

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-66-77

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «РАСШИРЕНИЕ ДОСТУПА ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ, К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И МЕРЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ»

Дата проведения: 24 ноября 2018 года 09:30-15:30

Место проведения: г. Алматы, ул. Темирязева, 42 Б, павильон 23А.

Модератор встречи:

Трумова Жанна Зиापеденовна – д.м.н., аккредитованный независимый эксперт РК, клинический директор проекта ЕСНО в Казахстане.

ЭКСПЕРТЫ:

Ахметова Гульжахан Мажитовна, к.м.н., специалист по клиническим вопросам отдела клинического мониторинга «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД» МЗ РК.

Сапарова Жанат Ильясовна, заведующая отделом оказания лечебно-профилактической помощи и диспансеризации Городского Центра по борьбе и профилактике СПИД, г. Шымкент.

Абдукаримова Сымбат Алмасбековна, врач-инфекционист Городского Центра по борьбе и профилактике СПИД г. Алматы.

Кужелева Алевтина Александровна, детский инфекционист ГККП «Областной реабилитационный центр «Мать и дитя».

Жиенгалиева Алия Тулемисовна, заведующая диспансерным отделом Мангыстауского Областного Центра по борьбе и профилактике СПИД.

Сорокина Марина Евгеньевна, к.м.н., врач-инфекционист Павлодарского Областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД.

Нургожина Гульнар Сериккызы, заведующая отделом лечебно-профилактической помощи ГККП «Центр по профилактике и борьбе со СПИД», г. Астана.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ВСТРЕЧИ

1) Определить место в схемах АРТ применения препаратов Janssen/фармацевтического подразделения «Джонсон&Джонсон» для лечения ВИЧ-инфекции в условиях реализации в Республике Казахстан Стратегии ЮНЭЙДС «90-90-90».

2) Получить экспертное мнение специалистов по лечению ВИЧ-инфекции об опыте применения АРВ препаратов, вошедших в ГОБМП, с целью мониторинга их эффективности и безопасности.

3) Обсудить портреты пациентов, как основу разработки предложений по оптимизации лекарственной терапии ВИЧ-инфекции.

4) Обсудить образовательные потребности специалистов в регионах Казахстана с целью улучшения знаний в области применения АРВ препаратов.

В рамках дискуссии заслушаны следующие доклады:

1. Ахметова Г.М., к.м.н., специалист по клиническим вопросам отдела клинического мониторинга РЦ СПИД «Эпидемиологическая ситуация в РК. Глобальная стратегия «90-90-90»: реализация в РК».

Гульжахан Мажитовна поделилась с нами следующими данными:

Всемирная организация здравоохранения перед мировым сообществом выдвинула цели добиться к 2020 году следующих показателей: 90% всех людей, живущих с ВИЧ, должны знать о своем статусе; 90% ВИЧ-инфицированных получат лечение, 90% получающих лечение должны иметь подавление вирусной нагрузки.

В Республике Казахстан оценочное количество людей, живущих с ВИЧ, составило 26 000 человек. Из них 80% осведомлены о своем ВИЧ-статусе. Из общего количества пациентов, знающих свой диагноз, 60% находятся на антиретровирусной терапии, и из них 63% пациентов на антиретровирусной терапии имеют подавленную вирусную нагрузку менее 1000 копий.

Распространенность ВИЧ в Казахстане невысокая: на 100 тысяч населения 124 инфицированных. В возрасте от 15 до 49 лет коэффициент составляет 0,23. По путям передачи превалирует половой путь – 68%, парентеральный снизился до 28%. Но если рассмотреть лиц, заразившихся половым путем, треть из них – это партнеры ЛУИН. 3% – это неустановленные, в основном связанные с медицинскими манипуляциями, которые не были доказаны. И 1% – на вертикальном пути передачи.

Эпидемия существует уже более 20 лет, и по возрастному составу сдвиг произошел в сторону 30-39 лет, из них 13% это люди старше 50 лет.

По гендерному – 38% женщины, 62% – мужчины.

По социальному статусу 53% неработающие (индивидуальные предприниматели, собственный бизнес), то есть основная масса – это социально активные люди. 75% - это городские жители, 25 – село.

– ВИЧ-инфекция зарегистрирована во всех регионах Республики Казахстан. В стране наблюдается неравномерное распределение случаев ВИЧ. Наибольшее количество лиц, живущих с ВИЧ, проживает в Карагандинской, Восточно-Казахстанской, Павлодарской областях и в городе Алматы. Распространенность ВИЧ-инфекции в этих областях выше – 151 на 100 тыс. населения.

В пределах уровня распространенности от 85-150 на 100 тысяч населения находятся Костанайская, Алматинская, Северо-Казахстанская области и г. Астана. Выявляемость в СКО выросла более чем в 2,5 раза.

От 25 до 84 на 100 тыс. населения распространенность в 5 областях: в Акмолинской, Актюбинской, Жамбылской, Западно-Казахстанской и Южно-Казахстанской.

Самые низкие показатели распространенности в 3 областях: Кызылординской, Атырауской и Мангистауской.

Большим достижением в области борьбы с ВИЧ-инфекцией в РК является бесплатное обеспечение антиретровирусной терапией лиц, живущих с ВИЧ. Закуп препаратов для антиретровирусного лечения осуществляется в рамках ГОБМП. Казахстан является единственной страной в Центральной Азии, где лечение ВИЧ-инфекции осуществляется полностью за счет средств государства.

В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ назначение антиретровирусной терапии рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным пациентам вне зависимости от уровня CD4 (тестируй и лечи). В Казахстане с 2018 года все ВИЧ-инфицированные получают АРТ.

Закуп АРВ препаратов проводится через ЮНИСЕФ, что позволяет увеличить планируемое количество пациентов на АРТ и сэкономить выделенный бюджет.

Казахстан достиг определенных успехов в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР). По итогам 2017 года общий охват ВИЧ-положительных беременных женщин профилактическим лечением составил 97,7%, охват профилактическим лечением детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, составил 99,8%.

Для исключения передачи ВИЧ-инфекции через грудное молоко в стране выбрана стратегия безопасного вскармливания, с бесплатным предоставлением адаптированных молочных смесей до исполнения ребенку возраста одного года.

В результате проводимой работы уровень перинатальной трансмиссии за последние 10 лет снизился до 2,7%.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ

Несмотря на обеспеченность антиретровирусными препаратами, наблюдается низкая приверженность к диспансеризации и антиретровирусному лечению.

В соответствии со стратегией ЮНЭЙДС «90-90-90», предусматривающей цель, что 90% процентов людей, живущих с ВИЧ, должны знать свой статус, в Казахстане необходимо активизировать работу по следующим направлениям:

- повышение информированности населения (ИОМ, ролики) по консультированию и тестированию на ВИЧ-инфекцию;

- внедрение национального регистра для мониторинга и оценки охвата тестированием различных групп населения;

- увеличение охвата тестированием УГН путем привлечения их в профилактические программы «Снижения вреда» и увеличение доступности тестирования для УГН, в том числе в НПО, методом экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции.

Одним из основных профилактических мероприятий по снижению передачи вируса в популяции является эффективная проводимая антиретровирусная терапия. Если пациент имеет стабильно неопределяемую вирусную нагрузку, то риск передачи вируса сводится к минимуму. В связи с этим качество проводимого АРТ имеет первостепенное эпидемиологическое значение в вопросах распространенности ВИЧ среди населения.

Удельный вес пациентов с эффективностью проводимого антиретровирусного лечения в среднем по республике составляет 63% из общего количества пациентов. Низкая эффективность проводимого лечения отмечается в Костанайской, Алматинской – по 33%; Акмолинской – 38%; г. Астана, Мангистауская – 42%; Жамбылская – 46%; Карагандинская, Атырауская – 49%, Северо-Казахстанская – 51%.

2. **Трумова Ж.З.**, д.м.н., аккредитованный независимый эксперт РК, клинический директор проекта ЕСНО в Казахстане. **Тема: «Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции».**

В своем докладе Жанна Зиापеденовна осветила актуальность поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции, проблемы ранней диагностики ВИЧ-энцефалопатии, депрессий среди ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, дала краткий алгоритм диагностики и подхода к выбору АРВП. В ходе доклада было озвучено следующее:

ВИЧ способен вызывать хронический инфекционный процесс в ЦНС. Патоморфологические изменения нервной системы выявляются в 10–90% вскрытий. Поражения ЦНС непосредственно ВИЧ полиморфны и обозначаются преимущественно терминами:

- ВИЧ-энцефалит,
- ВИЧ-энцефалопатия,

- ВИЧ-ассоциированная деменция,
- ВИЧ-деменции.

Частота распространения ВИЧ-деменции – 7%.

При ВИЧ-деменции клинически отмечаются:

Триада: нарушение когнитивной функции (память, внимание, речь...), двигательные расстройства и нарушение поведения.

Ранние симптомы: ухудшение памяти, способности концентрировать внимание, нарушение координации движений, атаксия.

Поздние симптомы:

- Генерализованная деменция, параплегия, мутизм
- Нарастание симптоматики: от недель до месяцев
- Количество лимфоцитов СД4 < 200 кл/мл

МРТ/КТ:

- Очаги диффузные с нечеткими границами, выраженная атрофия.

СМЖ:

- Повышение белка у 60%, моноцитоз у 5-10% больных.

ВИЧ-энцефалопатия

Понятие «ВИЧ-энцефалопатия» следует рассматривать шире понятия «ВИЧ-деменция», при этом последняя является ее составной частью. ВИЧ-энцефалопатия не имеет стадий, рассматриваются лишь ее ранние и поздние симптомы.

Клиническими проявлениями ВИЧ-энцефалопатии являются:

- Когнитивно-моторные нарушения различной степени выраженности
- Неврологические проявления (в большинстве схожи при ОИ)
- Судорожный синдром (27,8%)
- Речевые нарушения (17,7%)
- Гемипарезы (35,4%)
- Менингеальные знаки (49,4%)
- Зрительные нарушения (15,2%)
- Вегетативная симптоматика (32,9%)
- Нарушения моторики.

Депрессия и ВИЧ

Распространенность депрессии среди ВИЧ-инфицированных (20-40%), согласно имеющимся данным) гораздо выше, чем среди общего населения (7%).

АРТ. Принципы выбора при поражении ЦНС. Индекс эффективности пенетрации в ЦНС (CPE) [1]

	Резко выше среднего	Выше среднего	Средний	Ниже среднего
НИОТ	Зидовудин	Абакавир FТС	DDI ЗТС	Тенофовир
ННИОТ	Невирапин	Этравирин Эфавиренз	Рилпивирин	
ИП	Индинавир /r	Дарунавир /r Фосампренавир /r Индинавир Лопинавир /r	Атазанавир Атазанавир /r Фосампренавир	Нелфинавир Ритонавир Саквинавир Саквинавир /r Типранавир /r
Ингибиторы проникновения		Маравирик		Энфувиртид
Ингибиторы интегразы	Долутегравир	Ралтегравир	Элвитегравир /с	

¹при назначении препаратов с более высоким индексом CPE было выявлено усиление эффекта АРТ в отношении подавления вирусной нагрузки в ликворе и улучшения нейрокогнитивных функций (Lefendre 2008, Cysique 2009).

²выявление мутаций резистентности у вирусов, содержащихся в ликворе (Smit 2004, Canestri 2010), и выполнение ЦНС роли вирусного резервуара.

Депрессия существенно снижает дееспособность пациента и ослабляет эффективность лечения ВИЧ-инфекции. Вследствие чего рекомендовано раннее скрининговое обследование всех пациентов с ВИЧ-инфекцией, с использованием опросников, ввиду высокой распространённости депрессии у ВИЧ-инфицированных.

Признаки особо высокого риска:

- депрессия в семейном анамнезе;
- депрессивный эпизод в собственном анамнезе;
- пожилой возраст;
- подростковый возраст;
- наличие в анамнезе наркотической зависимости, психиатрических, неврологических или тяжелых соматических заболеваний;
- использование EFV;
- употребление нейротропных средств и рекреационных наркотиков.

Скрининг должен проводиться каждые 1-2 года.

Примеры вопросов для выявления депрессии: «Часто ли в последние месяцы вы испытывали чувства подавленности, грусти и безнадежности? Потеряли ли вы интерес к видам деятельности, которые раньше вам нравились?»

Симптомы (оценивать регулярно): подавленное настроение или потеря интереса, или сниженное чувство удовольствия.

Для диагностики достаточно наличие 4 из 7 следующих факторов:

1. Изменение массы тела на $\geq 5\%$ за месяц или длительное изменение аппетита;
2. Бессонница или частая сонливость;
3. Изменения скорости мышления и движения;
4. Усталость;
5. Чувство вины и собственной бесполезности;
6. Снижение концентрации внимания и способности принимать решения;
7. Суицидальные настроения или попытка суицида.

Поражения ЦНС могут быть обусловлены не только влиянием ВИЧ и вторичной флоры (при естественном течении ВИЧ-инфекции), но также и развитием нежелательных явлений на антиретровирусные препараты.

Возможные нервно-психические расстройства на АРТ

1. Депрессия,
2. Головокружение,
3. Бессонница,
4. Сонливость,
5. Необычные, кошмарные или яркие сновидения,
6. Снижение концентрации внимания,
7. Нарушение внимания,
8. Головные боли,
9. Нарушение мозжечковой координации и равновесия,
10. Аффективная лабильность,
11. Спутанность сознания,
12. Эйфорическое настроение,
13. Галлюцинации,
14. Психоз,
15. Деперсонализация,

Биохимические показатели гепатотоксичности [6]

Показатель	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
АЛТ, АСТ	<2,5-кратное увеличение верхней границы нормы	2,5 to < 5,0 x кратное увеличение верхней границы нормы	5,0 to < 10,0 x кратное увеличение верхней границы нормы	$\geq 10,0$ x кратное увеличение верхней границы нормы
Общий билирубин	1,1 to < 1,6 x кратное увеличение верхней границы нормы	1,6 to < 2,6 x кратное увеличение верхней границы нормы	2,6 to < 5,0 x кратное увеличение верхней границы нормы с признаками гепатотоксичности	$\geq 5,0$ x кратное увеличение верхней границы нормы с угрожающими признаками печеночной недостаточности

16. Параноидальные реакции,
17. Маниакальные реакции,
18. Ажитация,
19. Амнезия,
20. Атаксия,
21. Нарушение координации,
22. Судороги,
23. Патологическое мышление,
24. Тремор.

Рекомендация: НЯ/ПЭ необходимо и возможно купировать вовремя путем замены на АРВ препараты, с более благоприятным профилем, путем введения в схемы АРТ препаратов с высокой степенью пенетрации в ЦНС и меньшим профилем токсичности в отношении нарушений со стороны ЦНС.

Например, EFV связан с более высоким риском возникновения склонности к самоубийству. Если у пациента диагностируется депрессия, рекомендуется перейти с EFV на другой третий АРВ-препарат в соответствии с правилами перехода на новую схему.

Среди новых эффективных АРВ препаратов имеются более «дружелюбные» по отношению к ЦНС и с меньшим/минимальным профилем токсичности, в связи с чем доктора имеют все возможности к отмене АРВ препарата, вызвавшего токсический эффект.

К примеру: АРВ препарат этравирин.

Результаты исследования DUEТ показали высокую безопасность лечения у больных, получавших ETR в составе схемы АРТ, сопоставимую с группой плацебо. Применение ETR не было связано с развитием НЯ со стороны ЦНС. Другое исследование, проведенное в Великобритании, показало, что замена EFV на ETR при развитии нарушений со стороны ЦНС уже через 12 недель приводит к снижению частоты 2–4-й степени этого побочного эффекта на 33% [2, 3].

Так же согласно действующему Клиническому протоколу диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у взрослых, РК, 2017 г., при развитии лекарственной непереносимости, в связи с нервно-психическими нарушениями, следующим по приоритетности препаратом выбора является АРВ препарат класса ННИОТ этравирин.

3. Сапарова Ж.И., заведующая отделом оказания лечебно-профилактической помощи и диспансеризации Центра по борьбе и профилактике СПИД в городе Шымкент. **Доклад «Ко-инфекции: ВИЧ + хронические вирусные гепатиты и другие заболевания печени при применении АРВП».**

В ходе доклада было отмечено:

Статистика по заболеваниям печени у ВИЧ-инфицированных (по литературным данным):

- До 25% пациентов – ко-инфицированы вирусом гепатита В (HBV)
- До 30% – вирусом гепатита С (HCV)
- У 30-40% пациентов есть признаки не-алкогольной жировой дистрофии печени
- На долю заболеваний, связанных с печенью, приходится 13-18% всех причин смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

Печеночная патология является одной из ведущих причин смерти, не связанной со СПИДом.

Согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у взрослых №21 от 12.05.2017 г:

• Всем первично выявленным пациентам проводится серологическое исследование на ВГВ/ВГС. При положительном результате проводится молекулярный тест HCV РНК. Пациент направляется в гепатоцентр для решения вопроса ПВТ

• Пациентам с ХВГВ рекомендуемые схемы АРТ:

- TDF/FTC или TDF+3TC в сочетании с EFV или RPV

- При уровне активности АЛТ, АСТ более чем в 2,5 раза DTG или ИП (DRV/r, LPV/r)

• Пациентам с ХВГС рекомендуемые схемы АРТ:

- TDF+3TC или ABC+3TC или AZT+3TC в сочетании с EFV, или RPV

- При уровне активности АЛТ, АСТ более чем 2,5 раза DTG или бустированный ИП (DRV/r, LPV/r).

У ВИЧ-инфицированных с сопутствующей патологией печени (гепатитом В и/или С) гораздо выше риск развития гепатотоксичности на фоне АРТ [4].

ВИЧ усугубляет состояние печени в связи с множественными патологическими процессами: цитотоксичность, системное воспаление, липотоксичность, иммуно-опосредованное повреждение, старение, скопление токсических продуктов метаболизма, микробная транслокация кишечной флоры, повреждение митохондрий, оксидативный стресс, регенеративная узловая гиперплазия и т.д. [5].

Симптомы/показатели гепатотоксичности:

- Тошнота, рвота
- Боль в правом подреберье
- Желтуха
- Гепатомегалия
- Повышение АЛТ, АСТ

Оценка степени тяжести нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов с ВИЧ: [11]

НЯ	1 степень легкая	2 степень средняя	3 степень тяжелая	4 степень жизнеугрожающая
Диарея	Периодические или прерывистые эпизоды неоформленного стула или увеличение эпизодов стула ≤ 3 по сравнению с исходным уровнем в течение 24-часового периода	Стойкие эпизоды неоформленного до водянистого стула или увеличение эпизодов до 4-6 раз по сравнению с исходным уровнем в течение 24-часового периода	Кровавая диарея или увеличение эпизодов жидкого стула ≥ 7 раз в течение 24-часового периода	Жизнеугрожающие состояния (например, гипотензивный шок)
Тошнота	Тошнота, приводящая к потере аппетита, но не влекущая за собой изменений в приеме пищи	Тошнота, мешающая приему пищи, вызывающая потерю веса и/или обезвоживание	Тяжелая тошнота, приводящая к нарушению или резкому затруднению питания и питья жидкости, влекущая за собой потребность в применении парентерального питания или в госпитализации больного	Жизнеугрожающие состояния (например, гипотензивный шок)
Рвота	1-2 эпизода рвоты в сутки	3-5 эпизодов рвоты в сутки	6 или более эпизодов рвоты в сутки, показано назначение парентерального питания, коррекция водно-электролитных нарушений и/или госпитализация	Тяжелая рвота, влекущая за собой развитие жизнеугрожающих последствий, например, тяжелое обезвоживание
Анорексия	Потеря аппетита без снижения приема пищи	Потеря аппетита, связанная со снижением приема пищи без значительного снижения веса	Потеря аппетита, связанная со значительной потерей веса	Жизнеугрожающие последствия или появление необходимости вмешательства (например, подача трубки или полное парентеральное питание)

- Повышение общего билирубина.

Среди АРВП при наличии ко-инфекции хронического гепатита и риска развития гепатотоксичности можно порекомендовать такие препараты, как этравирин и дарунавир.

Результаты исследования DUET показали высокую безопасность лечения у больных, получавших ETR в составе схемы АРТ, сопоставимую с группой плацебо. Применение ETR не было связано с развитием НЯ со стороны гепатобилиарной системы. В группе пациентов, получавших АРВ препарат группы ННИОТ «Этравирин» + оптимизированную базовую терапию, зафиксировано всего 9% печеночных НЯ, из них связаны с лечением (с полной схемой АРТ) – 4%, тогда как в группе плацебо + оптимизированная базовая терапия количество упомянутых НЯ составило 7 и 3%, соответственно. Из-за печеночных НЯ терапию прекратили по 1% пациентов в обеих группах. Все различия были статистически незначимы. На протяжении всех 96 недель исследования уровни ферментов печени (АСТ и АЛТ) не различались в группах этравирин и плацебо в сочетании с оптимизированной базовой терапией.

Исходно у 12–13% больных был установлен диагноз хронического вирусного гепатита (ХВГ). В процессе терапии любые НЯ со стороны гепатобилиарной системы наблюдали у 18% пациентов группы ETR и у 15% пациентов группы плацебо, страдавших ХВГ. У больных без ХВГ частота подобных НЯ составляла 6–7%. Повышение уровней АЛТ до 3–4-й степени токсичности (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) регистрировали у 14–9% больных с ХВГ и у 3–2% больных без ХВГ группы ETR и группы плацебо соответственно [7, 8, 9].

Наличие у пациента абдоминального ожирения и двух из дополнительных критериев служит основанием для диагностики метаболического синдрома

Основной критерий	
Абдоминальное ожирение (АО)	ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин
Дополнительные критерии	
АГ	АД >140/90 мм рт.ст.
Повышение уровня ТГ	>1,7 ммоль/л
Снижение концентрации ЛПВП	<1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин
Повышение концентрации ЛПНП	>3,0 ммоль/л
Гипергликемия натощак	глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе	глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л

В исследовании ARTEMIS с применением DRV / г один раз в сутки хорошо переносилось ВИЧ-1-инфицированными пациентами с ко-инфекцией ВГВ и/или ВГС и клинически стабильными заболеваниями печени. Не было выявлено повышения АЛТ или АСТ при применении DRV / г у пациентов ко-инфекцией, в то время как в группе принимавших LPV/г это наблюдалось у 13% и 8% пациентов соответственно. В группе DRV/г общая частота гипербилирубинемии была низкой и соответствующий как для ко-инфицированных, так и для пациентов без ко-инфекции (в обоих случаях 2%), когда как у пациентов с ко-инфекцией на LPV/г (13%) по сравнению с пациентами на LPV / г без ко-инфекции (4%) [10].

Эти результаты подтверждаются опытом применения в Казахстане.

4. Абдукаримова С.А., врач-инфекционист Городского Центра СПИД в г. Алматы. Доклад «Портрет пациента с нежелательными явлениями (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)».

Под нежелательными явлениями со стороны ЖКТ представлен целый ряд нарушений – диарея, тошнота, рвота, отсутствие аппетита и т.д., которые в свою очередь приносят не только дискомфорт пациенту, но и влияют на всасываемость и неусвояемость лекарственных препаратов, в том числе и АРВП. Проблема в том, что сами АРВП могут способствовать развитию НЯ со стороны ЖКТ, которые должны быть вовремя диагностированы, и предпринят необходимый объем действий.

По распространенности патологии

В Америке провели опрос 1000 пациентов и спросили их: какие расстройства вы наблюдали у себя за последний месяц? И были собраны следующие данные [12]:

- Абдоминальные боли наблюдали у себя 50.4% пациентов
- Тошнота – 51.6%
- Диарея – 63.0%
- Потеря аппетита – 44.9%
- Запор – 46.5%
- Потеря веса – 41.0%

Вывод: ежемесячно половина пациентов с ВИЧ наблюдает у себя подобные НЯ.

Так же была проведена оценка: какой процент пациентов прекращает прием АРВП по причине развития нежелательных явлений (НЯ). И на первом месте стоит тошнота – 27% пациентов, диарея (18%), рвота (16%), желудочно-кишечные расстройства (12%), дисфагия (11%) и т.д. [13].

Данная проблема не менее актуальна и при лечении ВИЧ-инфекции и в Казахстане.

Далее были представлены клинические случаи из личной практики, где по причине НЯ со стороны ЖКТ было принято решение переключить пациентов на АРВП дарунавир. Так как имеются доказательные данные, что DRV лучше переносится пациентами, таких как исследование ARDENT, где сравнивались атазанавир, ралтегравир и дарунавир. Также внутри своего класса ингибиторов протеазы DRV имеет явное преимущество. Самый низкий уровень развития побочных явлений [14, 15, 16].

5. Сорокина М.Е., к.м.н., врач-инфекционист Павлодарского Областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД. Доклад «Портрет пациента с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и метаболическими расстройствами, связанными с АРТ».

ВИЧ-эпидемия в Казахстане началась в 2001 году. На тот период ВИЧ-инфицированных старше 30 лет было всего 16%. На сегодняшний день пациентов старше 30 лет – 83,7%. Средний возраст в 2001 году – 25 лет, сейчас – 38 лет.

Пациенты становятся старше, и при этом возрастает роль сердечно-сосудистой патологии. До начала эры АРТ летальность от ССЗ составляла **1,1%**. В настоящее время она составляет **13%**. Среди основных причин смертности пациентов, не связанным со СПИДом, на 1 месте злокачественные заболевания (28%), на втором – сердечно-сосудистые заболевания (15%) [17, 18].

ВИЧ-инфицированные в большей степени подвержены традиционным факторам риска возникновения сердечно-сосудистой патологии. Люди с ВИЧ-инфекцией значительно чаще курящие (45% против 31%). Более чем в 2 раза чаще наблюдаются проблемы с алкоголем и психоактивными веществами. В шесть раз чаще обнаруживается гепатит С [17].

Риск развития инфаркта миокарда 1,6 раза выше у ВИЧ-позитивных, нежели у лиц с ВИЧ-отрицательным статусом. Продолжительность ВИЧ-инфекции является одним из главных предикторов инфаркта миокарда. У пациентов, которые живут с ВИЧ более 15 лет, можно ожидать развитие сердечного приступа – от двух до трех пациентов ежегодно. В 43% случаев инфаркта миокарда можно было избежать, если бы у этих людей не было повышенного уровня ОХ, при оставлении прочих факторов риска [19].

Также серьезное подавление иммунитета увеличивает риск ССЗ. Количество CD4 лимфоцитов ниже 100 кл/мл ассоциировалось с приблизительно четырехкратным увеличением риска ССЗ, по сравнению с количеством CD4 клеток выше 100 кл/мл [20].

Количество ВИЧ-инфицированных пациентов с дислипидемией достаточно велико – 23,3% в группе пациентов старше 40 лет и 17% у пациентов младше 40 лет.

Диагноз «метаболического синдрома» (МС) может быть поставлен при наличии трех следующих признаков из пяти:

- Гипертриглицеридемия
- Повышенный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)
- Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)
- Абдоминальное ожирение (АО)
- Артериальная гипертензия (АГ)

Подходы к выбору АРВП для предупреждения расстройств

Сама ВИЧ-инфекция и комбинированная антиретровирусная терапия повышают риск развития сердечно-сосудистой патологии на 50% у взрослых и детей. Поэтому очень важен подбор препаратов с минимальным влиянием на липидный обмен [21].

Исследование DUET показало, что профиль этравирин по влиянию на жировой обмен сопоставим с плацебо. У пациентов, переведенных на схему, содержащую ETR, наблюдается значительное улучшение липидного профиля и поддержание иммунологического и вирусологического ответа. Эффект снижения липидов был получен независимо от наличия предшествующей гиперлипидемии, при этом пациенты получали разные антиретровирусные препараты [8].

6. Жиенгалиева А.Т., заведующая диспансерным отделом Мангистауского ОЦ СПИД. Доклад «**Портрет пациента с токсическим поражением почек и костной системы, связанных с АРВП**».

Увеличение возраста и количества сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов способствует повышению частоты заболеваний почек. Наличие сахарного диабета или артериальной гипертензии повышает риск почечной недостаточности (ПН) в 10 раз. Распространенность сахарного диабета среди ВИЧ-инфицированных пациентов мужского пола уже составляет около 12%, что в 4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту ВИЧ-отрицательной популяции (Winston 2008).

Степень поражения почек, а также выраженность протеинурии у ВИЧ-инфицированных пациентов являются независимыми прогностическими факторами летального исхода, при этом половина всех пациентов умирает от сердечно-сосудистых причин (USRDS 2010).

ПРИЧИНЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

- ВИЧ-ассоциированная нефропатия
- АРТ- ассоциированная
- Героиновая нефропатия
- Пациенты с ранее диагностированным поражением почек
- ВИЧ-ассоциированная нефропатия
- РВТ-ассоциированная нефропатия

ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ АН)

• это **гломерулонефрит**, который чаще всего проявляется **нефротическим синдромом** с отеками, **гипоальбуминурией**, **гиперлипидемией** и **протеннурией**, которая превышает 3,5 г/сутки.

- Эритроциты, деформированные при прохождении через клубочки (акантоциты).
- Наличие более пяти акантоцитов в поле зрения является достоверным признаком ГН.
- При выраженной эритроцитурии следует исключить кровотечение ниже уровня почек (опухоль мочевыводящих путей?) методом УЗИ и цистоскопии.

• **Лейкоцитурия** должна быть первично подтверждена микробиологическим методом (культуральное исследование средней порции мочи), что позволяет впоследствии назначить антибиотик, соответствующий профилю резистентности возбудителя, поскольку у пациента может иметься сопутствующий интерстициальный нефрит бактериальной этиологии.

• **Глюкозурия** (при нормальной гликемии свидетельствует о снижении почечного порога для глюкозы) или **фосфатурия** являются признаками поражения почечных канальцев, которое может иметь место при приеме определенных лекарственных препаратов, к примеру, тенофовира.

Почечная недостаточность и АРТ

При прогрессирующей ПН, если позволяет профиль резистентности, в качестве «варианта, нейтрального в отношении почек», можно рассмотреть возможность

- назначения комбинации ИП/г + ралтегравир,
- двух усиленных ИП,
- комбинации ННИОТ/ИП,
- применение НИОТ часто является невозможным,
- рекомендуется тщательный мониторинг сывороточного уровня креатинина и фосфата, а также протеинурии, эритроцитурии, глюкозурии.

Особую осторожность при применении TDF-содержащей схемы терапии следует соблюдать в следующих случаях:

- Нарушение функции почек на момент начала терапии (СКФ <80 мл/мин);
- Протеинурия > 1 г / 24 ч, независимо от причины;
- Комбинация с ИП/г при нарушении функции почек на момент начала терапии;
- Низкая масса тела или ИМТ <19;
- Сопутствующий прием нефротоксичных препаратов, особенно НПВС;
- Внепеченочные проявления гепатита с поражением почек (кроме гепатита В).

Антиретровирусная терапия может приводить к почечной канальцевой дисфункции, о чем свидетельствуют увеличение концентрации ретинол-связывающего белка в моче (низкомолекулярный белок, обычно реабсорбированный проксимальными канальцами) и N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза (лизосомальный фермент проксимальных канальцев).

Специфические антиретровирусные препараты, включая IDV, ATV и LPV, могут способствовать острым повреждениям почек, прогрессированию ХЗП, почечной недостаточности, почечной трубчатой дисфункции, синдрому Фанкони или образованию камней в почках.

Другие лекарственные средства, такие как ритонавир (RTV), долутегравир (DTG) и рилпивирин (RPV), подавляют белки-транспортёры, которые приводят к уменьшению канальцевой секреции креатинина (что приводит к увеличению креатинина в сыворотке крови и снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации) и потенциальным неблагоприятным взаимодействиям с лекарственными средствами.

Лабораторный контроль функции почек

1. Всем ВИЧ-инфицированным необходимо определять уровни электролитов в крови (калия, натрия, кальция и фосфата) и сывороточного креатинина (клиренс креатинина) каждые 3 месяца.

2. Кроме того, каждые 3 месяца следует выполнять анализ мочи на глюкозурию, протеинурию, эритроцитурию и лейкоцитурию.

3. При обнаружении выраженной протеинурии или повышения сывороточного уровня креатинина необходимо направить больного к нефрологу (при необходимости выполняется биопсия почки).

4. Нельзя терять время при обнаружении быстрого повышения уровня креатинина (возможен быстропрогрессирующий гломерулонефрит), или повышения ЛДГ в сочетании с гипербилирубинемией и тромбоцитопенией (гемолитико-уремический синдром, ГУС), или тяжелого нарушения электролитного баланса (особенно гиперкалиемии), или неконтролируемого ацидоза, который у пациентов, получающих АРТ, может оказаться лактацидозом.

Снижение функции почек у пациентов с ВИЧ-инфекцией следует трактовать как симптоматическую ВИЧ-инфекцию, поэтому следует рассмотреть вопрос о назначении антиретровирусной терапии. При проведении обследования необходимо воздержаться от введения контраста для визуализации мочевых путей, особенно при нарушении функции почек, протеинурии и всех формах заболеваний со сниженным объемом циркулирующей крови (включая цирроз печени), чтобы не допустить развития почечной недостаточности, обусловленной контрастным веществом.

ВИЧ и костная система

У ЛЖВ отмечается ускоренное убывание костной массы. Остеопения – сниженная плотность костей и остеопороз – пористость и хрупкость костей.

Многочисленные исследования показали, что распространенность уменьшенной минеральной плотности костной ткани (МПК) у ЛЖВ в 2-6 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных индивидуумов. Распространенность остеопении варьирует от 22 до 66%, остеопороза от 1 до 26,8% у ЛЖВ всех возрастов. Снижение МПК способствует увеличению риска переломов, что в три раза выше у этой популяции, что является основной причиной заболеваемости.

Опыт Казахстана:

Остеопения и остеопороз - у 77%, а неизменная плотность кости (T-score выше -1,0) только у 22% обследованных лиц с ВИЧ-инфекцией, у 29% мужчин и 6% женщин.

Остеопения, при которой снижение минеральной плотности кости менее выражено, в большей степени у мужчин (58%), чем женщин (44%).

Остеопороз у 26% ЛЖВ, значительно чаще у женщин: у 42% против 12,7% у мужчин [22].

Подход к выбору АРВП

Среди самых ожидаемых препаратов следует отметить Тенофовир алафенамид (ТАФ). ТАФ является модифицированной формой тенофовир дизопроксил фумарата (ТДФ). Препарат проникает в клетки более эффективно, и его концентрация в плазме более чем на 90% ниже, чем у тенофовира, что обуславливает меньшую токсичность препарата, а значит, что влияние на почки и костную ткань будет значительно ниже, чем при использовании ТДФ.

7. Кужелева А.А., детский инфекционист ОЦ «Мать и дитя». Доклад «**Особенности ведения подростков с ВИЧ-инфекцией**».

При видимом разнообразии АРВ-препаратов нам необходимо выбрать для подростков, живущих с ВИЧ, наиболее безопасные препараты, удобные в применении (кратность применения вместо 2-3 препаратов 2 раза в день, желателен однократный прием фиксированных дозировок).

Эволюция применения АРВ препаратов в РЦ «Мать и дитя»:

- Зидовудин → Абакавир → Тенофовир
- Невирапин → Эфавиренс → Этравирин
- Лопинавир/ритановир → Дарунавир/комбицистат
- Ралтегравир → Долутегравир.

По мере взросления детей монопрепараты заменялись комбинированными формами, что уменьшало кратность приема и удобство в применении:

- Зидовудин + Ламивудин
- Абакавир + Ламивудин
- Тенофовир + Эмтрицитабин.

У детей, длительно принимающих (более 8-10 лет) антиретровирусные препараты, наблюдались:

- у 84 детей расширение камер сердца, из них 8 детей планируются перевести на схемы без НИОТов основы (ИП + ИИ);
- у 17 детей изменения липидного профиля;
- у 12 проявления диспепсических расстройств, атопических дерматитов и др. кожные проявления.
- у 9 подростков при неопределяемом уровне ВН (менее 50 – 60 к/мл) низкие показатели СД4, что может показывать наличие латентных очагов ВИЧ-инфекции.

- у 10 детей – симптоматическая протеинурия
- у 2 детей – симптоматическая гематурия
- у 12 детей – хроническая болезнь почек.

Пути решения данных проблем, основанных на опыте Центра «Мать и дитя» (на постоянной основе):

• Исключаем, не является ли это проявлением другого заболевания (обследования, проф. лечение, динамическое наблюдение).

- Комиссионно устанавливаем необходимость замены АРВП.
- Проводим актуализацию схемы АРТ путем внедрения новых, улучшенных, безопасных антиретровирусных препаратов, разрешенных к применению на территории Республики Казахстан.

В результате обсуждения основных тезисов докладов, изложенных в ходе заседания Экспертного Совета, участники пришли к следующему Закл^ючению и рекомендациям:

Казахстан имеет уже достаточно большой опыт по лечению ВИЧ-инфекции, поддерживает и реализует Стратегию ЮНЭЙДС «90-90-90» во всех регионах страны.

Наряду с увеличением охвата АРТ «наивных» пациентов увеличивается и «стаж» использования АРВ препаратов ВИЧ-инфицированными, уже находящимися на АРТ, часть из которых является ЛУИН, имеет ко-инфекцию «ВИЧ и вирусные гепатиты», другие сочетанные с ВИЧ заболевания.

По мере «взросления» пациентов увеличивается доля хронических фоновых заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, почек и других. ВИЧ-инфекция сама по себе может вызывать (при отсутствии АРТ) ВИЧ-связанную патологию многих органов и систем. Кроме того, прием АРВ препаратов может быть сопряжен как с ранними, так и отдаленными токсическими последствиями их приема.

В связи с этим перед специалистами встает актуальный вопрос предупреждения такого рода осложнений АРТ, правильный выбор стартовых схем АРТ, выбор более эффективных и менее токсичных АРВ препаратов в отношении поддержания стабильности организма пациента с ВИЧ-инфекцией, находящегося на длительной, пожизненной комбинированной АРВ терапии.

Согласно последним международным рекомендациям (ВОЗ, 2016, 2018; EACS, 2017; DHNS, 2018), современные схемы АРТ должны включать новые инновационные АРВ препараты, расширение групп АРВП, к примеру, классов ННИОТ 2 поколения, Ингибиторов протеазы с новым бустером (кобицистат), комбинированных форм с фиксированными дозами и удобством приема для пациентов (2-3 препарата в одной таблетке).

Европейские (EACS) и американские (DHNS) рекомендации 2018 года уже включают данные группы АРВ препаратов в схемы АРТ первой линии.

Ограниченность спектра применяемых на практике наименований препаратов групп ННИОТ и ИП/р в странах Центральной Азии и Казахстане требует более расширенного применения новых АРВ препаратов, для обеспечения большего охвата ЛЖВ АРТ, в рамках Стратегии «лечить всех».

Основные рекомендации экспертов/специалистов по лечению ВИЧ-инфекции в Казахстане:

1. Для расширения охвата ЛЖВ АРТ в рамках исполнения Стратегии ЮНЭЙДС «90-90-90» необходимо обеспечить доступ пациентов к современным схемам АРТ и новым АРВ препаратам.

2. Эффективность АРТ в полной мере зависит от своевременной и ранней диагностики и лечения сопутствующих ВИЧ заболеваний, при начале и ходе АРТ-диагностики возможных нежелательных/побочных эффектов АРВ препаратов и выбора правильной тактики врача.

3. Для снижения риска развития нежелательных явлений, профилактики лекарственных взаимодействий, максимального снижения риска развития резистентности ВИЧ к АРВП, удержания пациента на терапии, необходимо назначать первичные схемы АРТ с учетом сопутствующих заболеваний, особенно у лиц из групп риска, со своевременным переключением схем на современные, безопасные препараты.

4. В мировой практике имеется достаточно большой опыт применения препаратов класса ННИОТ и ИП для пациентов, начинающих АРТ (рилпивирин, дарунавир), продолжающих АРТ (при неэффективности и переключении схем при нежелательных явлениях – рилпивирин, этравирин, дарунавир), при подборе схем АРТ для особых групп пациентов (подростки, женщины детородного возраста, при нейropsychических расстройствах, лица с ко-инфекцией «ВИЧ и гепатит») и другие клинические ситуации.

5. ННИОТ 2 поколения обладают хорошей переносимостью, высокой эффективностью и благоприятным профилем лекарственных взаимодействий в отношении сохранности и липидного профиля. Исследования (DUET 1,2, Switch и др.) показали, что этравирин из класса ННИОТ обладает минимальным профилем токсичности: не влияет на изменение липидного профиля, не оказывает отрицательного влияния на ЦНС, применяется при сочетанной инфекции «гепатит + ВИЧ», практически не вызывает нарушений со стороны ЖКТ.

6. При возникновении ситуации по замене АРВ препаратов необходимо полностью использовать потенциал ННИОТ до инициации переключения на другие классы препаратов (ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы). Этравирин следует рассматривать в качестве первоочередного препарата при неудаче терапии и развитии резистентности к ННИОТ первого поколения, т.е. переключение необходимо проводить внутри данной группы АРВП. При этом сохраняется «резерв» АРВ препаратов для дальнейшего лечения.

7. При применении АРВ препаратов для лечения ВИЧ-инфекции не исключено их влияние на сердечно-сосудистую систему. Для снижения риска ССЗ необходимо назначать первичные схемы АРТ с учётом сопутствующих СС заболеваний. Следует принять во внимание, что у пациентов с рисками по патологии ССС, АРВ препараты из группы **ННИОТ(ов)** второго поколения обладают хорошей переносимостью, высокой эффективностью и благоприятным профилем лекарственных взаимодействий. В частности, этравирин является препаратом выбора при выборе схемы для лечения ЛЖВ с сопутствующей патологией ССС или высоким риском развития ССЗ.

8. Препараты из группы ингибиторов протеазы с новым «усилителем/бустером» кобицистатом обладают:

- Высоким генетическим барьером к развитию мутаций.
- Улучшенным профилем безопасности и лекарственного взаимодействия.
- Нет необходимости отдельного приема бустера – «Ритонавира».
- Удобство приема кобицистата: 1 таб./1 раз в сутки в дозе 150 мг 1 раз в сутки, в компоненте с дарунавиром + 2 НИОТ.

Пациенты остаются на терапии на протяжении долгого времени с хорошей переносимостью.

В исследованиях по DRV/c NCT01440569 доказано, что только 5% пациентов завершили терапию препаратом ввиду НЯ после 48 недель терапии в исследовании. Показано, что депрессия и беспокойство не были репортированы как НЯ при применении Дарунавир/кобицистат. В рекомендациях EACS и DHHS бустированный дарунавир не присутствует в списке препаратов, вызывающих НЯ со стороны ЦНС.

Было доказано, что Дарунавир в комбинации с кобицистатом демонстрирует минимальное воздействие и на липидный профиль. В исследовании по переключению пациентов с нарушенным липидным обменом на DRV/c наблюдалось снижение всех показателей жирового обмена, в частности триглицеридов.

9. Для лучшего соблюдения приверженности АРТ у подростков желательно подбирать схемы АРТ с однократным приемом препаратов и меньшим количеством таблеток. У подростков, находящихся на длительном приеме АРТ (8-10 лет), во избежание отдаленных побочных реакций, желательно проводить актуализацию схем лечения, путем внедрения новых, улучшенных, безопасных АРВП, разрешенных к применению на территории Республики Казахстан.

10. Подход к выбору АРВП (кости, почки). Представитель класса Ингибиторов протеазы «Дарунавир» обеспечен самым высоким генетическим барьером в классе ингибиторов протеазы, в исследованиях отмечена его хорошая вирусологическая и иммунологическая эффективность. При применении комбинированных форм DRV с Тенофовиром (TDF) необходимо тщательное обследование пациентов на МПК и почечную патологию. Необходимо рассмотреть вопрос о рисках и пользе применения этих препаратов для пациентов с высоким риском переломов.

Среди ожидаемых в ближайшее время новых форм АРВ препаратов, для решения проблем патологии со стороны костной и мочевыделительной систем, следует отметить **Тенофовир алафенамид (ТАФ)**, который является модифицированной формой тенофовира дизопроксил фумарата (TDF). Препарат проникает в клетки более эффективно, обладает меньшей токсичностью, а значит, что влияние на почки и костную ткань будет значительно ниже, чем при использовании TDF.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Letendre S.L., Ellis R.J., Ances B.M., McCutchan J.A. Neurologic complications of HIV disease and their treatment // Top HIV Med. – 2010. – Vol. 18(2). – P. 45-55
- 2 Girard P.M., Campbell T.B., Grinsztejn B. et al. Pooled week 96 results of the phase III DUET-1 and DUET-2 trials of etravirine: further analysis of adverse events and laboratory abnormalities of special interest // HIV Med. – 2012. – Vol. 13. – P. 427-435
- 3 Waters L., Fisher M., Winston A. et al. A phase IV ... individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine // AIDS. – 2011. – Vol. 25(1). – P. 65-71
- 4 Kalyesubula R., Kagimu M., Opio K.C. et al. Hepatotoxicity from first line antiretroviral therapy: an experience from a resource limited setting // Afr Health Sci. – 2011
- 5 Kaspar M.B., Sterling R.K // BMJ Open Gastro. – 2017. – Vol. 4:e000166. doi:10.1136/bmjgast-2017-000166
- 6 Division of AIDS 2.1, March 2017. National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services
- 7 Schechter M. et al. IDSA 2009. Abstract 284
- 8 Campbell T. et al. IAS Conference, Cape Town 2009, #MOPEB038.
- 9 Clotet B. et al // J Antimicrob Chemother. – 2010. – Vol. 65. – P. 2450–2454
- 10 Bánhegyi D. et al. 11th EACS, Madrid, Spain, 24–27 October 2007. Abstract P7.3/03
- 11 Division of AIDS table for grading the severity of adult and paediatric adverse events. DAIDS 2007
- 12 Marco daCosta DiBonaventura, Shaloo Gupta, Michelle Cho & Joseph Mrus (2012): The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use, AIDS Care: Psychological and Sociomedical Aspects of AIDS/HIV, 24:6, 744-755
- 13 O'Brien M.E., Clark R.A., Besch C.L., Myers L., Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2003. – Vol. 34. – P. 407–414
- 14 Landovitz R.J. et al. Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir with FTC/TDF: ACTG A5257. Abstract 85. Presented at 21st CROI 2014
- 15 Aberg J.A., Tebas P., Overton E.T. et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2012. – Vol. 28(10). – P. 1184-1195
- 16 Mills A.M., Nelson M., Jayaweera D. et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis // AIDS. – 2009. – Vol. 23(13). – P. 1679-1688
- 17 Anthony S. Wierzbicki, Scott D. Purdon, Timothy C. Hardman, Ranjababu Kulasegaram & Barry S. Peters (2008) HIV lipodystrophy and its metabolic consequences: implications for clinical practice // Current Medical Research and Opinion. – 2008. – Vol. 3. – P. 609-624
- 18 Farahani. et al // Int J STD AIDS. – 2017. – Vol. 28(7). – P. 636-650
- 19 Gutierrez. et al // PLoS One. – 2017. – Vol. 12(5):e0176686.
- 20 Lyons A. et al. Is HIV infection duration association with myocardial infarctions? 15th European AIDS Conference, Barcelona, abstract PS11/3, 2015
- 21 Mark Mascolini, Cardiovascular Risk Factors With HIV Infection: A Long and Motley List. – 2013. – Vol. 18, No. 1. ISSN 2163-6842
- 22 Нугманова Ж.С., Габдуллина Г.Х., Токарев А.Г., Куржангулова А.М., Ахметова Г.М., Калжанбаева Г.Р., Курмангалиева Г.С., Ковтуненко Н.Г. Минеральная плотность костной ткани при ВИЧ-инфекции // Вестник КазНМУ. – 2017. - №3. – С. 53-58

Для цитирования: Резолюция экспертного совета. «Расширение доступа лиц, живущих с ВИЧ, к антиретровирусной терапии, и меры предупреждения осложнений» // Медицина (Алматы). – 2018. - №12(198). – С. 66-77.

For reference: Resolution of the Expert Committee. «Expanding access to antiretroviral therapy for people living with HIV and prevention of complications». *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;12(198): 66-77. (In Russ). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-66-77

УЧАСТНИКИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА:

Трумова Ж.З.



Кужелева А.А.



Ахметова Г.М.



Абдукаримова С.А.



Сапарова Ж.И.



Жиенгалиева А.Т.



Сорокина М.Е.



Нургожина Г.С.

