



**Фонд развития межсекторного
социального партнерства**

Раннее начало лечения ВИЧ-инфекции,
лечение как профилактика:
почему это важно?

Список сокращений

АРТ (АРВТ)	Антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВН	Вирусная нагрузка
ВОЗ (WHO)	Всемирная организация здравоохранения
ЛЖВ	Люди, живущие с ВИЧ
НВА	Национальная вирусологическая ассоциация
ННОИ	Национальное научное общество инфекционистов
ООН	Организация объединенных наций
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
ФНМЦ СПИД	Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИД
ЮНЭЙДС	Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу
DHHS	Департамент здравоохранения и социальных услуг США
EACS	Европейское клиническое общество по СПИДу

Введение

*«Так или иначе, все мы живем с ВИЧ.
Эта проблема затрагивает нас всех.
Всем нам необходимо взять на себя ответственность
за борьбу с ним.»*
/Ген. секретарь ООН Пан Ги Мун, 21.05.2007/

*«Основными направлениями обеспечения национальной безопасности в сфере
здравоохранения и здоровья нации Российская Федерация на среднесрочную перспек-
тиву определяет усиление профилактической направленности здравоохранения...»*
/Стратегия национальной безопасности РФ
до 2020 года/

Несмотря на значительный прогресс в области медицины и политические усилия в борьбе с эпидемией в мире, ВИЧ-инфекция остается одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. По данным ЮНЭЙДС, количество людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека, составляет более 35 млн. человек, из которых более 3 млн. – дети. Общее же количество зараженных ВИЧ с момента начала эпидемии оценивается в 78 [71-87] млн. человек, половина которых уже умерли. Колоссальные ресурсы выделяются на решение проблемы ВИЧ/СПИДа во многих странах, однако успеха удалось добиться далеко не всем. В Восточной Европе и Центральной Азии заболеваемость и смертность населения вследствие ВИЧ-инфекции за 2005-2013 гг. увеличились на 5%. Выводы исследования Global Burden of Disease Study показывают, что ВИЧ-инфекция является одной из пяти основных причин преждевременной смертности населения в России. По данным исследования, вклад РФ в смертность от глобальной эпидемии оценивается в 2,9%, то есть трое из 100 человек в мире, погибающих по причинам, связанным с ВИЧ, – россияне.

По данным Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИД, общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации до 31 декабря 2013 г., составило 798 866 человек, в т.ч. 77 896 за 2013 г. Умерло по разным причинам 153 221 ВИЧ-инфицированных, в т.ч. 22 387 только за 2013 год. Из года в год регистрируется увеличение новых случаев ВИЧ-инфекции (рис.1).

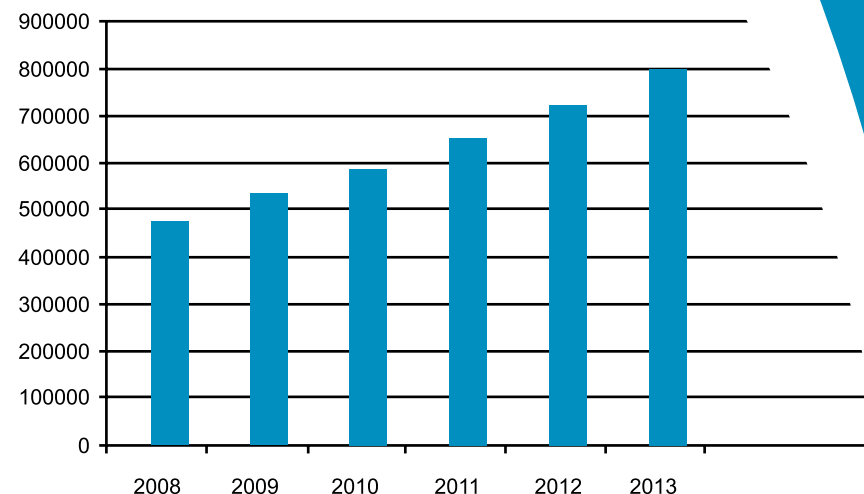


Рисунок 1. Количество случаев ВИЧ-инфекции у граждан РФ в 2008-2013 годах

Гетеросексуальные контакты как основной фактор риска заражения были указаны у 41% впервые выявленных ВИЧ-позитивных в 2013 г. среди лиц с известными причинами заражения. В абсолютных цифрах за весь период наблюдения гетеросексуальные контакты как основной фактор риска заражения были указаны у более 115 тыс. инфицированных ВИЧ, в последние годы отмечен рост абсолютного числа таких лиц.

Очевидны и экономические потери государства в связи с ростом эпидемии. В 2013 году НИУ «Высшая школа экономики» было проведено исследование «ВИЧ-инфекция и СПИД в России – оценка социально-экономических потерь общества, эффективность медикаментозной терапии, совершенствование институциональной базы борьбы с этой инфекцией». Расчеты показали, что социально-экономические потери государства, обусловленные распространением ВИЧ-инфекции, составляли в 2011 году 92,3 млрд. рублей или 0,2% ВВП.

Все вышеприведенные цифры указывают на то, что мер, принимаемых государством в отношении противодействия ВИЧ-инфекции в России, на сегодняшний день оказывается недостаточно.

Целью данного обзора является освещение основных стратегий, применяемых в мировой практике борьбы с эпидемией для снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности от нее, основанных на принципах доказательной медицины.

Лечение как профилактика

В настоящее время известно, что с появлением антиретровирусной терапии заболеваемость и смертность от ВИЧ-инфекции заметно снизились. Антиретровирусная терапия снижает вирусную нагрузку до неопределяемого тестами уровня, благодаря чему иммунная система ВИЧ-инфицированных людей начинает восстанавливаться. Факт значительного снижения вирусной нагрузки вскоре после начала лечения подтолкнул научное сообщество к мысли, что повсеместное раннее начало антиретровирусной терапии может иметь значительный сдерживающий эффект на рост эпидемии ВИЧ-инфекции. В настоящее время эта гипотеза уже подкреплена доказательной базой. Многочисленные научные исследования показали, что раннее начало антиретровирусной терапии снижает риск передачи ВИЧ-инфекции. В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения, термин «лечение как профилактика» подразумевает под собой назначение антиретровирусной терапии всем людям с положительным ВИЧ-статусом, в независимости от количества CD4-клеток.

Далее предлагаем Вашему вниманию краткое описание и результаты основных исследований, доказывающих эффективность подхода «лечение как профилактика».

Одно из первых масштабных исследований, доказывающих зависимость вероятности передачи ВИЧ от уровня вирусной нагрузки, было проведено в Уганде под руководством американского исследователя Томаса Куина. Исследование проводилось в провинции Ракай (Уганда) с ноября 1994 года по октябрь 1998 года. В исследовании приняли участие 415 гетеросексуальных пар, в которых один из партнеров имел ВИЧ-инфекцию, а второй на момент включения в исследование был ВИЧ-отрицательным (такие пары называются дискордантными/серодискордантными). В период проведения исследования у ВИЧ-положительных партнеров регулярно забиралась кровь с целью определения уровня вирусной нагрузки; в то же время ВИЧ-отрицательных партнеров обследовали на наличие антител к ВИЧ-инфекции. Исследователями отмечено, что в период проведения исследования инфицировались 90 ВИЧ-отрицательных партнеров, причем было доказано, что количество случаев заражения ВИЧ-отрицательных партнеров напрямую зависит от уровня вирусной нагрузки ВИЧ-положительных партнеров (рис. 2). Также необходимо отметить, что в период проведения исследования не зафиксировано заражение ВИЧ-отрицательного партнера при $VH < 1500$ коп/мл у инфицированного. Результаты данного исследования опубликованы в *New England Journal of Medicine* в 2000 году.

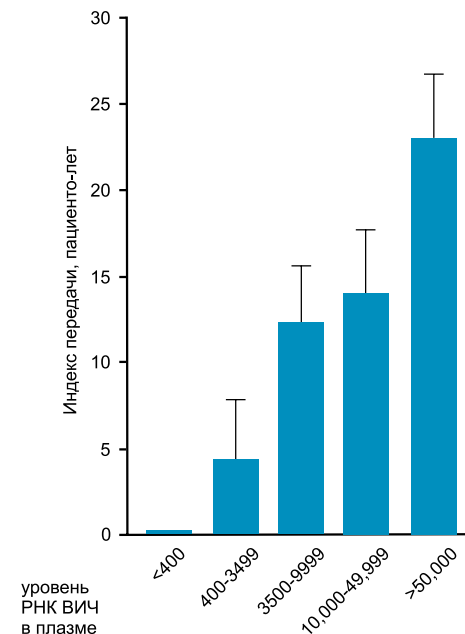


Рисунок 2.

Зависимость количества случаев передачи ВИЧ-инфекции от уровня вирусной нагрузки

Снижение риска передачи ВИЧ в дискордантных парах, в которых ВИЧ-инфицированный партнер принимал антиретровирусную терапию, также установлено и в других исследованиях.

В 2010 году в журнале *Lancet* опубликованы результаты исследования «Partners in Prevention», в котором также принимала участие 3381 серодискордантная гетеросексуальная пара. Период наблюдения составил 24 месяца. Исследование показало, что частота случаев передачи ВИЧ в парах, где ВИЧ-инфицированный партнер принимает антиретровирусную терапию, в 11 раз ниже, чем в тех парах, где ВИЧ-положительный партнер не принимает АРТ.

Исследование HPTN 052 также показало зависимость частоты передачи ВИЧ от факта приема АРТ инфицированным партнером. В данное исследование были включены 1763 серодискордантные пары из Азии, Африки, Америки. На момент включения в исследование концентрация CD4-клеток в микролитре крови у инфицированных партнеров составляла 350-500. Пары были рандомизированы на 2 группы в зависимости от сроков начала приема антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным партнером: в первой группе ВИЧ-положительный партнер

начал прием антиретровирусной терапии немедленно по включении в исследование, а во второй группе пар ВИЧ-инфицированному партнеру АРТ назначалась при снижении CD4-клеток ниже 250 в микролитре крови. Результаты исследования показали, что в первой группе пар количество случаев передачи ВИЧ от положительного партнера к отрицательному на 96% ниже, чем во второй (рис. 3).

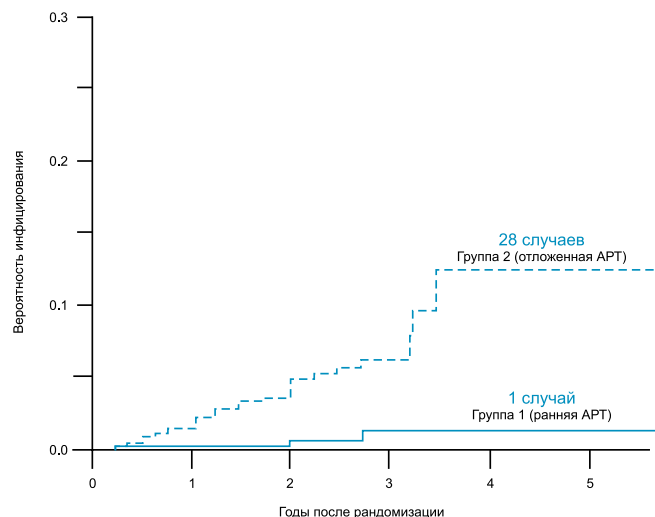


Рисунок 3.

Количество случаев передачи ВИЧ-инфекции в группах с разными сроками назначения АРТ

Таким образом, результаты вышеприведенных исследований доказали, что антиретровирусная терапия способна значительно снижать передачу ВИЧ-инфекции половым путем.

Далее посмотрим, какой экономический эффект может иметь применение концепции «лечение как профилактика». Вернемся к исследованию, проведенному Высшей школой экономики в 2013 году. Исследователями была построена модель, основанная на введении раннего начала антиретровирусной терапии (начало лечения сразу после постановки диагноза «ВИЧ-инфекция» вне зависимости от уровня клеток CD4 и вирусной нагрузки, по сути – равнозначно подходу «лечение как профилактика») у всех взрослых (старше 15 лет) пациентов с ВИЧ, которые не получали терапию ранее (для 2011 года). С помощью такой модели был рассчитан показатель потенциально предотвращенных

случаев передачи ВИЧ-инфекции. В результате расчетов на основе разработанной модели были сделаны следующие выводы:

- В 2011 году общее число потенциально предотвращенных случаев инфицирования за счет раннего начала терапии всем взрослым ВИЧ-инфицированным вне зависимости от уровня клеток CD4 могло составлять 34 179 случаев.

- Если бы в 2011 году была внедрена концепция раннего начала терапии, то это позволило бы сохранить 342.000 человеко-лет.

- Учитывая полученные значения и сохранение положительного тренда на развитие ВИЧ-инфекции, до 2020 года можно было бы предотвратить суммарно более 450.000 случаев инфицирования и, соответственно, сохранить около 4,5 млн. человеко-лет.

В отношении возможного внедрения концепции раннего начала лечения ВИЧ-инфекции исследователями ВШЭ был отмечен положительный эффект данного подхода как с экономической, так и с демографической точек зрения. Кроме того, значимость введения ранней терапии в российских условиях обусловлена сложившимися негативными тенденциями распространения ВИЧ-инфекции. За последние годы ВИЧ-инфекция начинает выходить за пределы групп риска и в большей степени поражать общую популяцию. Однако для эффективного внедрения подхода «лечение как профилактика» необходимо начать с действий по устранению институциональных барьеров, таких как отсутствие универсального доступа к лечению, недостаточный уровень тестирования среди целевых групп, стигматизация, недостаток финансирования и профессиональных кадров. Ключевое значение также имеет и широкое внедрение и регулярное обновление национальных клинических рекомендаций по антиретровирусному лечению, с учетом его применения и в профилактических целях.

Ниже представлены два сценария роста числа новых случаев ВИЧ-инфекции при сохранении нынешнего варианта терапии (рис.4А) и при использовании ранней терапии в серологических (дискордантных) парах, когда достигается эффект предотвращения инфицирования (рис.4Б). Сценарии рассчитаны на короткий промежуток времени (до 2020 года), однако, даже и в этом случае эффект постепенного перелома в ходе распространения инфекции становится очевиден.

Раннее начало лечения



Рисунок 4. Сценарии роста числа новых случаев ВИЧ-инфекции

Выше был приведен ряд исследований, доказывающих, что антиретровирусная терапия, снижая вирусную нагрузку, способствует уменьшению риска передачи ВИЧ-инфекции половым путем, а также показана экономическая выгода от назначения антиретровирусной терапии как можно более широкому кругу ВИЧ-положительных людей.

Что понимать под ранним началом лечения? – в разных странах и разными организациями устанавливается порог, как правило, определяемый показателем количества клеток CD4 и набором критериев состояния здоровья пациента. В последние годы этот порог сдвигался в сторону более раннего старта терапии. Наиболее прогрессивные рекомендации сейчас сводятся к тому, что лечение следует назначать всем людям с подтвержденным ВИЧ-статусом вне зависимости от количества клеток CD4.

В соответствии с протоколами DHHS (США), назначение антиретровирусных препаратов показано при любом количестве CD4-клеток.

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения и российские Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых, одобренные Профильной комиссией по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава России, рекомендуют назначение АРВТ любому ВИЧ-положительному человеку при снижении CD4-клеток ниже 500 в микролитре.

Протокол Европейского клинического общества по СПИДу (EACS) оказался более сдержанным: АРВТ в обязательном порядке рекомендована при снижении количества CD4-клеток ниже 350 в микролитре. В бессимптомную фазу заболевания при количестве клеток выше 350 в микролитре, EACS рекомендует рассмотреть возможность назначения АРТ исходя из наличия сопутствующей патологии и готовности пациента к лечению.

Раннее начало антиретровирусной терапии снижает частоту развития оппортунистических инфекций и смертность среди ВИЧ-инфицированных. Далее предлагаем Вашему вниманию обзор исследований, доказывающих пользу раннего начала лечения.

В 2009 году в *New England Journal of Medicine* группой американских ученых под руководством Дэниела Фитцджеральда была опубликована статья с результатами исследования CIPRANT001.

В исследовании приняли участие 816 ВИЧ-положительных пациентов с количеством CD4-клеток 200-350 в микролитре крови, проживающих в Гаити. На момент включения в исследование все пациенты не имели клинических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции. Все пациенты были рандомизированы на две группы: пациентам, попавшим в первую группу, антиретровирусная терапия была назначена в момент включения в исследование; пациентам, попавшим во вторую группу, АРТ назначалась при снижении концентрации CD4-клеток до

уровня ниже 200 в микролитре крови, либо при появлении любого СПИД-индикаторного заболевания. Результаты исследования показали, что риск смерти оказался в 4 раза выше во второй группе пациентов (т.е. в той группе, где назначение АРТ было отложено), кроме того, в этой же группе количество случаев туберкулеза оказалось в 2 раза выше, чем в первой группе (рис. 5).

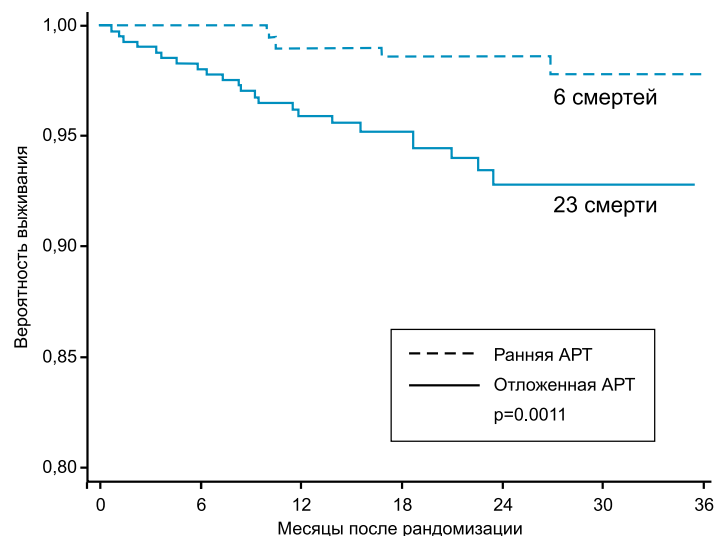


Рисунок 5. Увеличение риска смерти в группе пациентов с отложенной АРТ

Аналогичные результаты получены и в исследовании SMART (опубликовано в 2008 году в *Journal of Infectious Diseases*). В исследовании сравнивались 2 группы пациентов. Уровень CD4-клеток у всех пациентов на момент включения в исследование составлял не менее 350 клеток в микролитре крови. Пациентам, входящим в первую группу, антиретровирусная терапия была назначена в момент включения в исследование. Во второй группе антиретровирусная терапия назначалась при снижении уровня CD4-клеток ниже 200 в микролитре крови. Результаты исследования показали, что во второй группе риск смерти, оппортунистических инфекций, а также серьезных не СПИД-индикаторных состояний, выше в 5 раз, чем в первой группе.

Интересным представляется также одно из исследований группы NA-ACCORD, результаты которого опубликованы в *New England Journal of Medicine*. Данное исследование состоит из двух частей.

В первой части сравниваются 2 группы ВИЧ-положительных пациентов с количеством CD4-клеток 350-500 на момент включения в исследование. Пациентам первой группы (2084 человека) антиретровирусная терапия была назначена практически сразу при включении в исследование. Пациентам, вошедшим во вторую группу (6278 человек), антиретровирусная терапия назначалась при снижении CD4-клеток ниже 350. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение года. Согласно результатам, риск смерти во второй группе пациентов (т.е. в группе с отложенной АРТ) составил на 69% больше, чем в первой.

Во второй части исследования также сравниваются две группы пациентов, но уже с количеством CD4-клеток выше 500 в микролитре. Пациентам первой группы (2220 человек) антиретровирусная терапия была назначена практически сразу при включении в исследование. Пациентам, вошедшим во вторую группу (6935 человек), антиретровирусная терапия назначалась при снижении CD4-клеток ниже 500. Результаты исследования показали, что риск смерти в группе пациентов с отложенной АРТ выше на 94%, чем в группе пациентов, которым АРТ была назначена в момент включения в исследование.

Вышеприведенные исследования доказывают преимущества более раннего назначения антиретровирусной терапии с точки зрения принципов доказательной медицины. Именно эти принципы и принимаются в расчет при составлении стандартов лечения во многих странах.

Одним из значимых событий 7-й Конференции по патогенезу, лечению и профилактике ВИЧ (2013 г., Куала-Лумпур) явилась презентация Всемирной организацией здравоохранения сводного руководства по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Основным отличием этого руководства от всех предыдущих стала рекомендация начинать лечение взрослых людей с ВИЧ на стадии, когда количество клеток CD4 уменьшается до 500 клеток/мм³ или ниже, то есть когда их иммунная система еще достаточно сильная. АРВТ необходимо предоставлять, независимо от количества клеток CD4, всем детям с ВИЧ в возрасте до пяти лет, всем беременным и кормящим женщинам с ВИЧ и всем ВИЧ-положительным партнерам в парах, где другой партнер не инфицирован. ВОЗ также рекомендует предоставлять АРВТ всем людям с ВИЧ, имеющим активный туберкулез или гепатит В.

Рекомендации ВОЗ основаны на фактических данных, свидетельствующих о том, что более раннее начало лечения ВИЧ безопасными, доступными по стоимости и простыми для использования лекарственными средствами может способствовать как поддержанию здоровья пациентов, так и уменьшению количества вируса в крови, что снижает риск передачи инфекции другим людям.

Ниже приведена сводная таблица различных рекомендаций в отношении количества CD4-клеток и начала АРТ:

Протокол	СПИД	CD4 <200	CD4 200–350	CD4 >350	CD4>500
ВОЗ, 2013	Да	Да	Да	Да	В особых случаях
DHHS, 2014 (США)	Да	Да	Да	Да	Да
EACS, 2014	Да	Да	Да	Рассмотреть возможность назначения	
НВА, 2014 (Россия)	Да	Да	Да	Да	Рассмотреть возможность назначения
ННОИ, 2013 (Россия)	Да	Да	Да	Рассмотреть возможность назначения	

Таблица 1. Показания к назначению лечения ВИЧ-инфекции

Заключение

В настоящее время ВИЧ-инфекция является одной из основных причин смертности трудоспособного населения нашей страны. Статистические данные говорят о том, что из года в год увеличивается доля пациентов, инфицировавшихся половым путем, что свидетельствует о необходимости пересмотра принципов профилактики ВИЧ-инфекции и смещения их в сторону концепции «лечение как профилактика». Проведенные в этой области обширные исследования доказали, что:

- Антиретровирусная терапия способствует значительному снижению вероятности передачи ВИЧ-инфекции другому человеку половым путем.
- Назначение антиретровирусной терапии как можно большему числу ВИЧ-инфицированных людей ведет к снижению темпов распространения ВИЧ-инфекции в популяции, благодаря чему снижается бремя давления заболевания на экономику государства, повышается трудоспособность населения, улучшается демографическая ситуация.

- Раннее начало антиретровирусной терапии благоприятно сказывается и на здоровье самого ВИЧ-положительного человека: снижается вероятность возникновения оппортунистических инфекций и СПИД-индикаторных болезней, а соответственно и минимизируется риск смерти.

Действующие в Российской Федерации протоколы диспансерного наблюдения и лечения ВИЧ-инфекции и клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции уже учитывают основные принципы концепции раннего начала лечения. Более раннее назначение АРТ рекомендуется, в частности, всем пациентам с количеством клеток CD4 <500 в микролитре независимо от стадии заболевания, а также для любого пациента, желающего и готового получать ее. Безусловно, в условиях стремительно развивающейся эпидемии, подходы к лечению и профилактике ВИЧ-инфекции должны учитывать указанные рекомендации, а практическое здравоохранение должно ориентироваться в сторону более раннего назначения антиретровирусной терапии более широким категориям пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Список литературы:

Для заметок

1. Аналитический доклад по результатам исследований, посвященных оценке социально-экономических последствий эпидемии ВИЧ-инфекции и перспектив внедрения в России раннего начала лечения ВИЧ-инфекции. Фонд развития МСП, 2014.
2. Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, 2013.
3. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. Национальная вирусологическая ассоциация, 2014.
4. Отчет по результатам исследования «Оценка перспектив внедрения в России экспресс-тестирования и раннего начала лечения ВИЧ-инфекции». Фонд развития МСП, 2013.
5. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Национальное научное общество инфекционистов, 2013.
6. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения. ВОЗ, 2013.
7. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2013 г.». Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, www.hivrussia.ru.
8. Antiretroviral treatment as prevention (TASP) of HIV and TB. Programmatic update. WHO, 2012.
9. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.
10. Donnell D1, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375(9731):2092- 2098.
11. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008; 197(8):1133-1144.
12. Fitzgerald D, Severe P, et al. Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363:257- 265.
13. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. DHHS, 2014.
14. Guidelines. Version 7.0. European AIDS Clinical Society (EACS), 2013.
15. Kitahata MM1, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009; 360:1815-1826.
16. Ortblad KF, Lozano R, Murray CJ. The burden of HIV: insights from the Global Burden of Disease Study 2010. *AIDS* 2013; 27:2003-17. (перевод www.arvt.ru)
17. Quinn TC1, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:921-929.

Для заметок

Фонд развития МСП – некоммерческая социально ориентированная организация, чья деятельность направлена на повышение качества услуг общественного здравоохранения в противодействии социально значимым заболеваниям.

The background features a large, light blue circular pattern of overlapping lines that creates a tunnel-like effect. A solid teal shape is positioned in the top-left corner, partially overlapping the circular pattern.

www.spdfund.org