить диагноз серологическим исследованием, но острой необходимости в этом нет.
- *Головная боль.* Самая вероятная причина — криптококковый менингит. Нужны люмбальная пункция (окрашивание мазка СМЖ тушью) для подтверждения диагноза и медикаментозное лечение, чтобы облегчить состояние и улучшить прогноз. Финансирование медицинской помощи в стране таково, что семейный доход пациента приобретает первостепенное значение. Больничная койка будет бесплатной, но расходные материалы для люмбальной пункции обойдутся ему в 0,5 доллара, а амфотерицин В — примерно в 8 долларов в день. Собственных средств пациенту хватит на двухдневный курс амфотерицина В, и дальше он останется без лечения (если только Prizer не поставляет в страну флуконазол в рамках своей благотворительной программы «Дифлюкан»).
- *Антиретровирусная терапия.* Пациент отчаянно нуждается в антиретровирусной терапии, но еще больше — в лечении неврологического заболевания, которое скорее всего является криптококкозом. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза криптококкового менингита в стране составляет всего 7 дней. С учетом очень скромных финансовых возможностей пациента лучшим выходом из положения могут оказаться обезболивающие и паллиативное лечение.

Ситуационные задачи



Задача 3

Мужчина 32 лет жалуется на летающих мушек в глазах и лихорадку длительностью 5-10 дней. При осмотре выявлены признаки цитомегаловирусного ретинита. Лабораторные исследования: положительный результат серологического исследования на ВИЧ, гематокрит 32%, число лейкоцитов 3200 мкл^{-1} , число лимфоцитов CD4 10 мкл^{-1} , число тромбоцитов в норме, биохимический анализ крови без отклонений. Ваши действия?

- *Цитомегаловирусный ретинит.* В США и других развитых странах эту инфекцию лечат ганциклиром, однако цитомегаловирусный ретинит нередко разрешается под действием антиретровирусной терапии, включающей три препарата. Последняя обойдется пациенту в 6 раз дешевле. Поскольку он ограничен в средствах, выбираем самую дешевую из доступных на сегодня трехкомпонентных схем — Триоиммун (невирапин/ламивудин/ставудин), производимый Cipla. Пациент будет платить за этот комбинированный препарат примерно 40 долларов в месяц.
- *ВИЧ-инфекция.* С антиретровирусной терапией мы уже определились. Обязательно нужно предложить пациенту медикаментозную профилактику туберкулеза. Кроме того, надо провести консультацию, во время которой рассказать об антиретровирусных препаратах, о том, почему важно соблюдать схему лечения, о естественном течении ВИЧ-инфекции, о мерах по предупреждению передачи ВИЧ окружающим. Пациент не хочет рассказывать о своей болезни жене, поэтому придется обсудить с ним этические вопросы, объяснив, в частности, что половые партнеры и члены семьи имеют право знать о наличии у их близкого ВИЧ-инфицированного. Подобная беседа требует от врача высокой квалификации.

Задача 4

Женщина 24 лет больна ВИЧ-инфекцией уже как минимум 6 лет и на протяжении двух лет получает антиретровирусную терапию зидовудином и ламивудином. Когда лечение начинали, она страдала кандидозным стоматитом, а число лимфоцитов CD4 было 80 мкл^{-1} . Сейчас пациентка жалуется на утомляемость и частую молочницу. Она работает в магазине и получает 120 долларов в месяц. Лабораторные исследования: гематокрит 24%, число лейкоцитов 3200 мкл^{-1} (нейтрофилы 65%, лимфоциты 22%, моноциты 10%, эозинофилы 3%), число лимфоцитов CD4 55 мкл^{-1} . Ваши действия?

- Схема антиретровирусной терапии, которую получала пациентка, была в стране общепринятой на протяжении многих лет. Выбирались два НИОТ, за которые больные были в состоянии заплатить. Непатентованные зидовудин и ламивудин обходились в 44 доллара в месяц, а большего она бы и не смогла себе позволить. Сейчас налицо неудача антиретровирусной терапии, поскольку число лимфоцитов CD4 упало ниже исходного значения, а кандидозный стоматит стал рецидивирующими, и следовательно, состояние ухудшилось. Кроме того, пациентка страдает анемией, которая может быть обусловлена зидовудином, прогрессированием ВИЧ-инфекции или обеими причинами сразу.
- Пациентка, безусловно, нуждается в ВААРТ. Оптимальным вариантом было бы измерение вирусной нагрузки и определение чувствительности возбудителя, если, конечно, ей это по средствам. Единственный доступный для нее препарат, который может принести пользу на фоне предполагаемой устойчивости возбудителя к зидовудину и ламивудину, это непатентованный невирапин/ламивудин/ставудин. Он недавно появился на рынке и стоит примерно 45 долларов в месяц. Можно предположить, что штамм ВИЧ у пациентки несет мутацию в кодоне 184 гена обратной транскриптазы, дающую устойчивость к ламивудину. Кроме того, длительное лечение зидовудином могло привести к появлению так называемых мутаций устойчивости к аналогам тимицина (ТАМ), а в таком случае штамм окажется устойчивым и к ставудину. Тем не менее, в силу ограниченных финансовых возможностей выбор у пациентки невелик.
- С пациенткой нужно провести беседу, рассказав ей о мерах по предупреждению передачи ВИЧ окружающим и побочных эффектах невирапина (сыпь и гепатотоксичность) и ставудина (периферическая нейропатия).

1. CDC. Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30:250
2. 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
3. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1986; 35:334-9
4. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: a summary. MMWR Recomm Rep 1995; 44(RR-8):1-34
5. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992; 41(RR-17):1-19
6. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. Ann Intern Med 1996; 124:654-63
7. Sande MA, Carpenter CC, Cobbs CG, et al. Antiretroviral therapy for adult HIV-infected patients. Recommendations from a state-of-the-art conference. National Institute of Allergy and Infectious Diseases State-of-the-Art Panel on Antiretroviral Therapy for Adult HIV-Infected Patients. JAMA 1993; 270:2583-9
8. Update: Mortality attributable to HIV infection among persons aged 25-44 years—United States, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45:121-5
9. Osmond D, Charlebois E, Lang W, et al. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. JAMA 1994; 271:1083-7
10. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Ann Intern Med 1998; 128:1079-100
11. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2000; 283:381-90
12. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. Ann Intern Med 1995; 122:573-9
13. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis 1998; 177:40-7
14. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338:853-60
15. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet 1998; 352:1725-30
16. Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals (letter). Lancet 1997; 349:1294
17. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA 2001; 286:2568-77
18. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2000; 133:35-9
19. Henry K. The case for more cautious, patient-focused antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2000; 132:306-11

Литература



20. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: A prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357:592-8
21. 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
22. Siliciano JD, Siliciano RF. Latency and viral persistence in HIV-1 infection. *J Clin Invest* 2000; 106:823-5
23. Hecht FM, Grant RM, Petropoulos CJ, et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 339:307-11
24. Yerly S, Kaiser L, Race E, et al. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999; 354:729-33
25. Birmingham K. UN acknowledges HIV/AIDS as a threat to world peace. *Nat Med* 2000; 6:117
26. Schwartlaender B, et al. Resource needs for HIV/AIDS. *Science* 2001; 292:2434-6
27. 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; 271:1582-1586
28. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA et al, Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117-122
29. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257-64
30. Kinloch-de Loes S, de Saussure P, Saurat JH, et al. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993; 17:59-65
31. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; 168:1490-501
32. Simmonds P, Lainson FA, Cuthbert R, et al. HIV antigen and antibody detection: variable responses to infection in the Edinburgh haemophiliac cohort. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:593-8
33. Horsburgh CR Jr, Ou CY, Jason J, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet* 1989; 2:637-40
34. Yarchoan R, Venzon DJ, Pluda JM, et al. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:184-9
35. Phillips AN, Elford J, Sabin C, et al. Immunodeficiency and the risk of death in HIV infection. *JAMA* 1992; 268:2662-6
36. Easterbrook PJ, Emami J, Moyle G, Gazzard BG. Progressive CD4 cell depletion and death in zidovudine-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:927-9
37. Vlahov D, Graham N, Hoover D, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+ cell count. *JAMA* 1998; 279:35-40
38. Walsh MB, Calabrese LH. Rapid progression of HIV-1 infection to AIDS. *Cleve Clin J Med* 1992; 59:637-9
39. Margolick JB, Munoz A, Vlahov D, et al. Direct comparison of the relationship between clinical outcome and change in CD4+ lymphocytes in human immunodeficiency virus-positive homosexual men and injecting drug users. *Arch Intern Med* 1994; 154:869-75

40. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332:209-16
41. Learmont JC, Geczy AF, Mills J, et al. Immunologic and virologic status after 14 to 18 years of infection with an attenuated strain of HIV-1. A report from the Sydney Blood Bank Cohort. *N Engl J Med* 1999; 340:1715-22
42. Taylor JM, Sy JP, Visscher B, Giorgi JV. CD4+ T-cell number at the time of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1995; 141:645-51
43. 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
44. Henrard DR, Phillips JF, Muenz, LR, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA* 1995; 274:554-8
45. CDC Surveillance for AIDS: Defining opportunistic illnesses 1992-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:1
46. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:921-9
47. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:1149-53
48. Lee LM, Karon JM, Selik R, et al. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. *JAMA* 2001; 285:1308-15
49. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001; 135:17-26
50. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, et al. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25:36-43
51. Lillo FB, Ciuffreda D, Veglia F, et al. Viral load and burden modification following early antiretroviral therapy of primary HIV-1 infection. *AIDS* 1999; 13:791-6
52. Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, Ndoye I, Redman M, Coll-Seck AM, et al. Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T-cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis* 2002; 185:905-14
53. Lyles CM, Dorrucci M, Vlahov D, et al. Longitudinal HIV-1 load in the Italian Seroconversion Study: Correlates and temporal trends of virus load. *J Infect Dis* 1999; 180:1018-1024
54. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1999; 353:1293-8
55. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med* 1999; 340:1301-6
56. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1999; 353:201-3
57. Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis



- associated with use of stavudine: report of four cases. Ann Intern Med 2000; 133:192-6
58. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15:1261-8
 59. Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. Ann Intern Med 1997; 127:947
 60. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. Arch Intern Med 2000; 160:2050-6
 61. 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
 62. Gulick RM. HIV treatment strategies: planning for the long term. JAMA 1998; 279:957-9
 63. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. Ann Intern Med 1999; 131:81-7
 64. Clough LA, D'Agata E, Raffanti S, Haas DW. Factors that predict incomplete virological response to protease inhibitor-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 1999; 29:75-81
 65. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001; 286:2560-7
 66. Pomerantz RJ. Initiating antiretroviral therapy during HIV infection: confusion and clarity. JAMA 2001; 286:2597-9
 67. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. JAMA 2000; 284:3128-9
 68. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. N Engl J Med 2001; 344:720-5
 69. DHHS Panel: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. July 14, 2003, Department of Health and Human Services (DHHS). Электронная версия: <http://www.hivatis.org>
 70. WHO ARV Treatment Working Group: Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach. April 2002, World Health Organization (WHO). Публикация ВОЗ (ISBN 9241545674); электронная версия: <http://www.who.int>
 71. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 1999; 353:2195-9
 72. 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
 73. Patterson D, Swindells S, Mohr J, et al. How much adherence is enough: A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEM Caps. Abstract 092. In: Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. January 31, 1999 — February 4, 1999
 74. 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

75. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117
76. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267:483
77. Combination therapy for HIV infection. 1st Edition, 1997. International Association of Physicians in AIDS Care
78. Department of Health and Human Services and Henry J. Kaiser Family Foundation: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47(RR-05): 43,1988
79. Carpenter CC, Fischl M, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1998; 280:78
80. Gazzard B, Moyle G. and the BHIVA Guidelines Writing Committee: 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1998; 352:314
81. Katz R, Skalka A. The retroviral enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994; 63:133.
82. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:717-23
83. Harris M, Tesztorowski A, Chan K, et al. Lactic acidosis complicating antiretroviral therapy: frequency and correlates. *Antiviral Therapy* 2000; 5(Suppl 2):31
84. Mokrzycki MH, Harris C, May H, et al. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000; 30:198-200
85. Chodock R, Mylonakis E, Shemin D, et al. Survival of a human immunodeficiency patient with nucleoside-induced lactic acidosis—role of haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2484-6
86. Lonergan JT, Behling C, Pfander H, et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000; 31:162-6
87. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74-80
88. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolsis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. The APROCO Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3451-5
89. Nunez M, Lana R, Mendoza JL, et al. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:426-31
90. Gisolf EH, Dreezen C, Danner SA, et al. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Prometheus Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1234-9
91. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, et al. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. The CISAI Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:316-8
92. Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1997; 127:948
93. 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

94. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 23:35-43
95. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. Lancet 1998; 351:871-5
96. Herry I, Bernard L, de Truchis P, Perronne C. Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir. Clin Infect Dis 1997; 25:937-8
97. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors (letter). Lancet 1997; 350:1596
98. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, et al. «Buffalo hump» in men with HIV-1 infection. Lancet 1998; 351:867-70
99. 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:F25-32
100. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. Lancet 1998; 351:1881-3
101. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. Circulation 1999; 100:700-5
102. Martinez E, Conget I, Lozano L, et al. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. AIDS 1999; 13:805-10
103. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. AIDS 2000; 14:807-12
104. Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. AIDS 1999; 13:1373-5
105. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). J Am Med Assoc 1993; 269:3015-23
106. Soriano V, Dona C, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Is there cross-toxicity between nevirapine and efavirenz in subjects developing rash? AIDS 2000; 14:1672-3
107. Clarke S, Harrington P, Barry M, Mulcahy F. The tolerability of efavirenz after nevirapine-related adverse events. Clin Infect Dis 2000; 31:806-7
108. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. Clin Infect Dis 2001; 32:124-9
109. Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. Clin Infect Dis 2000; 30:227-8
110. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS 2001; 15:1843-8
111. 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
112. Shapiro M, Ward KM, Stern JJ. A near-fatal hypersensitivity reaction to abacavir.

- Case report and literature review. AIDS Read 2001; 11:222-6
113. Das S, Allan PS, Wade AA. Adverse effects of nevirapine. Lancet 2001; 358:506
 114. Centers for Disease Control and Prevention, Perinatal HIV Guidelines Working Group: Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47:1. Электронная версия: <http://www.hivatis.org>
 115. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. BHIVA, 2003
 116. Max B, Sherer R. Management of the adverse effects of antiretroviral therapy and medication adherence. Clin Infect Dis 2000; 30(Suppl 2):S96-116
 117. Shapiro MF, Morton SC, McCaffrey DF, et al. Variations in the care of HIV-infected adults in the United States: Results from the HIV Cost and Services Utilization Study. J Am Med Assoc 1999; 281:2305-15
 118. Bangsberg D, Tulsky JP, Hecht FM, Moss AR. Protease inhibitors in the homeless. J Am Med Assoc 1997; 278:63-5
 119. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000; 30(Suppl 2): S171-6
 120. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. Clin Infect Dis 2001; 33:1417-23
 121. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1-month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. AIDS 2002; 16:269-77
 122. Building Blocks: Comprehensive care guidelines for persons living with HIV/AIDS in the Americas. Pan American Health Organization/World Health Organization, 1999. Электронная версия: <http://www.paho.org/English/HCP/HCA/BuildingBlocks.pdf>
 123. Caride E, Brindeiro R, Hertogs K, et al. Drug-resistant reverse transcriptase genotyping and phenotyping of B and non-B subtypes (F and A) of human immunodeficiency virus type 1 found in Brazilian patients failing HAART. Virology 2000; 275:107-115
 124. Piot P, Coll Seck AM. International response to the HIV/AIDS epidemic: Planning for success. Bull World Health Organ 2001; 79:1106-12
 125. Tanuri A, Vicente AC, Otsuki K, et al. Genetic variation and susceptibilities to protease inhibitors among subtype B and F isolates in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:253-8
 126. Becker-Pergola G, Kataaha P, Johnston-Dow L, Fung S, Jackson JB, Eshelman SH. Analysis of HIV type 1 protease and reverse transcriptase in antretroviral drug-naïve Ugandan adults. AIDS Res Hum Retrovirus 2000; 16:807-813
 127. Weidle PJ, Kityo CM, Mugenyi P, et al. Resistance to antiretroviral therapy among patients in Uganda. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 26:495-500
 128. Stover J, Walker N, Garnett GP, Salomon JA, et al. Can we reverse the HIV/AIDS pandemic with an expanded response? Lancet 2002; 360:73-7
 129. Ramanathan K, Tarantola D, Marlink R. «Access to HIV and AIDS Care.» AIDS In Africa, 2nd Edition, Essex M, Mboup S, Kanki P, Marlink R, Tlou S, Eds. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002
 130. Blatt SP, Lucey CR, Butzin CA, et al. Total lymphocyte count as a predictor of



absolute CD4+ count and CD4+ percentage in HIV-infected persons.
JAMA 1993; 269:622-6

131. Akanmu AS, Akinsete I, Eshofonie AO, et al. Absolute lymphocyte count as surrogate for CD4+ cell count in monitoring response to antiretroviral therapy. The Nigerian Postgrad Med J 2001; 8:105-11
132. 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
133. Wagner KR, Bishai WR. Issues in the treatment of Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. AIDS 2001; 15(Suppl 5):S203-12
134. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999; 340:367-73
135. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998; 351:256-261
136. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human deficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338:853-60
137. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV. USPHS/IDSA, 2001
138. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2000; 133:447-54
139. Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, Wong SS, Ma ES, Chan RM. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. Clin Infect Dis 2000; 30:882-92
140. Bartlett JG. Guidelines for managing HIV infection in resource-limited settings. International Association of Physicians in AIDS Care, 2002 (в печати)
141. Henderson DK, Fahey, BJ, Willy, M, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. Ann Intern Med 1990; 113:740-46
142. Update: Provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. MMWR 1996; 45:468-72
143. Public Health Service guidelines for the management of healthcare worker exposures to HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47(RR-7):1-28

ARV Treatments: Planning and Integration into Health Services. Guidance Module No. 3; Guidance Modules on Antiretroviral Treatments. WHO/ASD/98.1; UNAIDS/98.7

British HIV Association (BHIVA) Guidelines for the Treatment of HIV-Infected Adults with Antiretroviral Therapy. July 2003. Электронная версия: www.bhiva.org

Ethical and Societal Issues Relating to Antiretroviral Treatments, Guidance Module No. 9; Guidance Modules on Antiretroviral Treatments. WHO/ASD/98.1; UNAIDS/98.7

Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings. GALEN Module No. 9. Bartlett JG and Vareldzis B. International Association of Physicians in AIDS Care. 2002. Электронная версия: www.iapac.org

Guidelines for the Use of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults and Adolescents. US Department of Health and Human Services/The Henry J. Kaiser Family Foundation, 2003. Электронная версия: www.hivatis.org

Laboratory Requirements for the Safe and Effective Use of Antiretrovirals. Guidance Module No. 5; Guidance Modules on Antiretroviral Treatments. WHO/ASD/98.1; UNAIDS/98.7

Safe and Effective Use of Antiretroviral Treatments in Adults (with Particular Reference to Resource-Limited Settings). WHO/HIS/2000.04

Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Guidelines for a Public Health Approach (Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Руководство по применению методов общественного здравоохранения). World Health Organization, April 2002.

Электронная версия: www.who.int

2001-2002 Medical Management of HIV Infection. Bartlett JG and Gallant JE. John Hopkins University, Division of Infectious Diseases. 2001. ISBN:0-9244-2809-0

2003 IAPAC Drug Guide. JM Zuniga, et al. *IAPAC Monthly* 2003; 9:(Suppl 2)1-34.
Электронная версия: www.iapac.org

American Foundation for AIDS Research

(Американский фонд исследований СПИДа): www.amfar.org

British HIV Association

(Британская ассоциация по борьбе с ВИЧ): www.bhiva.org

European AIDS Clinical Society

(Европейское клиническое общество по СПИДу): www.eacs.ws

International Association of Physicians in AIDS Care

(Международная ассоциация врачей по проблемам ВИЧ/СПИДа): www.iapac.org

Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases, USA

(Университет Джонса Хопкинса,

Отдел инфекционных болезней, США): www.hopkins-aids.edu

Joint National AIDS Manual, UK

(Единый национальный справочник по СПИДу): www.aidsmap.com

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

(ЮНЭЙДС; Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу): www.unaids.ch

Medscape HIV/AIDS Resources

(Ресурсы Medscape по ВИЧ/СПИДу): www.medscape.com

Macfarlane Burnet Centre for Medical Research, Australia

(Центр медицинских исследований

Макфарлейна Бернета, Австралия): www.mbcmr.unimelb.edu.au

Pan American Health Organization

(Панамериканская организация здравоохранения): www.paho.org

Physicians Desk Reference (электронная версия издания): www.pdr.net

UCSF, AIDS Research Institute, USA

(Калифорнийский университет в Сан-Франциско,

Институт исследований СПИДа, США): www.hivinsite.ucsf.edu/InSite

World Health Organization

(ВОЗ; Всемирная организация здравоохранения): www.who.int

Рекомендуемое чтение

Профессиональные ресурсы



Основные термины

Антиретровирусные средства — препараты, тормозящие или останавливающие репродукцию ретровирусов, в частности ВИЧ.

Билирубин — желто-красный пигмент желчи, обнаруживаемый в крови и моче. Измерение уровня билирубина позволяет выявить поражение печени. Увеличенное содержание билирубина в сыворотке — признак заболевания печени или гепатотоксического действия лекарственных средств.

Биохимические показатели функции печени — сывороточная активность ферментов (например, АлАТ, АсАТ), продуцируемых печенью. Повышение активности этих ферментов — признак поражения печени.

Вирусная нагрузка (концентрация вирусной РНК в плазме) — число копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы. Согласно исследованиям, этот показатель более точно предсказывает прогрессирование ВИЧ-инфекции, чем число лимфоцитов CD4.

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) — схемы лечения, предназначенные для интенсивного подавления репродукции ВИЧ и остановки прогрессирования ВИЧ-инфекции. Схемы ВААРТ включают как минимум три препарата.

Дикие штаммы вируса — штаммы ВИЧ, не измененные под действием лекарственных средств и не имеющие к ним устойчивости.

Жировая дистрофия печени — поражение печени, развивающееся под действием гепатотропных ядов (например, четыреххлористого углерода), алкоголя, лекарственных средств (глюкокортикоидов, миноциклина), а также при ожирении, сахарном диабете, муковисцидозе, генерализованной липодистрофии, беременности.

Ингибиторы протеазы (ИП) — группа антиретровирусных препаратов, которые подавляют репродукцию вируса, ингибируя протеазу ВИЧ. Этот фермент расщепляет полипротеин ВИЧ на отдельные структурные белки и ферменты, необходимые для образования зрелых вирусных частиц. ИП связываются с активным центром протеазы ВИЧ и предотвращают продукцию вирусных белков. Сборка вирусных частиц продолжается, но они получаются нежизнеспособными, не способными к заражению других клеток.

Ингибиторы слияния (ИС) — группа антиретровирусных препаратов, связывающихся с белком внешней оболочки gp41 и препятствующих структурной перестройке ВИЧ, которая необходима для слияния вируса с мембраной лимфоцита CD4.

Ингибиторы цинковых пальцев — группа экспериментальных антиретровирусных препаратов, которые препятствуют упаковке вирусного генома в собираемые вирусные частицы. Цинковые пальцы (последовательности аминокислот, образующие хелатные связи с ионами цинка) содержатся в нуклеокапсидной части полипротеина ВИЧ.

Клеточный иммунитет — звено иммунной системы, непосредственно отвечающее за защиту организма от вирусов.

Комбинированная терапия — схема лечения, включающая как минимум два препарата. Используется для повышения эффективности лечения.

Контрольная точка — концентрация вирусной РНК (или скорость репродукции ВИЧ), установившаяся на постоянном уровне после окончания острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции. У каждого больного своя контрольная точка.

Лекарственная устойчивость (резистентность) — снижение чувствительности возбудителя к тому или иному препарату, обычно вследствие мутации. Эти мутации изменяют строение ферментов и структурных белков ВИЧ таким образом, что препарат перестает с ними связываться.

Лимфоциты CD4 — разновидность Т-лимфоцитов,участвующая в защите организма от вирусных, грибковых и протозойных инфекций. Эти клетки играют ведущую роль в иммунном ответе, регулируя функции других иммунокомпетентных клеток. Гибель лимфоцитов CD4 служит основной причиной недостаточности иммунитета, развивающегося при СПИДе, а снижение числа лимфоцитов CD4 — предвестником оппортунистических инфекций.

Липодистрофия — группа симптомов, наблюдающихся у ВИЧ-инфицированных: потеря подкожной жировой ткани, выбухающие вены, похудание лица и конечностей, отложение жира на животе и между лопатками. У женщин, кроме того, возможно похудание бедер и увеличение молочных желез.

Мутация — изменение гена, обусловленное перестройкой участка цепи ДНК.

Нейтропения — падение содержания нейтрофилов ниже нормального уровня. Глубокая нейтропения предрасполагает к развитию инфекций.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) — группа антиретровирусных препаратов, которые подавляют активность обратной транскриптазы ВИЧ, связываясь с ней вне активного центра и вызывая конформационные изменения молекулы фермента. В отличие от НИОТ эти препараты структурно разнородны и не активны в отношении ВИЧ-2. Будучи неконкурентными ингибиторами обратной транскриптазы, они обладают аддитивным или синергичным действием с большинством других антиретровирусных средств.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) — группа антиретровирусных препаратов, которые представляют собой аналоги нуклеозидов. Они подавляют репродукцию вируса, встраиваясь в синтезируемую обратной транскриптазой цепь и прекращая дальнейший синтез ДНК. Все НИОТ внутри клеток сначала подвергаются фосфорилированию с образованием активного метаболита.

Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы — группа антиретровирусных препаратов, которые представляют собой аналоги нуклеотидов. Подобно НИОТ, они подавляют репродукцию вируса, встраиваясь в синтезируемую обратной транскриптазой цепь вирусной ДНК. В отличие от НИОТ для проявления антивирусной активности этим препаратам не требуется предварительное фосфорилирование.

Общее число лимфоцитов — количество лимфоцитов в единице объема крови, обычно в 1 мкл.

Оппортунистические инфекции — бактериальные, вирусные, грибковые и протозойные инфекции, к которым лица с нормальным иммунитетом обычно невосприимчивы. Для микроорганизмов — возбудителей этих инфекций иммунодефицит предоставляет шанс (англ.: opportunity) стать патогенными.

Острая лихорадочная фаза ВИЧ-инфекции — период быстрого размножения (репродукции) ВИЧ сразу после заражения. Примерно у 80-90% ВИЧ-инфицированных острая лихорадочная фаза протекает в виде гриппоподобного или мононуклеозоподобного синдрома — с лихорадкой, недомоганием, лимфаденопатией, фарингитом, головной болью, миалгией, иногда с сыпью.

Перекрестная устойчивость — устойчивость возбудителя к нескольким препаратам, развивающаяся по одному и тому же механизму или обусловленная одними и теми же мутациями.

Побочные эффекты (побочное действие) — нежелательные эффекты, возникающие при введении препарата (или вакцины) в организм. Бывают ближайшими и отдаленными. Примерами могут служить головная боль, сыпь, поражение печени.



Полирезистентность (множественная устойчивость) — устойчивость возбудителя сразу к нескольким группам препаратов.

Саркома Капоши — СПИД-индикаторное заболевание, многоочаговая злокачественная опухоль сосудистого происхождения. Обычно проявляется безболезненными багровыми или фиолетовыми бляшками и узлами на коже или слизистой рта.

Синдром Стивенса—Джонсона — тяжелая, угрожающая жизни форма полиморфной экссудативной эритемы, протекающая с поражением кожи (пузыри, отслойка эпидермиса), глаз (конъюнктивит, нередко приводящий к слепоте), слизистых половых органов и заднепроходного канала (изъязвление).

Соблюдаемость схемы лечения — точность выполнения больным врачебных предписаний, то есть приема нужного количества лекарств в нужное время.

Тератогенное действие — свойство некоторых лекарственных средств (например, талидомида) и других факторов вызывать нарушения эмбриогенеза, приводящие к возникновению аномалий развития плода.

In vitro (лат.: в пробирке) — искусственные условия (пробирка, чашка Петри), используемые в экспериментах для изучения болезни.

In vivo (лат.: в организме) — исследования, проводимые на живом организме (лабораторном животном, человеке).

log (log₁₀, Ig, десятичный логарифм) — показатель степени, в которую нужно возвести 10, чтобы получить заданное число. Изменение вирусной нагрузки, равное 1 log, соответствует ее десятикратному изменению. Например, если вирусная нагрузка исходно составляла 20 000 копий в 1 мл и изменилась на 1 log, значит, она возросла в 10 раз и достигла 200 000 копий в 1 мл.

Для заметок



Для заметок