

ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

А.М. Щербінська¹, І.В. Дзюблик²

¹Інститут епідеміології та інфекційних хвороб, Київ

²Київська медична академія післядипломної освіти

Резюме. Наведені сучасні відомості про етіологію, особливості репродукції, епідеміологію, патогенез та клінічні прояви ВІЛ-інфекції/СНІДу. Розглянуті сучасна класифікація ВІЛ-інфекції та антиретровірусні препарати, що застосовують для хіміотерапії та хіміопрофілактики ВІЛ-інфекції. Всебічно розкриті механізми протівірусної дії препаратів, описані показання, протипоказання та способи застосування антиретровірусних препаратів. Особливу увагу приділено хіміопрофілактиці передачі ВІЛ від матері до дитини та антиретровірусній терапії у вагітних та дітей.

Ключові слова: ВІЛ, ВІЛ-інфекція, СНІД, морфологія, репродукція, епідеміологія, патогенез, клініка, антиретровірусні препарати, хіміотерапія, хіміопрофілактика.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

А.М. Щербинская, И.В. Дзюблик

Резюме. Представлены современные сведения об этиологии, особенностях репродукции, эпидемиологии, патогенезе и клинических проявлениях ВИЧ-инфекции/СПИДа. Рассмотрены современная классификация ВИЧ-инфекции и антиретровирусные препараты, которые применяют для химиотерапии и химиопрофилактики ВИЧ-инфекции. Всесторонне раскрыты механизмы противовирусного действия препаратов, описаны показания, противопоказания и способы применения антиретровирусных препаратов. Особое внимание уделено химиопрофилактике передачи ВИЧ от матери к ребенку и антиретровирусной терапии у беременных и детей.

Ключевые слова: ВИЧ, ВИЧ-инфекция, СПИД, морфология, репродукция, эпидемиология, патогенез, клиника, антиретровирусные препараты, химиотерапия, химиопрофилактика.

HIV INFECTION

A.M. Shcherbinska, I.V. Dzyublyk

Summary. The modern data on etiology, pathogenesis, clinical manifestations of HIV infection and AIDS, and peculiarities of HIV reproduction have been presented. The modern classification of HIV infection and antiretroviral medications for treatment and prophylaxis of this infection have been described. The authors have comprehensively characterized the mechanisms of antiretroviral effect, the indications and contraindications, the methods of administration of those compounds. A special attention have been paid to the chemoprophylaxis of HIV transmission from a mother to a child and antiretroviral therapy in pregnant women and children.

Key words: HIV, HIV infection, AIDS, morphology, reproduction, epidemiology, pathogenesis, clinical course, antiretroviral medications, chemotherapy, chemoprophylaxis.

Адреса для листування: Дзюблик Ірина Володимирівна

01112, Київ, вул. Дорогожицька, 9

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Кінець XX століття ознаменувався появою нових інфекційних хвороб, серед яких найбільшого поширення набула ВІЛ-інфекція/СНІД. У 1981 р. Центр контролю за захворюваннями США повідомив про смертельну форму пневмоцистної пневмонії та саркоми Капоші у молодих чоловіків гомосексуальної орієнтації. Хвороба супроводжувалась значно вираженим імунodefіцитом із специфічними ураженнями Т-лімфоцитів, передусім CD4-хелперів. За цією ознакою захворювання називали синдромом набутого імунodefіциту (СНІД).

Згодом, при ретроспективному дослідженні сироваток з банків крові було встановлено, що поширення хвороби розпочалось ще в 70-х роках у деяких регіонах Америки та Західної Європи серед чоловіків-гомосексуалістів та в країнах Африки — серед чоловіків і жінок через статеві стосунки та традиційні культові звички (татування, надрізи та ін.).

У 1983 р. та на початку 1984 р. майже одночасно в двох лабораторіях Люка Монтаньє у Франції

та Роберта Галло в США було виділено та описано два Т-лімфотропні ретровіруси, які виявились ідентичними і були названі у 1986 р. вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), а хвороба стала носити назву «ВІЛ-інфекція».

Особливості будови та репродукції ВІЛ

На сьогодні відомі два типи вірусу: ВІЛ-1 та ВІЛ-2, які мають відмінності у своїх геномах та відповідно в антигенній структурі білків. Перший з них — ВІЛ-1 — призвів до пандемії ВІЛ-інфекції/СНІДу, другий — ВІЛ-2 — поширений переважно в Західній Африці, а також у деяких країнах Азії і, зокрема, в Індії. Відповідно до класифікації вірусів людини та тварин за матеріалами 6-ї доповіді Міжнародного комітету з таксономії, віруси ВІЛ-1 та ВІЛ-2 відносяться до родини Ретровірусів (*Retroviridae*), роду лентівірусів (*Lentivirus*).

Вірус має сферичну форму і досягає в діаметрі 100–120 нм. Зовнішня оболонка вірусу (суперкапсид) представлена подвійним прошарком ліпідів клітинного походження і вкрита 72 глікопротеїно-

вими шпичаками, зануреними в неї одним кінцем. Ці глікопротеїнові шпичаки мають «шапочку», яку формують 3 або 4 молекули gp120, та «ніжку», що складається з 3 або 4 молекул gp41. Під зовнішньою оболонкою вірусу розташований так званий матриксний білок (p17), який утворює відповідно матриксну оболонку. Серцевинний компонент ВІЛ у формі ексцентричної сфери чи трапеції містить у собі генетичний матеріал, внутрішні білки та вірусні ферменти. Генетичний матеріал представлений двома самостійними молекулами одонитчастого РНК. Кожна нитка РНК ВІЛ включає в себе 9 генів, з яких гени *env*, *pol* та *gag* відповідають за продукцію білків зовнішньої оболонки, ферментів — зворотної транскриптази (ЗТ), протеази (П), інтегрази (І) та структурних білків, інші гени — *tat*, *rev*, *vpr*, *nef* — регулюють життєвий цикл вірусу, *vif* — визначає його інфекційність, *vpr* — відповідає за складання та вихід віріонів із клітини. На обох кінцях одонитчастого РНК знаходиться послідовність із 638 пар нуклеотидів, що відома під назвою «довгі кінцеві повтори» (Long terminal repeat — LTR) і виконує роль перемикача в процесі транскрипції. Значення LTR для вірусного геному ВІЛ полягає і в тому, що вони контролюють сигнал додавання полі-А послідовностей, сигнал для інтеграції, сигнал позитивної або негативної регуляції та деякі інші важливі елементи.

Унікальність вірусу забезпечує надзвичайно рідкий у природі фермент, яким є ЗТ. Цей фермент відіграє провідну роль у життєвому циклі ВІЛ і здатний здійснювати зворотний хід зчитування генетичної інформації з утворенням ДНК на матриці РНК (процес зворотної транскрипції).

ВІЛ-1 та ВІЛ-2 мають особливу схильність (тропність) до молекул CD4, що є на поверхні Т-лімфоцитів (майже 7000 молекул на 1 клітину), моноцитів/макрофагів (до 200 молекул на 1 клітину) та деяких інших клітин організму. Проте останнім часом встановлено, що для інфікування клітини вірусу недостатньо тільки взаємодії gp120 із молекулою CD4. Дуже важливим є додаткове зв'язування ВІЛ із так званими корецепторами. Так, виявлено, що на макрофагах таким додатковим корецептором є рецептор для хемокінів MIP-1-alfa, MIP-1-beta і RANTES. У Т-лімфоцитів таким додатковим корецептором є рецептор Fusin до хемокіну SDF-1. На етапі адсорбції ВІЛ важливу роль можуть відігравати і рецептори хемокінів CXCR4 та CCR5.

Після адсорбції ВІЛ на клітині у цитоплазму проникає серцевина вірусу і активована ЗТ каталізує синтез ДНК на матриці вірусної РНК. Далі новоутворена ДНК вбудовується (інтегрує) в геном клітини за допомогою ферменту І і в такій інтегрованій формі вже являє собою провірусну ДНК або ДНК-провірус. Останній згодом стає основою для реплікації ВІЛ (процес реплікації — це утворення дочірніх вірусних геномів, що є точною копією батьківських). Транскрипція РНК вірусу на провірусній ДНК, транспортування РНК вірусу в рибосо-

мальний апарат інфікованої клітини, синтез вірусних білків, формування та складання віріонів за участю П і вихід десятків тисяч вірусів з клітини шляхом брунькування завершують життєвий цикл ВІЛ.

Встановлено, що повний цикл репродукції вірусу відбувається протягом 1–2 діб, за цей час утворюється до 1 млрд вірусних частинок, а за умови тривалої вірусної активності в організмі формується досить велика їх кількість.

Слід відзначити, що ВІЛ, як і всім лентивірусам, властива висока мінливість. Фермент ЗТ, на відміну від клітинних ДНК-полімераз, «переписуючи» інформацію з РНК на ДНК, постійно «помилляється», що за відсутності механізму корекції генетичних помилок призводить до формування мутантних варіантів і зумовлює появу штамів з новими властивостями. Це означає, що така «неточна» робота ЗТ призводить до того, що в організмі ВІЛ-інфікованої людини щоденно з'являється понад 10 млн нових генетичних варіантів вірусу.

Так, внаслідок варіабельності гена *env* утворюються нові варіанти, які визначають як субтипи ВІЛ-1 і позначають латинськими літерами від А до Н (так звана група М; від «main»). Більш відокремленими є ще дві групи: О (від «outline», «outlier»), що набула локального поширення в деяких країнах Західної Африки (Камерун), та N («non-M, non-O»).

Визначення субтипів має поки що епідемічне значення, дозволяє простежити циркуляцію окремих субтипів у географічних зонах та серед груп ризику. Встановлено, що на сьогодні найбільш поширеним є субтип С, проте з 1990 р. все більшого поширення набуває субтип Е.

Епідеміологія

Джерелом інфекції є ВІЛ-інфікована людина. Збудник знаходиться у крові, спермі, виділеннях із статевих органів, у спинномозковій рідині, грудному молоці; вважається, що в інших рідинах організму — слині, сечі, слюзах, фекаліях — кількість вірусу мала і недостатня для інфікування.

Визначені 3 основні шляхи інфікування ВІЛ, а саме:

- парентеральний (найчастіше через брудні шприци чи голки серед споживачів ін'єкційних наркотиків, під час медичних маніпуляцій із застосуванням нестерильного інструментарію, переливання інфікованої крові чи її продуктів);
- статевий (гомо- та гетеросексуальні контакти);
- від ВІЛ-інфікованої матері до дитини (інфікування відбувається внутрішньоутробно, під час пологів та при годуванні груддю).

За даними ЮНЕЙДС, на кінець 2001 р. в цілому світі більше 60 млн чоловік інфіковано ВІЛ, щоденно реєструють 15 000 випадків інфікування. Поширення вірусу набуло характеру пандемії, що охопила всі континенти і майже всі країни світу. За 20 років від СНІДу померли понад 24 млн чоловік; ВІЛ вражає передусім людей молодого віку, активних в репродуктивному та працездатному відношенні. Серед інфікованих 2,7 млн дітей ві-

ком до 15 років. Найбільш уражені ВІЛ/СНІДом країни субсахарської Африки, в яких інфікованість дорослого населення досягла 8,4% і лише в 2001 р. від СНІДу померли 2,3 млн африканців. На сьогодні ВІЛ/СНІД став основною причиною смерті населення у країнах цього регіону.

Небезпечна ситуація склалася і в країнах Карібського басейну, в яких інфікованість дорослого населення складає 2,2%, у країнах Південно-Східної Азії (передусім у Таїланді, Індії), де проживає 6,1 млн ВІЛ-інфікованих, що становить 0,6% дорослого населення.

В Європі найбільш уражені СНІДом Іспанія, Італія, Португалія; з країн Східної Європи найбільшу загрозу представляють Україна та Росія, які за темпами розвитку епідемії лідирують у цьому регіоні. За останніми оціночними даними в цих країнах інфіковано близько 1% дорослого населення.

В глобальному масштабі ВІЛ/СНІД займає четверте місце серед причин смерті.

Патогенез та клініка ВІЛ-інфекції

В основі патогенезу інфекції лежать дуже складні, ще не досить вивчені механізми, дія яких призводить до повного руйнування імунної системи людини, інфікованої ВІЛ. Найважливішим в розвитку ВІЛ-інфекції є ураження вірусом та загинь CD4-лімфоцитів (Т-хелперів), які відіграють провідну роль в імунній відповіді і захисті людини від бактерій, вірусів, найпростіших, а також від розвитку пухлин. У ВІЛ-інфікованої людини кількість цих клітин прогресивно зменшується, формується імунний дефіцит, на тлі якого розвиваються численні опортуністичні інфекційні захворювання та злоякісні пухлини.

ВІЛ-інфекція — це інфекційне захворювання, що характеризується багаторічним перебігом, клінічно пов'язане з прогресуванням імунодефіциту, який призводить до розвитку тяжких опортуністичних інфекцій та злоякісних пухлин.

Інкубаційний період при ВІЛ-інфекції триває 2–3 тиж, рідше — значно довше, до 3–8 міс. Після цього у 30–50% інфікованих розвиваються симптоми гострої ВІЛ-інфекції, яка включає лихоманку, лімфаденопатію, шкірний висип, міалгію тощо. Часто симптоми гострої ВІЛ-інфекції не діагностуються, у деяких хворих ця стадія хвороби перебігає безсимптомно. Через 1–3 міс після інфікування в крові з'являються антитіла.

Гостра ВІЛ-інфекція, як правило, переходить в безманіфестну стадію хвороби, яка продовжується 8–10 років і більше, коли людина почуває себе здоровою. У частини хворих гостра інфекція переходить в стадію персистуючої генералізованої лімфаденопатії (ПГЛ), що характеризується тривалим збільшенням лімфатичних вузлів різних груп. Стадія ПГЛ може тривати роками, кількість лімфоцитів поступово зменшується, приблизно на 50–70 клітин в 1 мм³ крові за рік.

Після цих стадій на фоні прогресуючої імуносупресії розвиваються різні інфекції бактеріаль-

ної, вірусної, грибкової етіології, які періодично повторюються, мають рецидивуючий характер. Поступово зміни в організмі набувають затяжного характеру, хвороба прогресує, розвивається СНІД. Провідним критерієм у визначенні стадії хвороби вважається кількість CD4-лімфоцитів: зменшення їх кількості до 500 клітин в 1 мм³ крові свідчить про розвиток імунодепресії.

Існує кілька класифікацій клінічного перебігу ВІЛ-інфекції. Найбільш зручною для використання, з нашої точки зору, є класифікація ВООЗ (1994 р.), відповідно до якої виділяють 5 стадій захворювання:

- 0 — інкубаційний період;
- 1 — стадія гострого захворювання;
- 2 — стадія безсимптомного носійства;
- 3 — стадія ПГЛ;
- 4 — СНІД-асоційований комплекс (СНІД-АК);
- 5 — СНІД.

Кожна стадія характеризується певними клінічними і лабораторними показниками. Класифікація рекомендована для використання в клінічній практиці в Україні (наказ МОЗ України № 120 від 15.05.2000 р.).

Середня тривалість життя інфікованої людини становить близько 12 років, однак це значною мірою залежить від стратегії специфічного лікування.

Принципи антиретровірусної терапії

Оскільки ВІЛ-інфекція характеризується поліорганністю уражень і поліетіологічністю вторинних захворювань, терапія має бути багатокомпонентною. Проте основною її складовою є базисна антиретровірусна терапія (АРТ).

Ера АРТ розпочалась у 1987 р., коли було зареєстровано перший антиретровірусний препарат Азидотимідин (АЗТ). У 1991 р. фірма «Bristol-Myers Squibb» зареєструвала другий антиретровірусний препарат — Диданозин, і з цього часу стало можливим проведення комбінованої АРТ.

АРТ була розроблена на основі глибокого вивчення морфології та життєвого циклу ВІЛ, патогенезу та клінічного перебігу ВІЛ-інфекції.

АРТ забезпечує:

- подовження тривалості життя ВІЛ-інфікованої людини;
- підтримку якості життя хворого на стадії безсимптомної інфекції;
- підвищення якості життя хворих з клінічними ознаками вторинних інфекцій;
- попередження розвитку тяжких, загрозливих для життя опортуністичних захворювань;
- зниження ризику передачі ВІЛ-інфекції.

На сьогодні існує близько 20 антиретровірусних препаратів, що застосовуються для антиретровірусної терапії. Всі препарати умовно можна поділити на три класи.

Перший клас — нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази — НІЗТ (Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitors — NARTIs). Відомо, що реакція, яку каталізує даний фермент, проходить у циклі розвитку ВІЛ і відсутня в нормальному ме-

таболізмі клітин людини. Під час пошуку хімічних сполук, які б пригнічували активність ЗТ, дослідники звернули увагу на аналоги нуклеозидів, синтезованих як протипухлинні та противірусні препарати. Найбільш перспективною виявилась сполука 3'-азидотимідин (АЗТ), застосування якої вже в перших клінічних дослідженнях сприяло зниженню смертності хворих на СНІД та подовженню життя ВІЛ-інфікованих. Скринінг аналогів нуклеозидів виявив цілий ряд синтетичних сполук, до яких належать такі, що мають дещо змінену молекулу натуральних нуклеозидів тимідину, цитидину, аденозину та гуанозину. Проникаючи в клітину, вони перетворюються на активну АЗТ-трифосфатну форму, яку ЗТ ВІЛ використовує для будови ланцюга ДНК. Аномальність штучних аналогів перешкоджає подальшому приєднанню нуклеотидів і нормальному функціонуванню провірусної ДНК, внаслідок чого нові вірусні частинки не утворюються.

Першим препаратом класу НІЗТ, що широко використовується в терапії хворих на СНІД, став синтетичний аналог нуклеозиду тимідину — АЗТ (3-азидо-2'3'-дидезокситимідин) з торговими назвами — Зидовудин, Ретровір, який вперше був застосований в 1987 р. для лікування хворих з ВІЛ-інфекцією (виробник — фірма «GlaxoSmithKline»). В Росії препарати АЗТ випускаються під комерційними назвами Тимазид та Фосфазид.

АЗТ є селективним інгібітором репродукції ВІЛ-1 та ВІЛ-2, що чинить противірусну дію в CD4-лімфоцитах, макрофагах, моноцитах та клітинах ЦНС. Рекомендується для лікування ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків, в яких кількість CD4-лімфоцитів менше 500 клітин в 1 мм³. Препарат у формі суспензії призначають дітям.

Оптимальна доза АЗТ для дорослих становить 600 мг на добу (по 200 мг тричі або по 300 мг двічі на добу). Препарат добре переноситься хворими, період напіввиведення становить 3 год, виводиться нирками. Доза АЗТ для дітей — по 90–180 мг/м² 4 рази на добу.

Під час спостереження за хворими, які впродовж тривалого часу приймали АЗТ, виявлені побічні ефекти препарату, а саме: анемія, лейкопенія, шкірний висип, головний біль, безсоння, нудота тощо, що обумовлено токсичною дією високих доз АЗТ.

У разі тривалого прийому препарату відзначено негативний ефект, який проявлявся у формуванні стійких до АЗТ варіантів ВІЛ, що призводило до погіршення стану хворого, обумовленого підвищенням рівня вірусного навантаження і зменшенням кількості CD4-лімфоцитів.

Для лікування хворих з ВІЛ-інфекцією проводять як монотерапію, так і комбіновану терапію, коли застосовують 2 препарати АРТ і більше. При лікуванні 2 препаратами (комбінована бітерапія) застосовують препарати однієї групи — НІЗТ. Такими на сьогодні є:

- диданозин (2'3'-дидеоксиінозин, ddI) — синтетичний аналог пуринового нуклеозиду дезокси-

аденозину. Торгова назва — Відекс (фірма «Bristol-Myers Squibb»), застосовується в АРТ з 1991 р. В клітині метаболізується в активний дидеоксиаденозин-трифосфат з вираженою анти-ВІЛ дією.

Застосовують як монотерапію ВІЛ-інфекції в дозі по 200 мг двічі на добу (для дорослих, маса тіла яких більше 60 кг) або по 125 мг двічі на добу (маса тіла яких менше 60 кг), дітям призначають по 90–150 мг/м² двічі на добу.

Ефективність ddI-терапії така сама, як при АЗТ, проте поєднання АЗТ із подальшою ddI-терапією дає кращі результати. Деякі автори вказують на доцільність проведення такої терапії, пояснюючи це активною дією ddI на мононуклеари периферичної крові.

Побічні ефекти ddI є серйозним ускладненням АРТ: панкреатит з можливим панкреонекрозом та периферичні нейропатії, менш тяжкі прояви — ураження нирок, нудота, біль в животі.

Як і при терапії АЗТ, тривалий прийом ddI призводить до формування резистентних варіантів ВІЛ. Це явище спостерігається при комбінованій ddI/АЗТ-терапії, що робить моно- та бітерапію малоефективною.

- зальцитабін (2',3'-дидеоксицитидин, ddC). Торгова назва — Хівід (фірма «Hoffman-La Roche»). Це піримідиновий аналог нуклеозиду цитидину, в якому гідроксильна група в 3'-положенні замінена на атом водню. В процесі перетворення в клітині утворюється 5'-трифосфат, що є конкурентним інгібітором ЗТ.

Препарат ddC був рекомендований для комбінованого застосування з АЗТ при невідкладній АРТ або для заміни АЗТ і подальшого лікування хворих ddC.

Доза препарату для дорослих та підлітків складає по 0,75 мг тричі на добу, для дітей — по 0,005–0,01 мг/кг тричі на добу. Побічні ефекти такі самі, як при прийомі ddI, хоча й дещо менш виражені.

Резистентність вірусу до ddC розвивається після року прийому препарату, комбінація з АЗТ не шкодить цьому, можлива перехресна резистентність ВІЛ до АЗТ, ddI, ddC та інших препаратів.

- ставудин (2',3'-дидегідро-2',3'-деокситимідин, d4T), аналог нуклеозиду тимідину. Торгова назва — Зерит (фірма «Bristol-Myers Squibb»). Внаслідок внутрішньоклітинного метаболізму утворюється сполука, що інгібує ревертазу і перешкоджає росту ланцюжка ДНК.

Ставудин не рекомендують застосовувати разом із АЗТ (зидовудином), але він може з успіхом замінити його. Доза препарату для дорослих і підлітків з масою тіла більше 60 кг — по 40 мг двічі на добу, менше 60 кг — по 30 мг двічі на добу, для дітей — по 1 мг/кг двічі на добу.

Побічними ефектами можуть бути порушення функції травного тракту, безсоння, шкірний висип. Резистентність ВІЛ до ставудину розвивається повільніше, ніж до АЗТ.

- ламівудин (2',3'-дидеокси-3'-тіациитидин, ЗТС). Торгова назва — Епівір (фірма «GlaxoSmithKline»). В клітині утворює активний 5'-трифосфат (L-TP), який конкурує з природним трифосфатом за приєднання до ланцюжка провірусної ДНК, що росте, і таким чином інгібує ревертазу.

Доза для дорослих і підлітків становить по 150 мг двічі на добу, для дітей віком до 13 років — по 4 мг/кг двічі на добу.

Токсичність препарату низька, зрідка відзначаються такі побічні ефекти, як головний біль, нудота, діарея, нейропатія, анемія.

Встановлено синергізм дії ламівудину та ретровіру, при цьому утворення резистентних штамів ВІЛ значно уповільнюється, тому препарат широко застосовують у комбінованій терапії хворих з ВІЛ-інфекцією. Синергізм дії обумовив створення комбінованого препарату комбівір, який містить 150 мг ретровіру та 150 мг ламівудину.

Комбівір призначають пацієнтам по 1 пігулці двічі на добу на початку АРТ або для проведення комбінованої терапії. Комбівір затримує прогресію ВІЛ-інфекції і знижує смертність від СНІДу.

Побічні ефекти Комбівіру такі самі, як із його складових: головний біль, нудота, втомленість, анемія, нейтропенія, міопатія. Комбівір не рекомендують призначати дітям у віці до 12 років.

- Абакавіру або Зіагену (фірма «GlaxoSmithKline») — аналогу нуклеозиду гуанозину — властиві відмінні від попередніх аналогів шляхи фосфорилювання. Доза препарату — по 300 мг двічі на добу. Абакавір значно зменшує кількість вірусу в крові, особливо в комбінації з АЗТ та ЗТС. Загалом пацієнти добре переносять препарат, але зрідка можливі головний біль, нудота, шкірний висип, діарея, нейтропенія. Абакавір рідко призводить до формування резистентних форм, проте застосування АЗТ і ЗТС зумовлює розвиток перехресної резистентності і до Абакавіру.
- До НІЗТ ще слід додати такі препарати, як:
 - Адефовір — нуклеозидний аналог, що містить монофосфатну групу аденозин-монофосфат;
 - Тризівід (комбінація ретровіру, епівіру та абакавіру у співвідношенні 300:150:150 мг).

Ефективність НІЗТ підвищується при їх комбінації між собою та з іншими антиретровірусними препаратами. Їх спільним недоліком слід вважати здатність ЗТ утворювати нечутливі форми до цих препаратів, що змушує застосовувати їх в комбінації з лікарськими засобами з іншим механізмом дії.

Другий клас — ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази — ННІЗТ (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors — NNRTIs). У другій половині 90-х років були розроблені і ввійшли в клінічну практику препарати нового класу, що діють безпосередньо на ЗТ. Препарати цієї групи характеризуються тим, що вони високоспецифічні до ЗТ ВІЛ і не блокують ДНК-полімеразу людини. Монотерапія препаратами цього класу мало-ефективна, оскільки швидко формується вірусна резистентність, яка має перехресний (в межах

препаратів одного класу) характер. Застосування ННІЗТ ефективне в комбінації з препаратами інших класів, особливо при потрійній терапії ВІЛ-інфекції.

Невірапін — представник хімічних сполук дигідродіазепінону (фірма «Boehringer-Ingelheim»), торгова назва — Вірамун. Дія препарату спрямована на активний центр молекули ЗТ ВІЛ, а саме зумовлює розрив каталітичного центру ферменту і блокує його РНК- і ДНК-залежну ДНК-полімеразну активність.

Вірамун у дозі по 200 мг двічі на добу добре переноситься хворими. Це високоліпофільна сполука, яка легко всмоктується і розподіляється в усіх тканинах і органах, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр та плаценту. Вірамун застосовують у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які раніше не отримували АРТ, а також у тих, кому прийшлося змінити попередні режими лікування у зв'язку з виникненням ускладнень. Характеризується значною імунологічною та вірусологічною ефективністю.

Суспензійну форму Вірамуно широко застосовують в педіатричній практиці та для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Найбільш вираженими побічними ефектами Вірамуно є шкірний висип та загальні симптоми — біль в суглобах та м'язах, лімфаденопатія, рідко — гепатит, ниркова недостатність. При монотерапії до Вірамуно швидко розвивається резистентність ВІЛ, тому його доцільно застосовувати у складі комбінованої терапії, що не потребує корекції режиму доз.

Делавирдин. Торгова назва — Рескриптор (фірма «Urgo»®). Сполука метаболізується системою цитохрому Р450, пригнічує його ферменти. Характерними побічними ефектами є ураження шкіри та шкіряний висип.

Ефавіренц — Сустива, DMP-266. Торгова назва Стокрин (фірма «DuPont-Merk»), новий ННІЗТ. Враховуючи довгий період напіврозпаду, препарат можна приймати у дозі 600 мг один раз на добу. Ефавіренц широко використовують при проведенні комбінованої АРТ.

Третій клас — інгібітори протеази ВІЛ (ІП ВІЛ). Окрему групу антиретровірусних препаратів складає ІП ВІЛ, які проявляють свою дію на кінцевому етапі репродукції вірусу. П розщеплює поліпротеїнові попередники при біосинтезі структурних та ензиматичних білків у процесі складання та дозрівання вірусних частинок. ІП ВІЛ зв'язують активні центри ферменту, попереджують утворення повноцінних інфекційно активних вірусів. Ці препарати є ефективними при ВІЛ-інфекції, оскільки знижують рівень вірусного навантаження та збільшують кількість CD4-лімфоцитів, що сприяє зниженню смертності та подовженню життя хворих. ІП виявляють свою активність в лімфоцитах, клітинах моноцитарного ряду, впливають на ВІЛ-резистентні до зидовудину варіанти вірусу.

У світовій практиці для лікування ВІЛ-інфекції застосовуються 4 інгібітори протеази ВІЛ:

- саквінавір (інвіраза)
- індинавір (криксиван)
- нельфінавір (вірасент)
- ритонавір (норвір).

Саквінавір (фірма «La-Roche») — перший представник препаратів цього класу, найбільш активний серед них. Проявляє виражену протівірусну активність як при монотерапії, так і в комбінації з нуклеозидними аналогами: при поєднанні ретровіру, зальцитобіну та саквінавіру зменшується утворення резистентних форм ВІЛ, суттєво знижується рівень вірусного навантаження, збільшується кількість CD4-лімфоцитів.

Саквінавір у формі гелю має назву Фортоваза. Особливістю препарату є висока біодоступність, його призначають у дозі 1600 мг 1 раз на добу разом з ритонавіром у дозі 200 мг.

Нельфінавір (фірма «Roche-Agouron Pharmaceuticals») призначають дорослим (по 750 мг тричі на добу) і дітям (по 20 — 30 мг/кг тричі на добу).

Терапевтичний ефект підвищується при комбінованому застосуванні нельфінавіру з нуклеозидними аналогами зидовудином, ламівудином та ставудином, оскільки монотерапія призводить до швидкого розвитку резистентних форм ВІЛ.

Побічними ефектами нельфінавіру є діарея, біль у животі, шкірний висип, астения, розвиток цукрового діабету.

Індінавір (торгова назва Криксиван, фірма «Mерс») має характерну властивість накопичуватись у високій концентрації в крові, тканинах та ЦНС, оскільки слабо зв'язується з білками. Рекомендована доза — по 800 мг тричі на добу, бажано до або через 2 год після їди.

Індінавір значно знижує рівень вірусних частинок в крові та збільшує кількість CD4-клітин при моно- та тритерапії. Найкращий ефект в лікуванні ВІЛ-інфекції дає комбінація даного інгібітора П з нуклеозидними аналогами. Разом з тим до індинавіру досить часто розвивається резистентність ВІЛ, такі штами вірусу проявляють стійкість і до інших інгібіторів П.

Як і інші препарати, індинавір зумовлює виникнення ускладнень, а саме: цукрового діабету, гемолітичної анемії, ураження нирок та дизурії, яка обумовлена утворенням під дією препарату кристалів у сечі.

Ритонавір (торгова назва Норвір, фірма «Abbott Laboratories»). Препарат у дозі 600 мг двічі на добу можна використовуватись в моно- та комбінованих з нуклеозидними аналогами терапії. Ритонавір знижує вірусне навантаження в крові та збільшує кількість CD4-клітин, затримує прогресію захворювання та знижує смертність.

Побічними ефектами ритонавіру є нудота, алергічні реакції, блювання, діарея, а також цукровий діабет, що характерно для всіх інгібіторів П.

Ампренавір (торгова назва Агенераза, фірма «GlaxoSmithKline») характеризується високою біодоступністю, тривалим періодом напіввиведення, що дозволяє призначати його в дозі по 1200 мг двічі на добу незалежно від прийому їжі. Має виражений терапевтичний ефект при потрібній терапії з нуклеозидними аналогами.

Тривалий прийом АРТ супроводжується розвитком синдрому ліподистрофії — перерозподілом жирових відкладень на шиї та обличчі хворого, асиметричним збільшенням грудей, розвитком цукрового діабету, кардіоваскулярних захворювань. Появі цих порушень можна запобігти шляхом заміни антиретровірусних препаратів, а також призначення стероїдів та коригуючої терапії.

В численних клінічних спостереженнях було встановлено низьку ефективність монотерапії препаратами будь-якого класу у зв'язку з швидким розвитком резистентності ВІЛ до хіміопрепаратів. Переваги комбінової терапії перед монотерапією:

- зменшення прогресування хвороби і покращання життя хворих;
- досягнення стійкого протівірусного ефекту;
- гальмування появи мутацій ВІЛ, що обумовлюють резистентність до препаратів.

При непереносимості одного із препаратів у складі комбінованої терапії рекомендується провести коригуючі заходи, які включають заміну одного з інгібіторів ЗТ на інший препарат із урахуванням механізму його дії і токсичних проявів. За відсутності такої альтернативи з метою попередження розвитку резистентних форм вірусу доцільно тимчасово відмінити курс лікування.

На сьогодні арсенал АРТ нараховує 20 препаратів, які використовують в різних комбінаціях. Слід відзначити, що удосконалені лікарські форми цих препаратів та спрощена схема їхнього прийому. Недоліком АРТ є поява мутантних форм ВІЛ з перехресною резистентністю до багатьох лікарських засобів. Перспективним в цьому плані є новий інгібітор П калетра (торгова назва Лопінавір, фірма «Abbott Laboratories»), який дав позитивні результати при тривалому подоланні резистентності: прийом препарату сприяв стійкому зниженню рівня вірусного навантаження без утворення резистентних форм вірусу.

Важливо підкреслити, що мутантні форми ВІЛ виявляють не тільки в осіб, які отримували АРТ, але й у їхніх партнерів, а також у тих, хто давно чи нещодавно був інфікований. Враховуючи формування значної кількості мутантних вірусів, нагальною є потреба розроблення нових препаратів проти ВІЛ.

Принципово новим підходом до АРТ є створення умов чи хімічних сполук, які перешкоджають етапу адсорбції та проникнення ВІЛ в середину клітини і, таким чином, блокують репродукцію ВІЛ. До таких препаратів належать антагоністи корецепторів лімфоцитів, які блокують прикріплення і проникнення вірусу в клітину. Прикладом

такої сполуки є препарат T-20, який проходить клінічні випробування.

Новим класом препаратів АРТ можуть стати антагоністи рецептора CCR5, що вбудовуються між мембраною клітини і вірусом, перешкоджаючи проникненню вірусу в клітину. Такі властивості має препарат SCH-C.

Ще одним підходом у пошуку активних антиретровірусних препаратів стало створення сполук, що пригнічують ВІЛ-інтегразу, але розроблення таких препаратів — ще в перспективі.

Антиретровірусна терапія вагітних та дітей

Питання призначення АРТ вагітним вирішується виважено за їхньою згодою із урахуванням стадії захворювання, терміну вагітності, кількості CD4-лімфоцитів та рівня вірусного навантаження. АРТ доцільно призначати після 12-го тижня вагітності, що знижує ризик тератогенного ушкодження плода. Серед нуклеозидних аналогів перевагу віддають зивудину та ЗТС, оскільки фармакокінетика саме цих препаратів отримала позитивну оцінку при застосуванні у ВІЛ-інфікованих вагітних. Призначати ІП ВІЛ необхідно обережно, оскільки встановлена токсичність індинавіру та деяких інших препаратів для плода, виявлена можливість розвитку гіперглікемії у вагітних, виникнення або загострення цукрового діабету.

Особливості АРТ ВІЛ-інфекції у дітей пов'язані з фізіологічними особливостями дитячого організму. Показанням до АРТ можуть бути імунні показники, хоча у дітей раннього віку спостерігаються значні індивідуальні коливання кількості CD4-клітин. Так, якщо у дітей віком до 1 року рівень CD4-клітин знижується до $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ і нижче, це свідчить про розвиток імунodefіциту і є показанням до призначення АРТ. У дітей віком від 1 до 5 років таким рівнем є $1-0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, від 6 років і старше — $0,5-0,2 \cdot 10^9/\text{л}$.

Показники рівня РНК ВІЛ у дітей зазнають більшої варіабельності, ніж у дорослих. У дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, рівень вірусемії досить високий, часто згодом він знижується, навіть за відсутності лікування.

Загалом, принципи призначення комбінованої терапії дітям подібні до таких у дорослих. Клінічними показаннями до призначення АРТ є:

- прогресуюче погіршення психомоторних навичок у дитини;
- прогресуюче зменшення маси тіла або відставання у збільшенні маси тіла у співвідношенні до росту і при задовільному харчуванні;
- поява нових захворювань, яких не було раніше або вони були в стадії ремісії;
- перехід захворювання у більш пізню стадію.

Якщо хоч одне із вказаних показань розвивається впродовж проведення АРТ, слід змінити комбінацію на іншу, а за неможливості — відмінити її.

Розпочинати АРТ дітям віком до 12 міс доцільно одразу після підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції, незалежно від показників клінічних, імунологічних чи вірусологічних досліджень. У таких

дітей існує високий ризик прогресування захворювання.

У дітей старше 1 року навіть за відсутності клінічних проявів рівень CD4-клітин, як правило, нижче за норму, що свідчить про імуносупресію і є показанням до призначення АРТ. Альтернативний підхід полягає в тому, що за умови нормальних показників імунного статусу, коли ризик погіршення низький, лікування рекомендується починати пізніше.

На вибір АРТ для дитини впливає терапія, яку отримувала майбутня мати в період вагітності, оскільки тривалий прийом антиретровірусних препаратів може призвести до утворення резистентних форм вірусу.

Різні клініцисти визначали ефективність комбінованої АРТ для дітей. Встановлено, що у дітей, які отримували два інгібітори ЗТ і один інгібітор П, тобто потрійну терапію, репродукція ВІЛ пригнічувалася до рівня, який нижче за можливість визначення, а кількість CD4-клітин збільшувалася. При цьому необхідно проводити моніторинг стану дітей, яким призначено АРТ, з метою своєчасного виявлення вторинних СНІД-асоційованих захворювань.

Хіміопрофілактика передачі ВІЛ від матері до дитини

Щорічно в світі народжується понад 600 000 ВІЛ-інфікованих дітей. У нашій країні ця цифра коливається від 600 до 800. Дитина інфікується під час внутрішньоутробного розвитку, пологів, вигодовування грудним молоком. ВІЛ може інфікувати плід вже на 8-му тижні вагітності. Проте інфікування в І триместрі вагітності часто призводить до викидня. Про внутрішньоутробне інфікування плода свідчить визначення методом ПЛР РНК вірусу в крові, тоді як при зараженні дитини під час пологів ці дослідження дають спочатку негативний результат і лише згодом — позитивний. Однак не кожна дитина, що народжена інфікованою матір'ю, заражена ВІЛ: за світовими даними, ризик зараження складає від 10 до 50%, в Україні — 30%, тобто кожна третя дитина в Україні народжується ВІЛ-інфікованою.

Результати спостережень свідчать про високі показники смертності серед дітей, які народились з ВІЛ-інфекцією. Так, у віці до 5 років помирають близько 25% ВІЛ-позитивних і 12% ВІЛ-негативних дітей, які народились від ВІЛ-інфікованих матерів. Вважають, що поясненням останнього факту є послаблення природженого імунітету у дітей, матері яких хворі на ВІЛ-інфекцію.

З метою запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини розроблена спеціальна профілактична програма, яка включає три складові: хіміопрофілактика, спеціальне ведення пологів (кесаревий розтин) та відмова від грудного вигодовування із заміною молока матері штучними сумішами. Впровадження такої технології дозволяє знизити ризик інфікування немовлят з 30% до 5–8 %. Класична схема хіміопрофілактики побудована на

призначенні препарату АЗТ вагітній починаючи з 14-го тижня вагітності і впродовж пологів, та новонародженому у перші 2 тиж життя.

В Україні прийнята схема хіміопрофілактики, яку розпочинають з 36-го тижня вагітності, з використанням препарату АЗТ — Ретровіру по 300 мг двічі на добу до та під час пологів. Слід зазначити, що АЗТ в експериментах виявляє онкогенну дію і за цією ознакою відноситься до категорії С.

Інша схема рекомендується для ВІЛ-інфікованих жінок, що звертаються за акушерською допомогою безпосередньо під час пологів. Таким жінкам однократно призначають Вірамун у дозі по 200 мг (1 таблетка) під час пологів, а новонародженим — однократно сироп Вірамуну в дозі 2 мг/кг протягом 72 год. Препарат добре переноситься, проникає через плаценту, потрапляє в кровотік плода, в якому його концентрація еквівалентна рівню, що спостерігається в крові вагітної.

Розроблені окремі теоретичні концепції, які стосуються використання ІП у пізніх термінах вагітності, проте незрілість метаболічної ферментної системи печінки та нирок не може забезпечити адекватне виведення препаратів з організму новонароджених і виключити кристалізацію інгібіторів і формування ниркових каменів.

На сьогодні існує цілий перелік різних схем попередження вертикальної передачі ВІЛ з включенням препаратів іншого спектра дії, що дозволило суттєво зменшити кількість дітей з ВІЛ-інфекцією. Наприклад, завдяки проведенню такої програми в Італії кількість ВІЛ-інфікованих дітей, які народились від ВІЛ-інфікованих матерів, зменшилася до 1%.

Вагітні, інфіковані ВІЛ, перебувають під постійним наглядом лікарів-спеціалістів, проводиться контроль показників гематологічних, біохімічних і серологічних досліджень, оскільки існує багато факторів, що можуть посилити передачу ВІЛ від матері до дитини:

- в період вагітності — це високе вірусне навантаження, прогресуюче захворювання, кількість CD4-клітин менше 200;
- в період пологів — це передчасний розрив плідної мембрани, інвазивні втручання, епізіотомія, контакт новонародженого з кров'ю матері.

Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини — це найбільш ефективний шлях боротьби з поширенням ВІЛ-інфекції серед дітей.

ВІЛ-інфекція, «чума XX століття», як називали СНІД у 80-х роках, завдяки проведенню АРТ стала хронічним захворюванням і, незважаючи на те, що залишилась діючим джерелом інфекції, перестала бути неминуcho смертельною інфекцією, яку медицина не в змозі подолати. Створення лікувальних препаратів антиретровірусного спрямування стало обладдливим знаряддям в руках лікарів у боротьбі з ВІЛ-інфекцією та СНІДом. Великі надії покладаються на розроблення нових класів антиретровірусних препаратів та вакцин з лікувально-профілактичною дією. Збереження і подовження життя ВІЛ-інфікованих є важливим профілактичним заходом, спрямованим на протидію пандемії ВІЛ-інфекції/СНІДу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В., Юрин О. Г.* (2000) ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. Геотар, Москва, 496 с.
2. *Дзюблик И. В.* (1999) Антиретровирусная терапия при ВИЧ-инфекции/СПИДе и роль лабораторного мониторинга в ее выборе. Укр. хіміотерапевт. журн., 1: 21–27.
3. *Покровский В. В.* (1996) Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. Медицина, Москва, 246 с.
4. *Шербінська А. М., Герасименко Т. В.* (2001) СНІД — сучасні аспекти проблеми. Інфекційні хвороби, 1: 5–9.
5. *Рахманова А. Г.* (2000) ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. ССЗ, С.-Петербург, 370 с.
6. *Шербінська А. М., Круглов Ю. В., Андрущак Л. И.* (2000) Эпиднадзор за ВИЧ/СПИДом в Украине (1987–2000 гг.). ЮНЕЙДС, ЮНИСЕФ, Киев, 68 с.
7. *Колонцов А. А.* (1998) Классификация вирусов человека и животных по материалам 6-го доклада международного комитета по таксономии вирусов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология, 2: 38–41.
8. *Pizzo P. A., Wilfert S.* (1994) Antiretroviral therapy for infection due to human immunodeficiency virus in children (review). Clinical Infectious Diseases, 19: 177–199.
9. *Ho D. D.* (1997) Dynamics of HIV replication *in vitro*. J. Clin. Invest., 99: 2565–2567.
10. *MacNicholl J. M., Smith D. K., Qary S. H.* (1997). The role of chemokine receptor gene CCR5 and its allele (D32CCR5). Emerg. Infect. Dis., 3: 261–271.
11. MMWR, CDC (1998) Recommendation and Reports. 47: RR3.