

С. К. Сервецький

ПОКАЗАННЯ ДО АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Лікування хворих на ВІЛ/СНІД-інфекцію сьогодні є достатньо складною проблемою, в якій, не дивлячись на певні успіхи, що були досягнуті останніми роками, кінцева мета — елімінація вірусу — все ще доволі далека [1–4].

Як відомо, ініціальною ланкою патогенезу ВІЛ-інфекції є транскрипція ВІЛ-РНК на провірусну ДНК, що інтегрує у геном клітини-виробника, де й починається процес реплікації. Транскрипція здійснюється за допомогою ферменту зворотної транскриптази або ретровірази, присутність якої свідчить про належність ВІЛ до групи ретровірусів. Саме цей факт і визначив стратегію проти-вірусної терапії, що базується на введенні до організму хворого модифікованих нуклеозидів, дія яких визначається як інгібування зворотної транскриптази ВІЛ. Механізм дії таких препаратів пов'язаний з їх структурною близькістю до клітинних нуклеозидів, що використовуються ВІЛ для своєї репродукції. В результаті відбувається «обман» вірусних ферментів, які сприймають введені аномальні нуклеозиди як природні [5–9].

Діагноз ВІЛ-інфекція встановлюється на підставі двох підтверджувальних результатів тесту методом імуноферментного аналізу із двома різними зразками сироватки хворого, що дозволяє підтвердити наявність антитіл до вірусу імунодефіциту людини, тип вірусу, а також на підставі наявності або відсутності клінічних проявів ВІЛ і ретельно зібраного анамнезу визначити тривалість інфекції та її розвиток в організмі хворого. В основі ме-

ханізму дії ВІЛ знаходиться тропність його рецепторів до рецепторів оболонки Т-хелперів (CD4-клітин), які відповідають в організмі людини за захисну функцію в боротьбі з бактеріальними, вірусними, грибковими інфекціями й паразитами.

Оскільки ВІЛ належить до РНК-вмісних вірусів, то, потрапляючи в Т-хелпер, він перетворює свою РНК на ДНК, руйнуючи CD4-клітину, і безліч вірусних частинок виходить у кров хазяїна (хворої людини). Таким чином, при ВІЛ-інфекції рівень CD4-клітин знижується, кількість вірусних частинок (вірусне навантаження) збільшується, що спричиняє імунодефіцит і як наслідок — розвиток опортуністичних інфекцій. Основними завданнями комплексної терапії є: пригнічення реплікативної активності ВІЛ, відновлення порогового вмісту CD4-лімфоцитів, купірування СНІД-асоційованих захворювань [10–12].

Класифікація ВІЛ, яка використовується в Україні (ВООЗ, 2006), передбачає не лише показник імунодефіциту, тобто кількість CD4-клітин, але й наявність симптомів імунодефіциту, що проявляється різними інфекціями. У здорової людини показник CD4 становить 500 клітин у 1 мкл і більше. Потрапляючи до організму людини, ВІЛ тривалий час не викликає прямого ураження клітин-мішеней, протягом 6–7 років у пацієнта імунітет зберігається на рівні здорової людини, немає скарг на погіршення самопочуття — це так звана стадія безсимптомного вірусноносійства, або перша стадія

ВІЛ. До першої клінічної стадії належить стадія персистоючої генералізованої лімфоаденопатії, яка характеризується збільшенням не менше двох різних груп лімфовузлів, у діаметрі понад 1 см, які зберігаються понад 3 міс., при цьому виключена пахвинна група. Слід відмітити, що у багатьох пацієнтів ця стадія короткочасна або відсутня взагалі.

До другої стадії ВІЛ належить помірна втрата маси нез'ясованої етіології менше 10 % від початкової, рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, середній отит, тонзиліт, фарингіт), рецидивний афтозний стоматит, папульозний дерматит, себорейний дерматит, грибкове ураження нігтів та ін.

До третьої стадії ВІЛ належить втрата маси більше 10 % від початкової, діарея нез'ясованої етіології тривалістю понад 1 міс., гарячка понад 1 міс., кандидоз слизової оболонки порожнини рота, волосата лейкоплакія язика, туберкульоз легенів протягом останнього року, тяжкі бактеріальні інфекції (менінгіт, емпієма, пневмонія, остеомієліт, артрит, гнійний міозит, інфекції малого таза), гострий виразковий гінгівіт або періодонтит, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія тривалістю більше 1 міс.

До четвертої стадії ВІЛ (стадія СНІД) належать такі клінічні прояви: синдром виснаження, пневмоцистна пневмонія, безперервно рецидивуючі бактеріальні інфекції, вісцеральні ураження різної локалізації герпес-вірусом, кандидоз стравоходу, позалегеновий туберкульоз, саркома Капоші, цитомегаловірусні ретиніти, менін-



гоенцефаліти, церебральний токсоплазмоз, ВІЛ-деменція, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, позалегневий криптококоз, дисемінований мікобактеріоз, криптоспоридіоз тривалістю більше 1 міс., дисеміновані мікози, лімфома (гістіоцитарна лімфома (ГМ) або В-клітинна неходжкінська), інвазивний рак шийки матки, ВІЛ-асоційована нефропатія, кардіоміопатія, хронічний ізоспороз, вісцеральний лейшманіоз.

У стадії розгорнутих клінічних проявів ВІЛ показник CD4 знижується до рівня 350–200 клітин у 1 мкл і менше, а показник вірусного навантаження перевищує 100 000 РНК копій у 1 мл.

Тактика ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, призначення антиретровірусної (АРВ) терапії ґрунтуються на національних протоколах, протоколах ВООЗ.

Первинне обстеження пацієнта перед призначенням АРВ терапії включає:

1. Анамнез особистий, сімейний.
2. Фізичний огляд.
3. Лабораторні та інструментальні дослідження.
4. Обстеження спеціалістів.

Анамнез: необхідно уточнити результати тестувань на ВІЛ, можливий шлях інфікування, інформацію про попередні схеми АРВ-терапії, наявність ВІЛ-асоційованих захворювань, супровідої патології (захворювання серцево-судинної системи, тубконтакти, захворювання, що передаються статевим шляхом), сімейний анамнез, алергологічний анамнез, методи контрацепції, соціально-психологічний статус.

Лабораторне обстеження: розгорнутий загальний аналіз крові, біохімічне дослідження (концентрація загального білірубину і його фракцій, активність АлАТ, АсАТ, ЛДГ, амілази, вміст сечовини, креатиніну, глюкози, загального білка, холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПВЩ), за показаннями досліджують рівень електролітів

крові, для жінок проводять тест на вагітність. За можливості визначають маркери вірусних гепатитів (В і С), опортуністичні інфекції (CMV, Toxo, HSV, EBV). Обов'язковими є дослідження загального аналізу сечі, слини на гриби роду *Candida*, мокротиння на *M. Tuberculosis*, пневмоцисти, калу на яйця глистів.

Інструментальне дослідження включає рентгенографію органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини, ЕКГ, за необхідності — комп'ютерну томографію головного мозку, езофагогастроуденофіброскопію.

Жінки повинні бути оглянуті гінекологом, обов'язково досліджується мазок зі слизової оболонки шийки матки (кожні 6 міс. для виявлення карциноми). Усі пацієнти підлягають огляду фтизіатра, дерматовенеролога (для виключення сифілісу), офтальмолога і невропатолога. За необхідності пацієнтів оглядають психіатр, нарколог.

Основним показанням до призначення АРВ-терапії є наявність клінічної симптоматики (гостра ВІЛ-інфекція і стадія вторинних захворювань). За відсутності клінічних ознак захворювання лабораторними показаннями до початку АРВ-терапії служать зниження вмісту CD4-лімфоцитів менше 350 клітин у 1 мкл або рівень віремії більше 55 000 копій РНК у 1 мл (для безсимптомної сероконверсії — більше 100 000 копій/мл). Слід відмітити, що для рішення питання про доцільність початку терапії необхідно

як мінімум дворазове дослідження даних показників з інтервалом не менше 4 тиж.

Залежно від наявності опортуністичних інфекцій, скарг у пацієнта і показника CD4-клітин пропонується така тактика ведення хворого (табл. 1):

Необхідно враховувати, що у разі наявності проявів опортуністичних інфекцій спочатку необхідно призначити етіологічне лікування, досягти клінічного ефекту, доброї переносимості препаратів, а лише потім призначити АРВ-терапію. Слід також пам'ятати: що нижчий показник CD4, то більший ризик захворіти на різні інфекції. З метою профілактики пневмоцистної пневмонії, при CD4 менше 200 клітин у 1 мл, призначається котримаксазол у дозі 960 мг на добу. При CD4 менше 50 клітин з метою профілактики дисемінованого атипового мікобактеріозу призначається азитроміцин — 1200 мг 1 раз на тиждень.

Після стабілізації стану хворого за основними проявами опортуністичних інфекцій при добрій переносимості препаратів з профілактичною метою і одночасно з цим починають підготовку до АРВ-лікування, яке включає дообстеження пацієнта і його консультування з питань прихильності до лікування.

Прихильність до АРВ-лікування означає прийом таблеток своєчасно і правильно, згідно з рекомендаціями лікаря. У практиці АРВ-терапії використовують залучення консультантів як з числа медпрацівників, так і осіб з діагнозом ВІЛ, які вже

Таблиця 1

Показання до початку антиретровірусної терапії

Клінічна стадія за класифікацією ВООЗ	Кількість CD4-клітин	Рекомендації
I	< 200 мкл ⁻¹ 200–350 мкл ⁻¹	Лікувати Обдумати лікування
II	< 200 мкл ⁻¹ 200–350 мкл ⁻¹	Лікувати Обдумати лікування
III	< 350 мкл ⁻¹	Лікувати
IV	Незалежно від кількості CD4-клітин	Лікувати



приймають АРВ-терапію — це принцип «рівний рівному», що дозволяє донести до пацієнта необхідну інформацію устами такого ж пацієнта. Питанню правильності прийому вказаних препаратів не випадково приділяється велика увага, тому що терапія довчна, і що триваліше пацієнт буде правильно приймати таблетки, то довше вказана схема лікування пригнічуватиме активність вірусу.

Пригнічення активної реплікації вірусу в крові, зниження вірусного навантаження до невизначуваного рівня, збільшення показника CD4-клітин, які відбуваються під час проведення АРВ-терапії, сприяють значному зменшенню ризику розвитку опортуністичних інфекцій, скороченню термінів непрацездатності пацієнта, підвищують якість життя. Фактори, які враховують при виборі схеми лікування, — це активність препаратів, спектр їх побічних ефектів, передбачувані потреби в подальшому лікуванні, ймовірність дотримання режиму прийому, супровідні захворювання, вагітність або її можливість, супровідне медикаментозне лікування.

Класифікація АРВ препаратів, що використовуються, ґрунтується на механізмі їх впливу на життєвий цикл ВІЛ у клітині хазяїна:

1. Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, механізм їх дії — підроблений будматеріал, аналоги нуклеозидів. За нашого часу схвалені такі препарати: зидовудин (AZT), ламівудин (ЗТС), ставудин (d4T), диданозин (ddl), абакавір (ABC), комбівір (AZT + ЗТС), тризівір (AZT + ЗТС + ABC).

2. Нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази, механізм їх дії — конкурентні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ. Зареєстрований препарат тенофовір (TDF).

3. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, механізм їх дії — неконкурентні

інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ. Використовуються препарати: невірапін (NVP), інфавіренц (EFV), делавердин (DLV).

4. Інгібітори протеази викликають інгібування протеази ВІЛ. Використовуються такі препарати: лопінавір/ритонавір (LPV/r), нелфінавір (NFV), індинавір (IDV), ритонавір (RTV), саквінавір (SQV), ампренавір (APV).

5. Інгібітори фузії — блокують проникнення ВІЛ1 у CD4-клітини (препарат — фузеон) [7; 9; 10; 12].

На фоні прийому АРВ-препаратів оцінюється можливість розвитку побічної дії, ефективність терапії, за необхідності проводиться медикаментозна корекція, заміна препаратів у схемах лікування.

Якщо з якихось причин проведення оптимально ефективної АРВ-терапії неможливе, призначається менш інтенсивне лікування, або монотерапія, або бітерапія нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (один із них обов'язково має бути похідним тимідину). Відсутність ефекту лікування через 12 тиж. є критерієм для зміни терапії на більш інтенсивну. За неможливості переходу необхідно продовжувати попередню схему терапії альтернативними препаратами. Якщо у хворого, який одержує монотерапію, через 12 тиж. не виявлено клінічних ознак погіршення стану і прогресування хвороби, а також відсутнє зниження рівня CD4-лімфоцитів, зменшується «вірусне навантаження», то в лікуванні можна зробити перерву на 3 міс. (при бітерапії лікування продовжується за попередньою схемою).

Таким чином, використання високоактивної АРВ-терапії приводить до зниження смертності від СНІДу. Крім того, у більшості пацієнтів АРВ-терапія сприяє зниженню, а у деяких — зникненню імунодефіциту, в результаті чого також зменшується частота опортуністичних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алшинбаева Г. У. Распространенность резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам / Г. У. Алшинбаева, А. Ш. Сергалиева // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 46.

2. ВІЛ-інфекція в Україні : інформаційний бюлетень. — К., 2009. — № 31. — 39 с.

3. Ефективність антиретровірусної терапії у дітей, хворих на СНІД / Н. П. Скородумова, Л. О. Гончарова, Т. І. Коваленко [та ін.] // Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби : наук.-практ. конф. і пленум Асоціації інфекціоністів України. Чернівці, 8–9 жовтня 2009 р. — Тернопіль : ТДМУ, 2009. — С. 246–248.

4. Поляков А. Н. Резистентность вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам / А. Н. Поляков, В. В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 48–57.

5. Аналіз антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих жінок молодого віку / І. Г. Грижак, Б. М. Дикий, Г. Б. Матейко [та ін.] // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. — К., 2010. — Вип. 15. — С. 65–70.

6. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків. — К., 2006.

7. Лобзин Ю. В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов, В. Л. Пастушенков. — СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 144 с.

8. Порівняльна характеристика ефективності різних схем хіміопрофілактики вертикальної трансмісії ВІЛ / Л. Р. Шостакович-Корецька, З. О. Чикаренко, А. В. Чергінець [та ін.] // Інфекційні хвороби. — 2009. — № 2. — С. 12–16.

9. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel / M. S. Hirsch, H. F. Gunthard, J. M. Schapiro [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2008. — N 47. — P. 266–285.

10. Запорожан В. М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В. М. Запорожан, М. Л. Аряев. — 2-ге вид., перероб. і доп. — К. : Здоров'я, 2004. — 635 с.

11. Практичні аспекти антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію / О. П. Черкасов, М. І. Краснов, В. М. Козько [та ін.] // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії : 8-й з'їзд інфекціоністів України. Вінниця, 6–8 жовтня 2010 р., — Тернопіль : ТДМУ, 2010. — С. 39–41.

12. Bartlett J. Management of HIV infection / J. Bartlett, J. Gallant. — 2007. — 510 p.

