

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

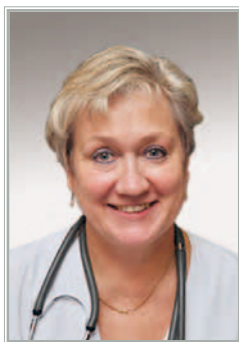
ГЛАВНЫЙ ВРАЧ  
СПБ ГБУЗ «ЦЕНТР СПИД  
И ИНФЕКЦИОННЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ»

Денис Александрович  
Гусев



ЗАМЕСТИТЕЛЬ  
ГЛАВНОГО ВРАЧА  
СПБ ГБУЗ «ЦЕНТР СПИД  
И ИНФЕКЦИОННЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ»  
ПО АМБУЛАТОРНО-  
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ  
ПОМОЩИ

Наталья Владимировна  
Сизова



В настоящее время эпидемия ВИЧ-инфекции развивается самыми быстрыми темпами в Восточной Европе и Центральной Азии. К сожалению, в развитии эпидемии в данном регионе Россия играет ключевую роль. Для изменения эпидемиологической ситуации необходима своевременная ранняя диагностика и раннее начало лечения как можно большего количества пациентов. Безусловно, в настоящее время правительство страны уделяет должное внимание этой социально значимой проблеме. Разработана национальная стратегия по противодействию распространению ВИЧ-инфекции. Совершенствование диагностики и должный охват антиретровирусной терапией являются приоритетами национальной безопасности страны.

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В настоящее время для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции используют различные методы, такие как обнаружение антигенов ВИЧ (p24) и генного материала ВИЧ (провирусной ДНК ВИЧ и вирусной РНК ВИЧ), а также методы обнаружения антител к ВИЧ: иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА), иммунный блот (ИБ) и линейный блот (ЛБ). В нашей стране допустимо использование только тест-систем, разрешенных к применению Министерством здравоохранения Российской Федерации. Диагностические процедуры должны проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями по применению данных тестов.

Стандартной и наиболее доступной процедурой является выявление антител/антигенов к ВИЧ с помощью ИФА. ИФА используется для скрининга на наличие антител к ВИЧ. Методы ИФА основаны на простой методологии, показывают высокую чувствительность и пригодны для исследования большого числа образцов. Для образования специфических антител к ВИЧ после инфицирования необходимо время, которое зависит от организма обладателя и самого вируса. При применении тестов первого поколения антитела можно было обнаружить через 6–12 недель после инфицирования. Современные методы диагностики позволяют выявить ВИЧ-инфекцию на ранних стадиях. В рутинную практику вошли тест-системы третьего и четвертого поколения, позволяющие определять не только антитела к вирусу (включая IgM), но и антиген, который появляется в крови пациента в течение нескольких дней. Тесты третьего поколения с использованием «сэндвича» антигенов могут выявлять антитела уже через 3–4 недели после инфицирования. ИФА четвертого поколения способны выявлять антиген p24. В результате применения тест-систем последнего поколения сокращается время, необходимое для анализа, снижаются трудозатраты и экономятся средства

по сравнению с периодом, когда каждый из анализов выполнялся индивидуально. Эти тесты продемонстрировали высокую аналитическую чувствительность выявления, которая связана с использованием комбинации метода третьего поколения («сэндвича» антигенов) для выявления антител и одновременного выявления р24 антигена ВИЧ. Благодаря данным тест-системам появилась возможность диагностировать острую фазу ВИЧ-инфекции, что позволяет при своевременном лечении и проведении соответствующих эпидемиологических мероприятий прервать передачу вируса другому лицу. Тесты, которые используют в настоящее время для скрининга на ВИЧ, обладают как высокой чувствительностью (для выявления инфекции), так и специфичностью (для выявления неинфицированных больных). В основе ИХЛА лежат иммунные реакции антигена с антителом. Данный метод также обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Скрининговое исследование является лишь первым этапом диагностики ВИЧ-инфекции. При получении положительного результата в ИФА сыворотка крови направляется в референс-лабораторию, где осуществляется постановка ИБ или линейного иммунного анализа (ЛИА). ИБ является «золотым стандартом» для подтверждения результатов в отношении ВИЧ. Данный метод основан на использовании электрофореза для разделения антигенов ВИЧ, полученных из вирусного лизата. По сути это тот же ИФА, но благодаря денатурации компонентов вируса и разделению их на основании молекулярного веса возможно выявить специфические антитела к каждому из антигенов вируса. Полный набор специфических антител возможен лишь при наличии ВИЧ в организме обследуемого. На основании положительного ИБ ставится окончательно диагноз ВИЧ-инфекции. Альтернативой классическому ИБ является ЛИА. При этом методе рекомбинантные антигены или синтетические полипептидные антигены ВИЧ-1 и ВИЧ-2 наносят на полоску нитроцеллюлозы, а не подвергают электрофорезу, как делается в случае с ИБ. Установлено, что чувствительность и специфичность ЛИА соответствует чувствительности и специфичности классического ИБ.

Кроме ИФА и ИБ, в клинической практике широко применяются молекулярно-биологические методы исследования обнаружения ВИЧ, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР является высокочувствительным и специфичным методом. Обнаружение ВИЧ в крови посредством ПЦР возможно в двух вариантах:

- ПЦР-анализ ДНК провируса ВИЧ, интегрированного в геном мононуклеаров периферической крови (качественная ПЦР);
- ПЦР-анализ РНК ВИЧ, входящей в состав вирионов (количественная ПЦР).

Эти методы вместе с определением антигена р24 в тест-системах четвертого поколения позволяют выявить ВИЧ-инфекцию на острой стадии. Однако два этих исследования имеют на практике разные задачи. Качественная ПЦР на ДНК провируса используется для диагностики ВИЧ-инфекции в основном у детей в возрасте до 18 месяцев, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Эти дети имеют материнские антитела к ВИЧ, и ИФА

и ИБ не могут служить в таком случае диагностическими тестами. ПЦР на РНК вируса – количественное определение концентрации ВИЧ в крови – служит для прогнозирования скорости прогрессирования заболевания и мониторинга эффективности антиретровирусной терапии.

Кроме вышеперечисленных методов диагностики ВИЧ-инфекции, в клиническую практику вошли так называемые экспресс-методы, или простые/быстрые тесты. Тесты делятся на кровяные и слюнные, при этом они обладают высокой специфичностью и чувствительностью и могут успешно применяться в случае необходимости экстренной диагностики. Результаты простых/быстрых тестов используются для своевременного принятия решений в экстренных ситуациях. Тесты служат и для определения специфических антител к ВИЧ; они являются мембранными устройствами для концентрации иммунного материала. В ходе выполнения анализов образуется четко видимая окрашенная точка на твердой поверхности, если анализ дает положительный результат. Бесспорным преимуществом является возможность выполнения тестов без специального оборудования менее чем за 30 минут. В качестве исследуемого материала могут использоваться кровь, сыворотка, плазма крови и слюна (соскоб со слизистой десен). Быстрые тесты применяются в трансплантологии перед забором донорского материала, при исследовании донора, в случае экстренного переливания крови и отсутствия обследования на ВИЧ, при проверке беременных женщин с неизвестным ВИЧ-статусом в предродовом периоде (для назначения профилактики перинатального инфицирования в родах), при аварийных ситуациях для решения вопроса о постконтактной профилактике. Каждое исследование на ВИЧ с применением простых/быстрых тестов должно сопровождаться обязательным параллельным исследованием той же порции крови классическими методами ИФА, ИБ. Выдача заключения о наличии или отсутствии ВИЧ-инфекции только по результатам простого/быстрого теста не допускается.

Безусловно, ранняя диагностика имеет смысл только в том случае, если пациенту будет обеспечено качественное диспансерное наблюдение и лечение. Лечение больных ВИЧ-инфекцией состоит из нескольких важных этапов. Одним из ключевых моментов является психологическая адаптация больного к диагнозу и его мотивирование к диспансерному наблюдению и лечению. Необходимо понимать, что всё это является задачей целого коллектива единомышленников. Здесь важна работа команды – врачей, психологов, социальных работников, медицинских сестер, НКО. Участие самих пациентов в процессе также чрезвычайно важно. Взаимодействие государственных учреждений с НКО и обучение так называемых равных консультантов должны стать обязательными мероприятиями.

## АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Конечно, самой главной составляющей лечения является своевременно начатая антиретровирусная терапия (АРВТ). История лечения ВИЧ-инфекции про-



тивовирусными препаратами начинается с 1987 года, когда впервые был применен первый нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы – азидотимидин. Применение монотерапии азидотимидином позволило продлить жизнь пациенту в среднем на полгода. Затем появились другие препараты, также относящиеся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (диданозин, хивид, ставудин). Стала применяться так называемая двойная терапия, состоящая из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, которая позволяла продлить жизнь пациенту на период от 9 до 12 месяцев. В 1996 году была предложена высокоактивная АРВТ, когда к двум нуклеозидным аналогам обратной транскриптазы стал добавляться ингибитор протеазы. Произошел значительный прорыв в лечении ВИЧ-инфекции. Данные схемы позволили подавить репликацию вируса в организме больного, что привело к снижению опасности развития оппортунистических инфекций и связанных с ВИЧ-инфекцией осложнений, а также обеспечило функциональную выживаемость и значительно улучшило качество жизни ВИЧ-инфицированных. С этого момента ВИЧ-инфекция из разряда смертельных заболеваний перешла в разряд хронических управляемых инфекций.

Препараты для лечения ВИЧ-инфекции разработаны на молекулярно-биологическом уровне, направлены на каждое из звеньев жизненного цикла вируса и блокируют процесс репликации. Однако, подавляя размножение ВИЧ в организме, современные препараты не способны уничтожить генетический материал вируса, интегрированный в ДНК клетки-мишени человека. Как только пациент прекращает прием антиретровирусных препаратов, возобновляется активная репликация вируса в организме и болезнь прогрессирует. Лечебные мероприятия в отношении больных ВИЧ-инфекцией и СПИДом сегодня преследуют следующие цели:

- уменьшить содержание вируса в тканях организма;
- прекратить репликацию вируса;
- восстановить функции иммунной системы;
- предотвратить развитие системного острого и хронического воспаления, ассоциированного с инфекцией, и тем самым предотвратить вторичные инфекционные и неинфекционные заболевания.

В целом АРВТ предназначена для максимально-го подавления репликации ВИЧ в организме инфицированного пациента. Главные цели АРВТ – увеличение продолжительности и улучшение качества жизни ВИЧ-инфицированных людей. Если без АРВТ продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией в среднем составляет 10–11 лет, то сегодня медиана продолжительности жизни лиц, получающих АРВТ, составляет 24–39 лет, то есть показатель увеличился в 2,5–4 раза. Для максимального увеличения продолжительности жизни необходимо решить две основополагающие задачи. Первоначально необходимо снизить вирусную нагрузку до минимального значения (предпочтительно до < 50 коп/мл), а затем удерживать ее на этом уровне как можно дольше для остановки прогрессирования заболевания, предотвращения стадии СПИДа и уменьшения

риска формирования резистентности к используемым препаратам. Затем надо восстановить функцию иммунитета как по количественным показателям (повышение количества CD4-лимфоцитов, желательного до нормального уровня), так и по качественным (восстановление нормального антиген-специфического иммунного ответа). Лишь при раннем начале АРВТ можно достичь качественно иного уровня восстановления иммунитета, снизить объемы скрытых резервуаров ВИЧ-инфекции, фактически предотвратить возможность передачи ВИЧ-инфекции в период, когда вирусная нагрузка особенно высока и риски инфицирования партнеров весьма существенны.

Кроме клинических, АРВТ преследует и социальные цели: снизить заболеваемость и смертность, связанные с ВИЧ-инфекцией и ее лечением. АРВТ является важным профилактическим мероприятием, так как при подавленной вирусемии заразность ВИЧ-инфицированного пациента снижается на 96%, что существенно уменьшает распространение ВИЧ-инфекции. Именно поэтому с 2010 года стали говорить об охвате АРВТ как можно большего количества больных. Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЕЙДС) выдвинула большие цели: 90% ВИЧ-инфицированных пациентов должны быть выявлены, 90% – получать АРВТ и у 90% следует подавить вирусемиию. Данная стратегия позволит снизить трансмиссию вируса другим лицам и приведет к существенному снижению числа новых случаев ВИЧ-инфекции. Вот почему с 2015 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует назначение АРВТ всем выявленным ВИЧ-инфицированным пациентам независимо от лабораторных показателей и стадии заболевания.

Однако АРВТ очень трудна в условиях ограниченных ресурсов, когда терапевтический режим зависит от стоимости и доступности лекарственных средств. В России до сих пор существуют показания к началу АРВТ. Так, наличие симптомов ВИЧ-инфекции является прямым показанием к началу терапии независимо от лабораторных показателей CD4-лимфоцитов и уровня вирусемии. При отсутствии клинических проявлений АРВТ начинают при снижении CD4-лимфоцитов ниже 350 кл/мкл или вирусемии свыше 100 тыс. коп/мл, сохраняющейся в течение 3 месяцев. Рекомендуется назначать АРВТ всем ВИЧ-инфицированным пациентам при наличии постоянного ВИЧ-отрицательного полового партнера.

На сегодняшний день в мире зарегистрировано около 40 отдельных и комбинированных препаратов. Для достижения максимального подавления вируса и для предотвращения развития его резистентности в комбинации одновременно вводят 3 или более антиретровирусных препарата. Используются следующие классы антиретровирусных препаратов (АРВП), которые ингибируют репликацию вируса на разных этапах его жизненного цикла:

- нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы;
- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы;



Таблица 1

## СПИСОК АРВП, РАЗРЕШЕННЫХ К ПРИМЕНЕНИЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Фармакологические группы АРВП	Международные непатентованные наименования АРВП
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Зидовудин, фосфазид, абакавир Ставудин, диданозин, ламивудин Тенофовир Зидовудин + абакавир + ламивудин Зидовудин + ламивудин Абакавир + ламивудин Тенофовир + эмтрицитабин
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Невирапин, эфавиренз, этравирин Рилпивирин
Ингибиторы протеазы	Лопинавир + ритонавир, атазанавир Саквинавир, дарунавир, типранавир Фосампренавир, индинавир Нелфинавир, ритонавир (бустер)
Ингибиторы интегразы	Ралтегравир, долутегравир
Ингибиторы слияния	Энфувиртид
Антагонисты корцепторов	Маравирок

- ингибиторы протеазы;
- ингибиторы интегразы;
- ингибиторы проникновения.

Подробный список АРВП, разрешенных к применению в нашей стране, представлен в таблице 1.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) выступают в качестве «ложного строительного материала», конкурируя с физиологическими нуклеозидами, от которых они отличаются незначительными модификациями молекулы простого сахара. Встраивание нуклеозидных аналогов индуцирует распад цепи ДНК, поскольку при этом не могут образовываться стойкие фосфодиэстеразные связи, обеспечивающие двойную стабилизацию молекулы. Нуклеозидные аналоги относятся к «пропрепаратам», которые поступают в клетку в неизменном виде и приобретают активность только путем внутриклеточного фосфорилирования, при котором молекула поэтапно приобретает три фосфатные группы. Активность проявляют только трехфосфорные производные нуклеозидных аналогов.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) также воздействуют на обратную транскриптазу. Однако механизм взаимодействия здесь другой. ННИОТ не выступают в качестве «ложного строительного материала», а напрямую связываются с данным ферментом в непосредственной близости от участка присоединения нуклеозидов, выполняющих функцию субстрата. Так образуется комплекс, блокирующий участок связывания обратной транскриптазы и обладающий каталитической активностью. В результате снижается

способность данного участка к связыванию нуклеозидов, полимеризация значительно замедляется, репликация вируса тормозится. В отличие от НИОТ, ННИОТ не нуждаются во внутриклеточной активации.

Протеаза ВИЧ расщепляет вирусную макромолекулу (так называемый полипротеин gag-pol) на отдельные белки. При ингибировании протеазы нарушается процесс протеолитического расщепления, вследствие чего образуются неинфекционные вирусные частицы. Препараты этой группы точно встраиваются в активный центр протеазы ВИЧ и блокируют ее.

Ингибиторы интегразы воздействуют на фермент интегразу. Интеграза участвует в процессе интеграции вирусной ДНК в ДНК клетки-хозяина. Интеграция вирусной ДНК проходит как минимум в четыре этапа, все из которых теоретически могут нарушаться под действием различных ингибиторов интегразы. Этапы интеграции следующие:

1. Связывание фермента интегразы в цитоплазме с вирусной ДНК. Образуется так называемый преинтеграционный комплекс, характеризующийся относительной стабильностью.
2. 3'-процессинг. На первом каталитическом этапе интегразы вырезает динуклеотид на обоих концах вирусной ДНК, образуя новые 3'-гидроксильные концы внутри преинтеграционного комплекса.
3. Перенос цепи. После проникновения измененного преинтеграционного комплекса в ядро клетки через ядерные поры интегразы связывается с ДНК клетки-хозяина. При этом обеспечивается





стыковка гидроксильных концов вирусной ДНК и фосфодиэстеразных мостиков ДНК клетки-хозяина с их необратимым связыванием.

4. Репарация разрывов. Комбинация вирусной ДНК и ДНК клетки-хозяина представляет собой промежуточный продукт, поскольку имеет разрывы, которые восстанавливаются под действием собственных репарационных ферментов клетки-хозяина.

Современные ингибиторы интегразы, применяемые сегодня в клинической практике, блокируют третий этап интеграции – перенос цепи. Препараты этой группы хорошо переносятся больными, так как в человеческих клетках отсутствует фермент, аналогичный вирусной интегразе. По-видимому, происходит селективное ингибирование вирусной интегразы.

К ингибиторам проникновения относятся антагонисты корцепторов и ингибиторы слияния. Наряду с рецептором CD4, для входа ВИЧ в клетку-мишень нужны так называемые корцепторы. Наиболее важными из них являются CCR5 и CXCR4. Различные варианты ВИЧ используют для входа в клетку-мишень рецепторы CCR5 или CXCR4. В зависимости от рецепторного тропизма выделяют варианты ВИЧ R5, которые используют для этого корцепторы CCR5. Антагонисты корцепторов блокируют корцепторы CCR5, и благодаря этому вирус не может проникнуть в клетку.

Ингибиторы слияния блокируют последний этап, необходимый для проникновения ВИЧ в клетку-мишень. Это сложный этап слияния вируса и клетки.

Выделяют схемы АРВТ первого, второго и т.д. рядов и схемы резерва. Схемы АРВТ первого ряда назначаются пациентам, которые ранее никогда не получали АРВТ. При неэффективности схем первого ряда назначаются схемы второго ряда и т.д. Схемы резерва подбираются индивидуально при неэффективности предыдущих схем или их непереносимости.

На выбор исходного и последующего терапевтических режимов влияют несколько важных факторов, таких как токсичность противовирусных препаратов, нагрузка их стандартными лекарственными формами, частота доз, взаимодействие лекарственных средств между собой и веществами, поступающими с пищей, сопутствующая терапия и сопутствующие болезни. Если первая схема назначается исключительно по экономическим соображениям и без учета всех вышеперечисленных факторов, то это приводит к выраженным токсическим действиям препаратов и к самостоятельному прекращению лечения больными. Это, в свою очередь, стимулирует дальнейшее прогрессирование заболевания, появление новых случаев ВИЧ-инфекции в связи с многократно возросшей заразностью пациентов и распространением первичной резистентности ВИЧ в регионе.

После начала АРВТ наблюдается быстрое снижение уровня вирусной нагрузки (ВН) в течение месяца, отражающее действие лекарственных препаратов на ВИЧ. Затем следует второе снижение ВН – более длительное и менее выраженное, что отражает эффективность противовирусного действия препаратов

на зараженные ВИЧ макрофаги и ВИЧ, высвобождающийся из других резервуаров, особенно дендритных клеток лимфатических фолликулов, которые захватывает вирус. Максимальный противовирусный эффект ожидается через 4–6 месяцев. Считается, что ВН – самый важный «барометр» эффективности терапии, хотя лучшим прогностическим показателем клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции служит количество CD4-лимфоцитов. Терапевтические цели: составить комбинированные схемы лечения таким образом, чтобы достичь вирусологических, иммунологических и клинических целей, но при этом сохранить возможность использования как можно большего количества антиретровирусных лекарственных средств в будущем; снизить риск нежелательных побочных реакций и токсичного действия АРВТ и облегчить соблюдение режима приема лекарств пациентом.

Однако эффективность АРВТ может быть ограничена такими факторами, как отсутствие доступа к противовирусным лекарственным средствам, низкая приверженность пациента к терапии, плохая переносимость препаратов пациентом, развитие лекарственной устойчивости ВИЧ. Все эти факторы неразрывно связаны между собой.

Приверженность к лечению ВИЧ означает прием пациентами препаратов в правильных дозах, в указанное время и согласно правилам. Приверженность – величина непостоянная, она может меняться с течением времени. На формирование приверженности влияют такие факторы, как социальный статус, возраст, вредные привычки, депрессия.

Повышение ВН, связанное с недостаточным приемом АРВТ при плохой приверженности пациента к лечению, может привести к развитию резистентности ВИЧ и неэффективности терапии. Лекарственная устойчивость ВИЧ формируется при субоптимальных концентрациях АРВТ в крови пациента, то есть тогда, когда не удастся полностью подавить репликацию вируса. Наиболее опасным в плане формирования устойчивости ВИЧ является уровень приверженности от 70 до 95%. Выше 95% – отмечается эффективное подавление репликации вируса, ниже 70% – «не срабатывает» селективный фактор. Невыполнение назначений при АРВТ всего лишь в течение нескольких недель может привести к потере эффективности схемы, отбору штаммов, устойчивых не только к данной комбинации препаратов, но и, возможно, к другим АРВТ, которые пациенту не назначались (перекрестная резистентность). Однако плохая приверженность к терапии пациента – не единственная (хотя и наиболее частая) причина, приводящая к субоптимальной концентрации АРВТ. Другими причинами могут являться такие факторы, как недостаточные дозы применяемых препаратов, лекарственные взаимодействия, токсические эффекты, снижение биодоступности.

Многие исследования свидетельствуют о пользе терапевтического мониторинга лекарственных средств (ТМЛС) в большом разнообразии клинических ситуаций. К сожалению, в России данный вид исследований пока не проводится. ТМЛС является лабораторным мето-



дом слежения за эффективностью и токсичностью АРВТ и предусматривает анализ неудач при отсутствии резистентности вируса и несоблюдении терапевтического лечения. Благодаря возможности идентифицировать неоптимальные уровни действия средств АРВТ и вводить соответствующие поправки ТМЛС помогает предотвращать развитие прогрессирования ВИЧ-инфекции. ТМЛС может быть полезным в преодолении умеренно сниженной чувствительности ВИЧ к лекарствам, обеспечивая контроль повышения экспозиции действию АРВП. ТМЛС может предотвращать получение субоптимальных концентраций этих средств, которые ограничивают экспозицию их действия даже в условиях отсутствия резистентности ВИЧ. Неспособность достичь и поддерживать ингибиторные концентрации АРВП может приводить к продолжению репликации вируса и генерированию его популяций, резистентных к АРВТ.

Развитие резистентности связано с мутационными процессами, происходящими в геноме вируса под действием различных эволюционных факторов. Мутационный процесс у ВИЧ, как и у любого другого биологического объекта, носит случайный характер, происходит постоянно и не имеет какой-либо направленности. У пациентов, не получающих терапию, точечные мутации образуются  $10^4$ – $10^5$  раз в день. АРВП являются эволюционным фактором, который позволяет отобрать мутации, приводящие к лекарственной устойчивости ВИЧ. В пределах популяции всегда существуют варианты вируса, несущие определенные мутации, связанные с устойчивостью к АРВП. Под действием АРВП (фактора эволюции) начинаются микроэволюционные процессы. Вирусологическую неэффективность лечения следует диагностировать только при достоверном повышении уровня ВН до 200 коп/мл, поскольку в большинстве случаев результат определения ВН, равный 50–200 коп/мл, является лабораторной ошибкой. Сформировавшаяся резистентность ВИЧ к АРВП ограничивает возможность лечения, заставляет прибегать к более сложным и дорогостоящим схемам. Иногда, чтобы добиться подавления резистентных штаммов ВИЧ, приходится переходить и на более токсичные препараты.

Разные АРВП обладают разным генетическим барьером. Генетический барьер определен как количество необходимых мутаций, которые формируют резистентность к АРВП.

К препаратам с низким генетическим барьером относятся те, у которых одна точечная мутация в геноме ВИЧ может вызвать высокий уровень резистентности. К ним относятся препараты из группы НИОТ – ламивудин и эмтрицитабин, из группы ННИОТ первого поколения – эфавиренз и невирапин, энфувиртид (ингибитор слияния) и нелфинавиром (ингибитор протеазы). Препараты с умеренным генетическим барьером потребуют несколько мутаций для формирования резистентности ВИЧ. К ним относятся НИОТ – аналоги тимидина, диданозин, абакавир и тенофовир, а также большинство небустированных ингибиторов протеазы. Препараты с высоким генетическим барьером требуют большого количества мутаций для формирования

резистентности. Это бустированные ритонавиром ингибиторы протеазы, такие как дарунавир, типранавир. Когда для развития резистентности необходимы множественные мутации, они возникают последовательно, а не одновременно. Назначение ННИОТ в первой линии пациентам с предполагаемой недостаточной приверженностью к терапии (лицам, употребляющим психоактивные вещества и злоупотребляющим алкоголем) может привести к быстрому формированию лекарственной устойчивости ВИЧ.

С каждым годом в мире увеличивается распространенность мутаций резистентности среди ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ранее не получали АРВТ (первичная или передающаяся резистентность). Распространенность первичной резистентности в европейских странах составляет от 5 до 10%. Первичная резистентность ВИЧ наблюдается в США (9–20%). В России сегодня наблюдается 6%-ая первичная резистентность, как свидетельствуют данные Федерального центра СПИД.

Проведение АРВТ в течение длительного времени приводит не только к успехам в лечении ВИЧ-инфекции, но и к развитию комплекса обменно-дистрофических расстройств и, как следствие, к формированию вторичных патологических процессов: метаболического синдрома, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и др.

Изучение указанных вторичных изменений в организме больного является междисциплинарной проблемой, в решении которой должны принимать участие не только инфекционисты, но и врачи других специальностей.

Исследования результатов применения АРВТ показали, что побочным эффектом применяемых препаратов являются поражения почек (различных нозологических форм и степеней), кожи, костей, печени, поджелудочной железы и ЖКТ, легочной системы и ЦНС, сердечно-сосудистой системы. Наиболее выраженные метаболические нарушения были отмечены при использовании ингибиторов протеазы. Необходимость изучать поражение органов и систем при ВИЧ-инфекции в эру широкого применения АРВТ обусловлена увеличением продолжительности жизни инфицированных пациентов, применением программ профилактики оппортунистических и вторичных заболеваний и развитием нежелательных побочных реакций на АРВП. Большое значение имеет представление о фоновых сопутствующих заболеваниях и патологических состояниях у больных ВИЧ-инфекцией. Своевременная диагностика и применение комплексного подхода к решению проблемы органных поражений являются одним из главных направлений в борьбе с ВИЧ-инфекцией.

Сегодня терапия ВИЧ-инфекции должна быть пожизненной, и поэтому с течением времени появляются значительные проблемы с формированием резистентности ВИЧ, комплаентностью и долгосрочной токсичностью. Несмотря на значительный прогресс в данной сфере, продолжает сохраняться потребность в новых лекарственных препаратах. Это относится абсолютно ко всем пациентам. Согласно предположениям, сделанным на основании предварительных данных, существу-



ющих лекарственных препаратов недостаточно для пожизненной терапии. Предстоящие испытания новых средств должны быть нацелены на индивидуализацию АРВТ для ВИЧ-инфицированных пациентов. Ведущиеся в настоящее время исследования по АРВТ должны быть сфокусированы на таких самых важных вопросах, как происходящие при развитии изменения в ферментах, метаболизирующие лекарственные средства. Здесь же – механизмы поступления лекарственных средств в клетки, анализ долговременных метаболических осложнений лечения, изучение влияния фармакокинетики на распределение средств АРВТ в организме и ответ на них.

Сегодня разрабатываются новые препараты, которые должны обладать мощной вирусологической активностью и минимальной токсичностью, а также быть простыми в применении. Некоторые из уже имеющихся лекарственных средств подвергаются дальнейшему усовершенствованию. Основными целями данного процесса являются снижение количества принимаемых таблеток и упрощение схемы приема. Продолжается усовершенствование лекарственных препаратов, в том числе длительно действующих. К длительно действующим (LA) относятся лекарственные препараты с замедленным высвобождением, что обеспечивает крайне длительный эффект. Видится возможность применения комбинации каботегавира и рилпивирин в виде инъекций, выполняемых раз в месяц или раз в 2 месяца. Центры России также участвуют в этом исследовании. Каботегавир – это ингибитор интегразы, являющийся производным дolutегавира и разработанный с целью введения ежемесячных инъекций. Рилпивирин-LA, который относится к группе ННИОТ, характеризуется длительным накоплением в плазме крови, а также в других отделах и биологических жидкостях организма человека. Эта совершенно новая концепция терапии позволит избежать ежедневного приема противовирусных препаратов.

В настоящее время проходят клинические исследования препарата PRO 140 из класса ингибиторов проникновения. PRO 140 – это моноклональное антитело против ВИЧ. Это антитело связывает корцептор CCR5 на поверхности CD4-лимфоцита, что приводит к невозможности для ВИЧ прикрепиться к мембране клетки и проникнуть в нее. В 2015 году началась третья фаза клинических испытаний данного препарата. По предварительным данным, PRO 140 не имеет множественной лекарственной устойчивости или токсичности.

Оппортунистические инфекции (ОИ) выступают основной причиной летального исхода у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Сегодня многие ОИ редко встречаются в индустриально развитых странах Запада. Однако такого нельзя сказать про Россию. В настоящее время к основным причинам смерти больных на стадии СПИДа в России относится туберкулез (66,5%). Европейское бюро ВОЗ относит Россию к числу стран с наиболее неблагоприятной ситуацией по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ. В нашей стране проблема диагностики и лечения ОИ стоит достаточно остро. В 22,4% случаев летального исхода причиной являются нерасшифрованные вторичные заболевания ВИЧ-инфекции. Для диагностики ОИ многие пациенты с глубоким иммунодефицитом нуждаются в инвазивных диагностических исследованиях, современных методах лучевой диагностики (МРТ, КТ).

Для большинства ОИ существует этиотропная терапия, но некоторые инфекции, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и криптоспоридиоз, всё еще практически не лечатся. В этих случаях единственным лечением является АРВТ, которая приведет к повышению иммунитета. Если на момент диагностики ОИ АРВТ не проводится, ее следует немедленно начать. Лечение оппортунистических заболеваний без раннего назначения АРВТ малоэффективно. Однако такая тактика относится не ко всем ОИ. Так, при криптококковом менингите и туберкулезном менингите откладывают начало АРВТ до стабилизации состояния, поскольку были выявлены неблагоприятные последствия раннего начала АРВТ. Причина этого решения – желание избежать совместной лекарственной токсичности используемых препаратов и развития синдрома реконструкции иммунной системы.

Успехи АРВТ привели к тому, что ВИЧ-инфекция в течение короткого времени превратилась из неизбежно смертельного заболевания в управляемую хроническую инфекцию. Сегодня существует много проблем с приверженностью к терапии, формированием резистентности ВИЧ, долгосрочной токсичностью, диагностикой и лечением оппортунистических заболеваний. Тем не менее, несмотря на все существующие трудности, необходимо стремиться к индивидуализированной АРВТ с учетом сопутствующих заболеваний, образа жизни и особенностей пациента для достижения долгосрочного контроля над ВИЧ и удержания пациента на терапии.