

УДК 616.98

## ПРОДВИНУТЫЕ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА СЛИЯНИЯ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА С CD4-ЛИМФОЦИТАМИ

<sup>1</sup>О.Н.Леонова, <sup>1,2</sup>А.С.Шеломов, <sup>1,2</sup>Е.В.Степанова, <sup>1</sup>Г.А.Ефимов

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Россия

## THE USE OF ENFUVIRTIDE, AN INHIBITOR OF HIV FUSION WITH CD4 CELLS, AT ADVANCED STAGES OF HIV INFECTION

<sup>1</sup>O.N.Leonova, <sup>1,2</sup>A.S.Shelomov, <sup>1,2</sup>E.V.Stepanova, <sup>1</sup>G.A.Efimov

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia

<sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

В течение последних лет увеличилось число выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в стадии 4Б и 4В. Одна из причин сложившейся ситуации — позднее обращение больных в лечебно-профилактические учреждения. Низкая приверженность больных к диспансеризации и терапии вносят большой вклад в появление устойчивых форм вируса иммунодефицита человека. Более широкое применение терапии также неизбежно связано с увеличением количества пациентов, имеющих резистентные варианты ВИЧ. Вследствие развития резистентности к антиретровирусной терапии у больных с ВИЧ-инфекцией, а также с учетом увеличивающегося количества пациентов с низким уровнем CD4-лимфоцитов, возникает необходимость в смене терапии и применении препаратов новых классов, в том числе препарата энфувертид.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, вирусная нагрузка ВИЧ, CD4-лимфоциты, Энфувертид — первый представитель нового класса антиретровирусных препаратов

The prevalence of patients having advanced immunodeficiency, Stages 4B and 4V, has increased in the last years. One of the causes of this increase is delayed addressing of patients to health care services. Low commitment of patients to dispensarization significantly contributes to the emergence of drug-resistant forms of HIV. Increasing use of ART is also a factor of increase in the number of patients having drug-resistant forms of HIV. Because of the development of resistance to antiretroviral therapy in HIV patients, and with account of the increasing number of patients having low CD4 cell counts, there is the need for changes therapy and for using of novel classes of drugs, including Enfuvirtide.

**Key words:** HIV infection, HIV viral load, CD4 cells, Enfuvirtide, novel class of antiretroviral drugs.

**Введение.** Все большее число больных в стране выявляется на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, а значит, эти люди были заражены ВИЧ в более молодом возрасте и продолжительное время являлись источниками инфекции для основного населения [1–3]. По данным формы № 61 федерального государственного статистического наблюдения стадию вторичных проявлений имели 3,6% среди впервые взятых под наблюдение в 2001 г. больных. Среди впервые взятых под наблюдение в 2011 г. стадию вторичных проявлений имели 24,4% больных с ВИЧ-инфекцией россиян [4–6].

Более чем 95% смертельных исходов при СПИДе обусловлены развитием тяжелых проявлений вто-

ричных заболеваний (преимущественно оппортунистических инфекций и опухолей) [6–11].

Не полностью решена проблема сохранения высокой приверженности со стороны пациентов к назначаемому лечению, в связи с чем нарастает число больных, требующих стационарной помощи [12]. Большая часть инфицированных людей в результате употребления инъекционных наркотиков уже перешли или в ближайшее время перейдут в стадию вторичных заболеваний и осложнений, характеризующихся разнообразными клиническими проявлениями [13, 14].

До сих пор многие вопросы медицинской, психологической, социальной, духовной помощи больным

с тяжелыми клиническими проявлениями, которые нуждаются в постоянном уходе, остаются нерешенными.

**Цель исследования:** определить особенности клинического и иммунологического течения ВИЧ-инфекции у пациентов, получающих антиретровирусные препараты, а также нового класса — энфувиртид (фузеон) в схемах лечения пациентов в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на базе СПб ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в течение 2011–2013 гг. Было ретроспективно проанализировано 9536 больных с ВИЧ-инфекцией в возрасте 20–65 лет, представленных для обсуждения на комиссию по назначению ВААРТ в Центре СПИД.

Более детально были проанализированы 133 пациента в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении с различными схемами АРВТ. С целью выяснения влияния схем АРВТ были отобраны две группы пациентов ( $n=133$ ).

1-я группа составила 86 пациентов с различными схемами антиретровирусной терапии (2НИОТ+НИОТ; 2НИОТ+ИП), а также к назначенной схеме ВААРТ был добавлен ингибитор слияния — энфувиртид (фузеон).

2-я группа (сравнения) — 47 пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию (2НИОТ+НИОТ; 2НИОТ+ИП).

До начала лечения исследуемые группы были сопоставимы между собой по демографическим, клиническим и лабораторным показателям. В данном исследовании у пациентов была проанализирована клиника течения болезни. В план обследования входила лабораторная диагностика (клиническая, биохимическая, бактериологическая, микроскопическая, вирусологическая и др.), инструментальная, оценка неврологического статуса, психических функций, когнитивных нарушений пациента. Пациентам, находившимся на стационарном лечении, проводилось исследование спинномозговой жидкости: цитологическое, биохимическое, микроскопическое, культуральное, которое включало бактериологические посеvy, посеvy на среды для выявления грибов, выделение антигена криптококка в спинномозговой жидкости и в крови, а также ПЦР спинномозговой жидкости на цитомегаловирус, токсоплазму, вирусы простого герпеса, Эпштейна-Барр. Всем пациентам диагностика туберкулеза проводилась по медицинским стандартам: лучевая диагностика органов грудной полости, при необходимости брюшной, туберкулинодиагности-

ка, УЗИ органов брюшной полости, бактериологическое исследование на микобактерии туберкулеза: кровь, мокрота, плевральная жидкость, при необходимости, исследовалась бронхоальвеолярная жидкость, спинномозговая жидкость и др. Микроскопическое исследование мазков мокроты, спинномозговой жидкости, мочи. При необходимости проведения дифференциальной диагностики проводилась биопсия лимфатических узлов, на основе которой у трех пациентов был диагностирован туберкулез.

Статистический анализ проводили с использованием стандартных компьютерных программ — Statistica, MedCalc. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали принятую в медицине величину  $p<0,05$ .

**Результаты исследования.** Анализ общего массива данных показал, что из обследованных 9536 пациентов на комиссию по назначению ВААРТ были представлены — 56,1% как первичные (наивные) больные и 43,9% — повторные рассмотрения назначенной ранее противовирусной терапии (смена или возобновление терапии). Из общего количества представленных пациентов преобладали мужчины — 65,4%.

При назначении антиретровирусной терапии более половины пациентов находились в 4А стадии — 57%; в 4Б и 4В стадиях находились — 42,2% больных; 0,8% пациентам терапия была назначена в острой стадии ВИЧ. На диспансерный учет впервые встали 28% больных.

При первичном назначении антиретровирусной терапии пациенты с уровнем CD4-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл. составили — более 50%. В продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции в основном находились мужчины, они составили — 62%. Значительное количество мужчин в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (4Б-4В) обращались за медицинской помощью очень запоздало и в основном в случае возникновения оппортунистических заболеваний, либо при обострениях хронических инфекций. Многие из них не состояли на диспансерном учете и не наблюдались в поликлиниках города.

За два года (2012–2013 гг.) на комиссию по назначению антиретровирусной терапии были представлены 537 (12%) пациентов с туберкулезом. Они находились на лечении в Городской туберкулезной больнице № 2 и Городском туберкулезном диспансере № 18.

При сборе эпидемиологического анамнеза 133 пациентов, которым был назначен энфувиртид было выявлено, что большинство пациентов были инфицированы при внутривенном употреблении наркотиков (табл. 1). Из 133 пациентов 68% в анамнезе использовали введение инъекционных наркотиков,

21 % больных в прошлом злоупотребляли алкоголем и лишь 11 % больных не имели опыта употребления психоактивных препаратов в течение жизни, а заразились ВИЧ-инфекцией половым путем передачи.

Таблица 1  
Характеристика обследуемых групп по полу, возрасту, путям и срокам инфицирования

Показатель	Первая группа (n=86)	Вторая группа (n=47)
<b>Распределение по полу</b>		
Мужчины	62 (72%)	29 (62%)
Женщины	24 (28%)	18 (38%)
<b>Средний возраст</b>		
Мужчины	34,5±6,2	40,2±5,2
Женщины	31,6±5,6	35,2±4,7
<b>По путям инфицирования</b>		
Парентеральный	51 (59,4%)	29 (61%)
Половой	35 (40,6%)	18 (39%)
<b>По сроку инфицирования</b>		
Средний срок (лет)	8,5±3,6	5,8±3,6

В обеих группах больше половины обследуемых составили мужчины.

Из анамнеза и эпидемиологических данных было установлено, что средний срок от регистрации ВИЧ-инфекции до начала ВААРТ составил 8,5±3,6 лет.

При сборе эпидемиологического анамнеза было обнаружено, что в первой группе 59,4% заразились ВИЧ-инфекцией при употреблении внутривенных наркотиков, половой путь заражения был определен в 40,6% случаях. Во второй группе парентеральный путь заражения был в 61% случаев, а половой путь заражения составил — 39%.

Во второй группе средний срок инфицирования составил 5,8 лет (табл. 2).

Из данных таблицы можно сделать выводы, что в настоящее время увеличивается количество женщин с половым путем передачи ВИЧ-инфекции.

Для определения стадии заболевания ВИЧ-инфекции использовалась Российская классификация (рис. 1).

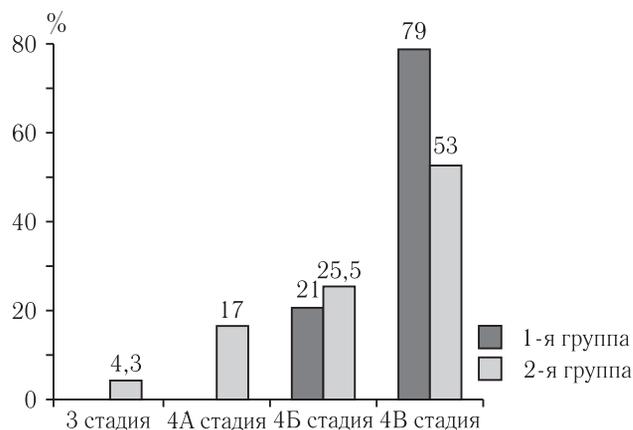


Рис. 1. Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов двух исследуемых групп, получающих антиретровирусную терапию с 2011 по 2013 гг.

Пациенты распределились следующим образом: в первой группе были больные в 4Б и 4В (СПИД) стадиях. Доминирующее количество больных в данной группе наблюдалось в 4В (СПИД) стадии — 68 (79%). Это были наиболее тяжелые пациенты, имеющие множество оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний.

Пациенты клинически, иммунологически были отслежены через 1, 3 и 6 месяцев.

Нами были проанализированы оппортунистические заболевания у 133 исследуемых пациентов (табл. 3).

Больше половины пациентов страдали туберкулезом, атипичный микобактериоз был диагностирован

Таблица 2  
Распределение пациентов по полу с учетом путей инфицирования

Пол	Первая группа (n=86)				Вторая группа (n=47)			
	Парентеральный		Половой		Парентеральный		Половой	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	41	80	21	60	21	60	8	44
Женщины	10	20	14	40	8	40	10	55
Всего	51		35		29		18	

Социальный статус больных был низок: только 27% больных имели постоянную работу, пребывание в местах лишения свободы было зарегистрировано у 29% пациентов, 9,2% — имели группу инвалидности по ВИЧ-инфекции. Асоциальный образ жизни вели — 4,6%.

у 2,9% больных в первой группе и у одного больного во второй группе, токсоплазмоз головного мозга был в 5,8% и в 7,3% случаях; криптококковый менингит и генерализованная цитомегаловирусная инфекция была установлена у примерно равного количества пациентов.

Все больные, у которых поставлен диагноз туберкулез, переводились в Городскую туберкулезную больницу № 2.

В первой группе пациентов 86 (64%) проводилась компьютерная томография или МРТ головного мозга, при этом признаки внутренней гидроцефалии

При назначении ВААРТ был определен уровень CD4-лимфоцитов в крови, который был крайне низким и в первой группе составил  $33,2 \pm 0,72$  кл/мкл, во второй —  $84,5 \pm 0,68$  кл/мкл.

Вирусная нагрузка ВИЧ перед началом ВААРТ: в первой группе составила  $556\,230 \pm 180,5$  коп/мл

Таблица 3

**Опportunистические инфекции у исследуемых 133 пациентов, получающих антиретровирусную терапию с 2011–2013 гг.**

Название патологии	1-я группа (n=86)		2-я группа (n=47)	
	Абс.	%	Абс.	%
Туберкулез	45	66,0	9	19,0
Атипичный микобактериоз	2	2,9	1	2,1
Криптококковый м/энцефалит	3	4,4	3	4,4
ВИЧ-энцефалит	3	4,4	3	4,4
ПМЛ (мультифокальная лейкоэнцефалопатия)	2	2,9	—	
Токсоплазмоз головного мозга	4	5,8	5	7,3
Пневмоцистная пневмония	5	7,3	4	5,8
Генерализованная ЦМВ	3	4,4	2	2,9
Генерализованная Саркома Капоши	1	1,4	1	2,1
Итого		68		28

выявлены у 42 (48,8%), очаговые изменения различной локализации — у 62 (46,6%). Во второй группе МРТ головного мозга с контрастированием было проведено у 38 больных. На основании проведенных исследований были поставлены диагнозы: токсоплазмоз головного мозга, мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ВИЧ-энцефалит.

Отягощающим фактором состояния и течения болезни у пациентов являлись различные заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией, а также с сопутствующей патологией (табл. 4).

Хроническими вирусными гепатитами страдал одинаковый процент пациентов в двух группах, также микотическое поражение кожи и слизистых имели почти все пациенты в обеих группах. Энцефалопатия и полиневропатия имели различные генезы: связанные с ВИЧ-инфекцией, а также вследствие приема токсичных препаратов: в первой группе энцефалопатией страдали — 60% больных, а во второй группе — 28% пациентов; полиневропатия была диагностирована в первой группе у 27% больных, а во второй группе — у 15% больных.

По течению хронических вирусных гепатитов, клиническому анализу крови пациенты имели различия. Так, в первой группе цирротическую стадию из 61 пациента с хроническими вирусными гепатитами имели 21% больных, также в данной группе пациенты имели высокие биохимические показатели, это, по-видимому, было связано с одновременным приемом большого количества препаратов, а также активностью хронических вирусных гепатитов.

(5,7 log), во второй группе —  $328\,260 \pm 142,6$  коп/мл (5,5 log). Определение вирусной нагрузки ВИЧ проводилось на тест системе COBAS Ampliprep/ COBAS TagMan HIV-1 Test (Roche).

Антиретровирусная терапия первой линии назначалась в комбинации трех препаратов из двух разных классов, например, двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и одного ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы или одного ингибитора протеазы (усиленного ритонавиrom). Схемы лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, не отвечающих на препараты первой линии, более сложные, их, как правило, подбирали с учетом профиля резистентного вируса.

В первой группе пациентов одновременно с противовирусной терапией энфувиртид был назначен 10 (11,7%) пациентам. Остальным 76 (88,3%) пациентам препарат был добавлен на фоне приема антиретровирусной терапии.

Из 86-ти 31 (36%) пациент прекратил прием АРВТ в течение первого месяца введения. Причины прерывания антиретровирусной терапии были различными: возвращение к приему наркотических веществ — 7%; заключение в места лишения свободы — 3%; 9,6% больных сменили место жительства на другие регионы РФ; у 16,4% пациентов развились различные побочные эффекты, которые послужили поводом для прерывания приема антиретровирусной терапии.

В связи с тяжестью основного заболевания и вследствие развившейся полиорганной недостаточности

чности 26% пациентов умерли, в связи с чем оценить эффективность терапии было возможно только у 55 (64%) больных.

Во второй группе 16 пациентов получали ВААРТ, состоящую из трех препаратов: два препарата из группы НИОТ и один препарат из группы ННИОТ

русной нагрузки, и соответственно, снижение иммунологических показателей (рис. 2). Нельзя исключить, что данный факт был связан или с неприверженным приемом антиретровирусной терапии, или началом развития различных оппортунистических инфекций и обострением хронических заболеваний.

Таблица 4

Заболевания, отягощающие течение ВИЧ-инфекции

Заболевания	1-я группа (n=86)		2-я группа (n=47)	
	Абс.	%	Абс.	%
Микотические поражения кожи и слизистых оболочек	86	100	45	96,0
ДМТ >10%	41	47,0	14	30,0
Бактериальные инфекции	13	15,0	6	13,0
Энцефалопатия различного генеза	52	60,0	13	28,0
Полиневропатии различного генеза	23	27,0	7	15,0
Пролежни	4	5,0	—	—
Herpes Zoster	3	4,0	1	2,1
Тромбоцитопения	21	24,4	6	13,0
Анемия (не связанная с ВААРТ)	31	36,0	4	8,5
Онкология не связанная с ВИЧ-инфекцией	—	—	2	4,2
ХВГ	61	71,0	33	70,0

и 31 больному назначена схема антиретровирусной терапии — состоящая из двух препаратов группы НИОТ и ИП.

Из второй группы удалось отследить прием антиретровирусной терапии у 38 пациентов, т.к. 5 пациентов прервали ВААРТ через месяц от начала назначения и 4 пациента умерли.

Вирусологические и иммунологические ответы на терапию оценивали спустя 1, 3 и 6 месяцев от начала терапии. В течение 6 месяцев в первой группе удалось отследить течение болезни у 55 пациентов, получающих антиретровирусную терапию и энфувиртид. В этой группе наблюдалось более быстрое снижение вирусной нагрузки и повышение уровня CD4-лимфоцитов (рис. 2).

Из данного рисунка видно, что исходное количество CD4-лимфоцитов у данной группы пациентов составило 33,2 кл/мкл, ВН ВИЧ 5,7 log. Уже к концу первого месяца приема препарата наблюдалось увеличение уровня CD4-лимфоцитов, в среднем, на  $\pm 82,1$  кл/мкл, а снижение ВН ВИЧ более чем на 2,7 log. К концу 6-го месяца у данных больных наблюдалось хорошее увеличение уровня CD4-лимфоцитов — до  $\pm 265,8$  кл/мкл и снижение вирусной нагрузки ВИЧ до неопределяемого уровня.

Во второй группе из 38 больных в первые 3 месяца от начала ВААРТ наблюдалось повышение иммунологических показателей и снижение вирусной нагрузки ВИЧ. Но к 6-му месяцу от начала ВААРТ, у некоторых пациентов наблюдалось повышение ви-

При анализе: по тяжести состояния, клинико-биохимических показателей, наличия оппортунистических инфекций, уровня CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки следует, что первая группа пациентов была наиболее тяжелой по основному заболеванию. У пациентов в этой группе выявлен более низкий уровень CD4-лимфоцитов в крови и высокая вирусная нагрузка. Но в данной группе у пациентов при

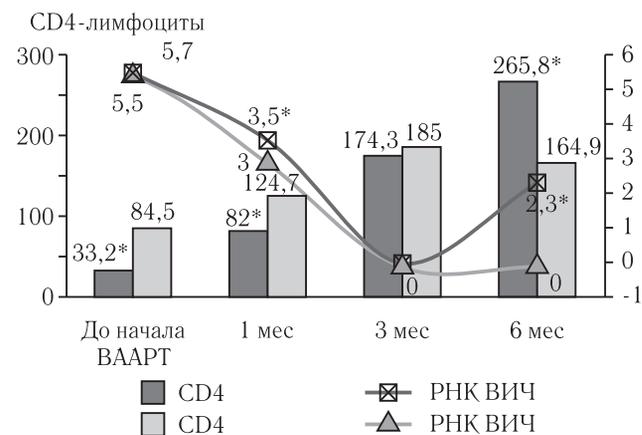
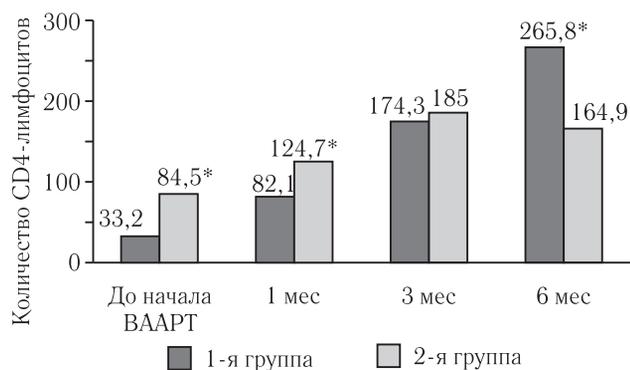


Рис. 2. Динамика вирусологических и иммунологических показателей у обследуемых пациентов (\* —  $p \leq 0,05$ ).

присоединении четвертого препарата — энфувиртида, наблюдался более быстрый прирост CD4-лимфоцитов и более быстрое и стойкое снижение вирусной нагрузки (рис. 3).

При сравнении вирусной нагрузки 2-х исследуемых групп видно было, что в 1-й группе, где пациен-

там к антиретровирусной терапии был добавлен энфувиртид, вирусная нагрузка снижалась быстрее и был получен устойчивый вирусологический ответ (табл. 5).



**Рис. 3.** Сравнительная характеристика иммунологического статуса у 2-х изучаемых групп пациентов, где \* —  $p \leq 0,05$  между группами.

По нашим материалам побочные эффекты при приеме энфувиртида встречались в 17% случаев: местные аллергические реакции у 9 пациентов и болезненные инфильтраты у 6, что привело к отмене препарата. Мази, содержащие диклофенак или ибупрофен, эффективно купировали местную побочную реакцию в местах введения препарата.

Таблица 5  
Сравнительная характеристика вирусологической активности у пациентов в исследуемых группах

Периоды	1-я группа	2-я группа
До начала ВААРТ	5,7 log	5,5 log*
1 мес	3,0 log	3,5 log*
3 мес	0	0
6 мес	0	2,3 log*

\*  $p \leq 0,05$ .

Приведем пример клинического случая применения энфувиртида.

Женщина 39 лет. Масса тела — 52 кг. ВИЧ-инфекция впервые выявлена в 2013 г.

Путь заражения — половой. Имеет троих детей. Дети здоровы. Предположительная дата заражения — 2008 год. О своем ВИЧ статусе знала, но к врачам не обращалась и в поликлинике Центра СПИДа не значилась. Работала экономистом на предприятии.

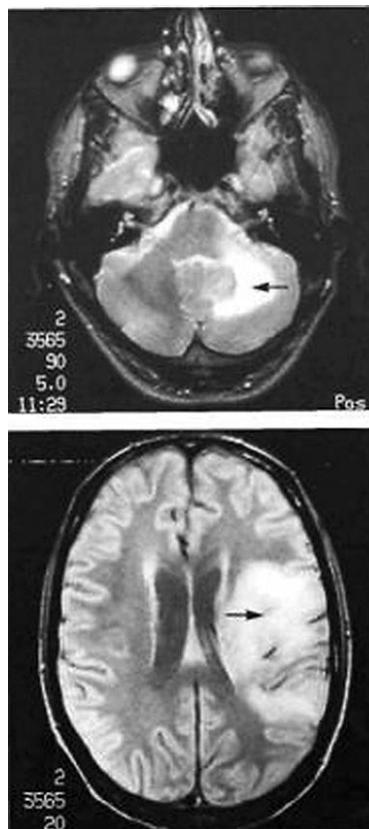
Ухудшение состояния в течение 2-х недель, появилась слабость в конечностях, ухудшение зрения, субфебрильная температура. В июле 2013 года доставлена в приемный покой стационара Центра СПИДа машиной скорой помощи на носилках в состоянии средней тяжести. Ухудшение состояния

в течение 2-х недель, появилась слабость в конечностях, ухудшение зрения, субфебрильная температура. При поступлении: самостоятельно не передвигается, нуждается в посторонней помощи. Жалобы на головную боль, головокружение, позывы на рвоту, правосторонний гемипарез, ухудшение зрения.

**Объективно:** бледность кожных покровов, тахикардия, положительные менингеальные симптомы. Ультразвуковое исследование: диффузные изменения печени по типу хронического гепатита, спленомегалия. ЖКБ, диффузные изменения поджелудочной железы. Данные ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС 60, отклонения ЭОС влево, одиночная суправентрикулярная экстрасистола, неспецифические изменения реполяризации.

Консультация окулиста: Цитомегаловирусный хориоретинит ОД, атрофия зрительного нерва ОД. Консультация фтизиатра: данных за активный туберкулез нет, показан курс химиопрофилактики.

На МРТ головного мозга с контрастом (рис. 4) у пациентки выявлены множественные округлые



**Рис. 4.** МРТ головного мозга пациентки.

образования от 2 до 6 см в лобной, теменной областях. Вокруг очагов обнаруживалось кольцевидное усиление контраста.

Пациентке назначено лечение токсоплазмоза головного мозга, генерализованной цитомегаловирус-

ной инфекции, кандидоза, через две недели от начала лечения оппортунистических инфекций пациентке назначена антиретровирусная терапия: кивекса + презиста 400 mg + ритонавир 100 mg + энфувиртид 90 mg два раза в сутки. На фоне приема антиретровирусной терапии усиленной энфувиртидом у пациентки появилась положительная динамика заболевания (табл. 6). В области введения энфувиртида

*Осложнения:* Оральный кандидоз. Токсоплазмоз головного мозга. Генерализованная ЦМВ-инфекция. ЦМВ-хориоретинит. Атрофия зрительного нерва ОД. Энцефалопатия. Дефицит массы тела >10%.

*Сопутствующий:* Хронический холецистит. ЖКБ.

**Обсуждение результатов.** В настоящее время в Российской Федерации наблюдается тенденция к увеличению числа больных, доживших до поздних

Таблица 6

## Клинико-лабораторные данные пациентки

Показатели	Исходные	3 месяца	5 месяцев	6 месяцев
Клинический анализ крови:				
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,09	3,1	3,6	4,1
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	2,1	2,9	3,0	3,5
Гемоглобин, г/л	84,0	86,0	92,0	115,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	97,0	96,0	98,0	101,0
Нейтрофилы, %	54,8	66,5	75,3	86,3
Палочкоядерные, %	3,0	2,0	1,0	1,0
Сегментоядерные, %	53,0	54,0	64,0	63,0
Биохимический анализ крови:				
АЛат, ед/л	32,0	21,0	18,0	23,0
АСТ, ед/л	30,0	36,0	29,0	31,0
Билирубин общий, мкмоль/л	12,3	18,0	21,0	16,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,6	66,9	5,1	69,4
Общий белок, г/л	55,7	5,9	97,0	22,0
Креатинин, ммоль/л	100,0	189,0		5,4
Глюкоза, ммоль/л	6,14			41,0
Амилаза, U/L	220,0			91,0
Щелочная фосфатаза, U/L	156,0			
ГГТП, U/L	152,0			
Холестерин, ммоль/л	6,8			
Иммунограмма:				
CD4 Т-хелперы, %	0,0	3,0	11,0	23,0
CD4 Т-хелперы, кл/мкл	7,0	28,0	86,0	148,0
Количество определения РНК вируса (HIV-1), коп/мл	628 333	280 673	573,0	Ниже 20
Антитела Тохо IgM	Положит	Положит	Положит	
Антитела Тохо IgG	Положит	Положит	Отрицат	
ПЦР (оппортунистические инфекции):				
CMV, Ig копии/ $\times 10^5$ клеток	4,5	2,0	Отрицат	Отрицат
HSV, Ig копии/ $\times 10^5$ клеток	Отрицат	Отрицат	Отрицат	Отрицат
HHV6, Ig копии/ $\times 10^5$ клеток	Отрицат	Отрицат	Отрицат	Отрицат
EBV, Ig копии/ $\times 10^5$ клеток	Положит	Положит	Отрицат	Отрицат

появились инфильтраты, но местное применение мазей, содержащих диклофенак или ибупрофен, эффективно купировало клиническую симптоматику инфильтратов в местах введения препарата

*Диагноз при выписке:*

*Основной:* ВИЧ-инфекция 4В стадия, начало ВААРТ.

стадий ВИЧ-инфекции [15–17], не находившихся на диспансерном наблюдении, и в большинстве случаев, не знавших о своем ВИЧ-статусе и, соответственно, не получавших профилактического лечения оппортунистических заболеваний и антиретровирусной терапии [1, 4, 18]. В Санкт-Петербурге более 80% всех госпитализированных больных с ВИЧ-ин-

фекцией составили именно такие больные с тяжелыми проявлениями оппортунистических заболеваний; диагноз ВИЧ-инфекции у них был установлен при госпитализации или непосредственно перед ней [9]. В ближайшие годы следует ожидать аналогичной ситуации и в регионах Российской Федерации [16, 19].

В структуре вторичных поражений у больных с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге фигурируют различные заболевания. Наибольшее число из них приходится на туберкулез, цитомегаловирусную инфекцию, церебральный токсоплазмоз, тяжелые проявления кандидоза, герпетических инфекций [12, 15, 20]. В последнее время стало заметным увеличение числа больных с пневмоцистной пневмонией. По данным аутопсии, в городе лидирующее место среди оппортунистических инфекций заняли туберкулез (43,3%), цитомегаловирусная инфекция (20%), церебральный токсоплазмоз (16,6%), пневмоцистная пневмония (16,6%) и кандидозная инфекция (13,3%: эзофагит, висцеральные поражения) [21, 22].

Пациенты с ВИЧ-инфекцией и вторичными заболеваниями ЦНС являются наиболее тяжелыми и диагностически сложными. Для пациентов с данными заболеваниями характерна высокая летальность и высокий процент инвалидизации [5, 12].

На 2013 год в РФ 125 623 пациента получает антиретровирусную терапию, что составляет только 17,5% от всех зарегистрированных ВИЧ-инфицированных граждан России и 26,7% от состоящих на диспансерном учете [1, 15, 20]. В Санкт-Петербурге эти показатели составляют 19,2% и 32,5%. В последние годы отмечается увеличение числа больных с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. В связи с чем, с каждым годом увеличивается количество пациентов, нуждающихся в ВААРТ, но не получающих ее в связи с поздней постановкой диагноза [12, 16]. Также увеличивается число больных с клиническими проявлениями, тяжелыми оппортунистическими заболеваниями [9, 12, 20, 23].

Пациенты с поздно установленным диагнозом требуют особого внимания и для эффективной терапии такой группы пациентов требуется применение нестандартной комбинации препаратов [12, 23–25].

Современная высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) позволяет эффективно контролировать репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), способствовать восстановлению функций иммунной системы, снижать количество осложнений и существенно увеличивать продолжительность жизни пациентов.

С учетом увеличивающегося количества пациентов с низким уровнем CD4-лимфоцитов, возникла необходимость в препаратах новых классов.

Энфувиртид является первым представителем нового класса антиретровирусных препаратов, механизм действия которых заключается в ингибировании слияния вируса иммунодефицита с клетками человека. В отличие от других лекарств против СПИДа, препарат блокирует ВИЧ до того, как он начнет воздействовать на клетку. Ингибиторы слияния имеют внеклеточный механизм действия, который отличает их от стандартных антиретровирусных средств, подавляющих репликацию вируса внутри клеток. Ингибиторы блокируют ВИЧ с мембраной клеток хозяина и предотвращают его проникновение внутрь клеток [11, 26, 27].

В соответствии с российскими рекомендациями, у больных с туберкулезом и с исходно низким (менее 100 кл/мкл) количеством CD4-лимфоцитов в качестве 4-го препарата к схеме АРВТ (2НИОТ+НИОТ или ИП) может быть добавлен энфувиртид 90 мкг × 2 раза в день подкожно в течение 6 месяцев.

При составлении схем АРВТ третьей и последующих линий, помимо оптимизации терапии, (определение резистентности), в схему АРВТ целесообразно включать АРВП совершенно новых классов (ингибиторы слияния, интегразы).

По результатам данных ранее опубликованных исследований [28, 29] с применением препарата энфувиртид было показано: что он у «наивных» пациентов с исходно очень низким количеством CD4-лимфоцитов (менее 50 кл/мкл) приводил к значительному и быстрому иммунологическому ответу. Пациентам, получавшим энфувиртид, требуется гораздо меньше времени для увеличения CD4 более 200 кл/мкл. Также энфувиртид возможно применять у больных с сочетанной патологией ВИЧ-инфекция и туберкулез.

**Заключение.** Через 24 недели терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ (менее 20 копий/мл) отмечен у 100% пациентов, получавших в комбинации с оптимизированной базовой антиретровирусной терапией (ВААРТ) энфувиртид (1-я группа больных), по сравнению со второй группой пациентов, получавших только оптимизированную базовую ВААРТ. Неопределяемый уровень РНК ВИЧ отмечен у всех пациентов при терапии энфувиртидом, независимо от исходного уровня РНК ВИЧ, количества CD4-лимфоцитов, числа предшествующих или получаемых в настоящий момент компонентов ВААРТ.

Снижение РНК ВИЧ до неопределяемых значений (менее 20 копий/мл) через 3 месяца терапии имело высокое прогностическое значение относительно результата лечения в течение года. Так, к 24-й неделе терапии (ВААРТ+энфувиртид) в первой группе пациентов прирост количества CD4-лимфоцитов у больных составил  $\pm 265,8$  кл/мкл, тогда как у боль-

ных во второй группе прирост уровня CD4-лимфоцитов составил  $\pm 164,9$  кл/мкл ( $p \leq 0,05$ ).

Включение в схемы ВААРТ препарата энфувирида способствовало увеличению доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и более существенному росту количества CD4-лимфоцитов.

Результаты исследования, по оценке добавления к стандартной схеме ВААРТ препарата энфувирида

в течение первых 24 недель лечения у больных с ВИЧ-инфекцией и оппортунистическими заболеваниями свидетельствуют об эффективности и безопасности такой терапевтической тактики. Включение в схемы ВААРТ препарата энфувирида способствовало увеличению доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и более существенному росту количества CD4-лимфоцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *ВИЧ-инфекция* в Российской Федерации в 2013 г. / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИД. — 2013. URL: <http://www.hivrussia.ru/stat/2013> (дата обращения 31.08.2013).
2. *Беляков Н.А.* ВИЧ-осознание вселенской опасности или введение в проблему: лекция для врачей. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 28 с.
3. *Розенталь В.В., Беляков Н.А., Рассохин В.В., Дубикайтис П.А.* Подходы к определению оценочного числа ВИЧ-инфицированных больных в популяции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 7–12.
4. *Рассохин В.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В., Смирнова Н.Л., Фоменкова Н.В., Загдын З.М., Беляков Н.А.* Частота и характер онкологических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией до и на фоне применения высокоактивной антиретровирусной терапии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 34–43.
5. *Рассохин В.В.* Органные поражения при ВИЧ-инфекции: В кн. Вирус иммунодефицита человека — медицина: Руководство для врачей / Под ред. Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — С. 126–160.
6. *Вирус иммунодефицита человека* — медицина: Руководство для врачей / Под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой. — 2-е издание. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 656 с.
7. *Розенталь В.В., Пантелеева О.В., Рассохин В.В., Сизова Н.В., Беляков Н.А.* Динамическая модель для описания и прогнозирования течения эпидемии ВИЧ-инфекции // *Медицинский академический журнал.* — 2011. — Т. 11, № 3. — С. 56–63.
8. *Розенталь В.В., Беляков Н.А., Пантелеева О.В.* Подходы к прогнозированию эпидемии ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — СПб., 2010. — Т. 2, № 3. — С. 7–17.
9. *Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009–2010. — М.: Р.Валент, 2010. — С. 32.
10. *Henry K.* The case for more cautious, patient focused antiretroviral therapy // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 306–311.
11. *Bonora S., Calcagno A., Cometto C., Fontana S.; Aguilar D., D'Avolio A.* Short-term additional enfuvirtide therapy is associated with a greater immunological recovery in HIV very late presenters: a controlled pilot study // *Infection.* — 2012. — Vol. 40 (1). — P. 69–75.
12. *Леонова О.Н., Степанова Е.В., Фоменкова Н.В., Смирнова Н.Л., Чикова Р.С., Шеломов А.С.* Поражения нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 62–69.
13. *Kestelyn P., Cunningham E.* HIV/AIDS and blindness // *Bull World Health Organ.* — 2001. — Vol. 79. — P. 208–213.
14. *Antiretroviral therapy cohort collaboration* [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.artcohort-collaboration.org> (дата обращения 08.04.2013).
15. *ВИЧ-инфекция* в Санкт-Петербурге. ВИЧ/СПИД: информационно-аналитический бюллетень / Под ред. Н.А.Белякова и В.В.Рассохина. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2012. — № 1. — 80 с.
16. *Онищенко Г.Г.* ВИЧ-инфекция — проблема человечества // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 5–9.
17. *Жолобов В.Е., Беляков Н.А., Степанова Е.В.* Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 68–76.
18. *Рахманова А.Г., Захарова Н.Г.* Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции и перспективы ее совершенствования // *Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции: Тематический архив* / Под ред. Н.А.Белякова и Н.В.Сизовой. — 2013. — С. 49–59.
19. *Цинзерлинг А.В., Аброян Н.А., Комарова Д.В., Быков В.Л.* О некоторых критериях морфологической диагностики СПИДа на секционном материале // *Арх. патологии.* — 1990. — № 11. — С. 131–135.
20. *Леонова О.Н., Крестьянинова А.Р., Степанова Е.В., Рассохин В.В.* Заболевания кожи и слизистых оболочек у женщин в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 42–52.
21. *Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Рахманова А.Г., Яковлев А.А.* Актуальные проблемы морфологической диагностики и патоморфоз ВИЧ-инфекции // *Архив патологии.* — 2010. — № 2. — С. 26–30.
22. *Caekelbergh K.* Cost of care for HIV/AIDS in Belgium according to disease stage. Poster presented at the 11th European AIDS Conference/EACS, 24–27 October 2007. — URL: <http://www.multiwebcast.com/eacs/2007/11th>.

23. *Беляков Н.А., Сизова Н.В., Торопов С.Э.* Экономический анализ высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции // Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции: Тематический архив / Под ред. Н.А.Белякова и Н.В.Сизовой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2013. — С. 111–112.
24. *Степанова Е.В., Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Минин П.В.* Побочные эффекты и оптимизация высокоактивной антиретровирусной терапии // Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции: Тематический архив / Под ред. Н.А.Белякова и Н.В.Сизовой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2013. — С. 95–111.
25. *Collaborative Analysis of Prospective Studies. The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration* // AIDS. — 2007. — Vol. 21, № 9. — P. 1185–1197.
26. *Lalezari J.P., Henry K., O'Hearn M., Montaner J.S.G., Piliero P.J., Trottier B.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 2175–2185.
27. *Bartlett J., Salgo M., DeMasi R.* Early viral load responses on enfuvirtide in heavily treatment-experienced patients. Program and abstracts of the 15<sup>th</sup> International AIDS Conference. July 11–16 2004. — Bangkok, Thailand. Abstract TuPeB4484.
28. *Makinson A., Reynes J.* The fusion inhibitor enfuvirtide in recent antiretroviral strategies // Curr. Opin. HIV AIDS — 2009. — Vol. 4 (2). — P. 150–158.
29. *Lazzarin A., Clotet B., Cooper D., Reynes J., Arasteh K., Nelson M.* TORO 2 Study Group. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 2186–2195.

Статья поступила 18.08.2014 г.

Контактная информация: *Леонова Ольга Николаевна, E-mail: hiv-hospis@mail.ru*

#### Коллектив авторов:

*Леонова Ольга Николаевна* — к.м.н. доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; зав. отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, д. 12, (812) 786-35-22;

*Шеломов Александр Сергеевич* — ассистент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; врач Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, ул. Бумажная, д. 12, (812) 786-35-22;

*Степанова Елена Владимировна* — д.м.н., профессор, профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова; заместитель руководителя по лечебной работе Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 786-35-55;

*Ефимов Георгий Александрович* — врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 407-83-28.

#### Уважаемые коллеги

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр» в серии «Медицинский тематический архив» выпущен сборник «**Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции**»  
Под ред. Н.А.Белякова, Н.Г.Захаровой и Н.В.Сизовой.



Ежегодное нарастание числа ВИЧ-инфицированных больных в продвинутых стадиях ВИЧ, которые сопровождаются развитием оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний, приводит к увеличению объема закупок диагностических тестсистем и лекарственных препаратов для лечения. Потребность применения более эффективных и безопасных лекарственных средств нового поколения при смене схемы ВААРТ неизбежно ведет к необходимости увеличения финансовых затрат. Представлены материалы по изучению клинической и фармакоэкономической целесообразности применения ВААРТ с заменой схем терапии с учетом побочных реакций, развития резистентности ВИЧ. Проведена оценка затрат при лабораторном тестировании резистентности ВИЧ. Рассмотрены вопросы индивидуального подхода к лечению, в том числе критерии начала ВААРТ. Представлен ABC/VEN анализ по материалам Центра СПИД. Использование фармакоэкономического обоснования терапии больных с ВИЧ-инфекцией позволяет повысить эффективность оказания медицинской помощи, улучшить качество жизни этих больных, оптимизировать материальные затраты на лечение и обследование.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, занимающихся проблемами ВИЧ/СПИДа.

#### Заявки на книгу можно оформить по адресу:

190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б,  
e-mail: infekcijaids@gmail.com