

ОБЗОРЫ

© ГАЛЕГОВ Г.А., 2017

УДК 615.281.8.03:616.98:678.828.6]-092:617.017.1.064

Галегов Г.А.

ФОСФАЗИД (НИКАВИР) — ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Представлены убедительные доказательства высокой терапевтической активности и хорошей переносимости фосфазида в лечении ВИЧ/СПИД-инфекции в плане применения в настоящее время в различных схемах высокоэффективной антиретровирусной терапии, терапии ВИЧ-инфекции у пациентов с одновременно протекающим хроническим вирусным гепатитом С, терапии ВИЧ-инфекции у пациентов с одновременно протекающим туберкулезом. Терапевтические возможности фосфазида четко проявляются в процессе профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Имеются все основания для использования фосфазида в схемах антиретровирусной терапии первого ряда.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека; фосфазид; эффективность.

Для цитирования: Галегов Г.А. Фосфазид (никавир) — высокоэффективный лекарственный препарат для лечения ВИЧ/СПИД-инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(1): 5-11.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-1-5-11>

Galegov G.A.

PHOSPHAZIDE (NIKAVIR) IS A HIGHLY EFFECTIVE DRUG FOR THE TREATMENT OF HIV/AIDS INFECTION

D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Federal State Budgetary Institution «Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation

Convincing evidence for high therapeutic activity and tolerability of Phosphazide in the treatment of HIV/AIDS-infection is given. Phosphazide is currently used in various regimens of highly active antiretroviral therapy, as well as in the HIV therapy in patients with simultaneously acquired chronic hepatitis C or tuberculosis. Therapeutic possibilities of Phosphazide were clearly manifested in the prevention of HIV transmission from mother to child. There is every reason to use Phosphazide in first-line antiretroviral therapy.

Key words: immunodeficiency virus; Phosphazide; effective.

For citation: Galegov G.A. Phosphazide (nikavir) is a highly effective drug for the treatment of HIV/AIDS infection.

Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal). 2017; 62(1): 5-11. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-1-5-11>

For correspondence: George A. Galegov, Professor, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of chemotherapy of viral infections, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Federal State Budgetary Institution «Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation.

E-mail: g.galegov@yandex.ru

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 24 May 2016

Accepted 11 October 2016

Антиретровирусная лекарственная терапия ВИЧ-инфекции и СПИДа впервые стала осуществляться в США с марта 1987 г., когда начали регулярно применять нуклеозидный препарат азидотимидин (АЗТ, ретровир, зидовудин). В последующие годы до настоящего времени в практику вводятся новые модифицированные нуклеозиды. Все они относятся к классу ингибиторов фермента обратной транскриптазы ВИЧ (РНК-зависимой ДНК-полимеразы). Большое разнообразие антиВИЧ-лекарств обусловлено применением препаратов другой группы — ингибиторов протеазы ВИЧ, а также внедре-

нием в практику ингибитора фузии вируса в клетку фузона (энфувергид, Т-20) и ингибиторов интегразы ВИЧ ральтегравира и долутегравира. Значительно повышена эффективность лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа (с 1998 г.) благодаря применению сочетаний (комбинаций) антиВИЧ-лекарств с различным механизмом действия [1, 2].

В середине 80-х годов академик А.А. Краевский предложил исследовать на антиВИЧ-активность новую группу синтезированных в его лаборатории нуклеозидсодержащих соединений, включающих модифицированную

Для корреспонденции: Галегов Георгий Артемьевич, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. химиотерапии вирусных инфекций Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: g.galegov@yandex.ru

фосфатную группу в положении 5'. Такие соединения относятся уже к классу модифицированных нуклеотидов, имеющих двойную структурную модификацию как по сахарному компоненту, так и по 5'-фосфатной группе [2]. Была синтезирована большая серия подобных соединений и подробно исследована их антиВИЧ-активность. Наиболее приемлемым по цитотоксическим свойствам и антиВИЧ-активности оказался 5'-Н-фосфонат АЗТ в виде натриевой соли. Эти результаты были получены отечественными специалистами в 1987 г. и защищены серией патентов (патент РФ 1548.182 от 29.12.1987; патент США 5.043.437.27.8.1991; европейский патент 0-354-246 от 16.03.1994; патент Японии 1963937 от 08.1995; патент Республики Корея 106.957 от 12.01.1996), а также опубликованы в ряде изданий [3—7]. Исследования были выполнены в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН и в Кардиологическом научном центре Минздрава России. Препарат получил название «фосфазид» (никавир), который стал изучаться в последующие годы по программе доклинических исследований, кроме подробно исследованной его антиВИЧ-активности, было предпринято токсикологическое и фармакологическое исследования. Препарат прошел успешно все 3 фазы клинического изучения, был утвержден Фармакологическим комитетом Минздрава России, получил регистрацию и с конца 1999 г. его начали официально использовать в качестве антиретровирусного лекарства. Никавир (фосфазид) в настоящее время производится в виде таблеток (ООО АЗТ ФАРМА К.Б., Москва) и регулярно используется для лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа на территории Российской Федерации.

Важно отметить, что достижения отечественных химиков и вирусологов заключаются в том, что они впервые обнаружили (1987) высокие антиретровирусные свойства подобной группы фосфорсодержащих химических соединений, опередив на 2—3 года специалистов США, Бельгии и Чехии [8].

Исследования антиВИЧ-активности фосфазид (никавира) на разработанной в нашей стране химиотерапевтической модели стали выполняться с октября 1986 г. при изучении действия фосфазид и большой группы аналогичных соединений в отношении репродукции ВИЧ-1 в культурах лимфобластоидных клеток H9, MOLT и MT-4. В методическом плане в основе примененных методов культивирования ВИЧ *in vitro* и оценки антиВИЧ-1-действия испытуемых соединений лежали экспериментальные методические разработки группы вирусологов США, которые впервые описали антиВИЧ-1-активность АЗТ [5, 9].

Предварительно исследовали цитотоксическое действие фосфазид сравнительно с АЗТ. Было четко показано, что фосфазид, например, в диапазоне концентраций от 0,25 до 15 мкМ значительно уменьшает количество клеток, экспрессирующих вирусный антиген. Количество живых клеток значительно увеличивается по сравнению с контрольными, т. е. зараженными вирусом культурами без препарата. Например, под влиянием ВИЧ-инфекции количество живых клеток сокращалось с 97 до 18%. Количество клеток, экспрессирующих вирусный антиген, было равно 69%. Под влиянием антиВИЧ-действия фосфазид количество живых клеток увеличилось до 72%, а количество клеток, экспрессирующих вирусный антиген, снизилось до 20%. Вместе с тем было

сделано важное наблюдение, отличающее фосфазид от АЗТ. Фосфазид оказался для всех клеточных линий значительно менее цитотоксичным, чем АЗТ [4, 7, 10].

Благодаря меньшей цитотоксичности индекс селективности фосфазид оказался более чем в 2 раза выше, чем АЗТ. Очень важно, что результаты исследований, свидетельствующие о значительной антиВИЧ-1-активности фосфазид, впервые полученные отечественными специалистами (Галегов Г.А., Корнеева М.Н., Носик Д.Н.) в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского (Москва), были принципиально подтверждены в последующем и рядом зарубежных и отечественных авторов. Всеми исследовательскими группами было показано, что фосфазид значительно менее цитотоксичен по сравнению с АЗТ для лимфобластоидных линий клеток. Например, группа канадских авторов установила, что фосфазид (никавир) и АЗТ проявляли выраженную активность в отношении экспериментальной ВИЧ-1-инфекции в мононуклеарных клетках крови. Однако цитотоксичность АЗТ для этих клеток оказалась в 33 раза большей по сравнению с цитотоксичностью фосфазид. Индекс селективности фосфазид был в 13,6 раза выше, чем АЗТ [11—13].

Принципиальной позицией, характеризующей фосфазид, явилось изучение формирования резистентности к этому антиВИЧ-1-лекарственному препарату. Хорошо известно, что к каждому антиретровирусному препарату формируются варианты (мутанты) ВИЧ-1 с лекарственной устойчивостью. Это связано со структурными изменениями в геноме ВИЧ-1 — замнами одного или нескольких нуклеиновых оснований. Было установлено, что репродукция ВИЧ-1 со сниженной в 5—7 раз чувствительностью к АЗТ достоверно подавляется фосфазидом [14]. Далее было обнаружено, что формирование сниженной чувствительности ВИЧ-1 к фосфазиду реализуется достоверно медленнее, чем к АЗТ. Резистентность к фосфазиду развивается при пассивировании вируса в течение 72 дней (10 инфекционных циклов), к АЗТ — 26 дней (6 инфекционных циклов), а к ламивудину — 16 дней (4 инфекционных цикла) [13]. Вместе с тем установлено, что после медленно формируемой в эксперименте сниженной чувствительности ВИЧ-1 к фосфазиду в геноме ВИЧ-1 (область обратной транскриптазы) возникает мутация в кодоне 67, которая характерна и для АЗТ.

В дальнейших доклинических исследованиях фосфазид были изучены его токсикологические и фармакологические свойства по программе Фармакологического комитета Минздрава России. Такие трудоемкие исследования были проведены в НИИ экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-исследовательского комплекса Е.В. Арзамасцевым и Е.Т. Гнеушевым. Первые исследования показали, что фосфазид относится к категории малотоксичных веществ. Величина ЛД₅₀ (средняя смертельная доза) для мышей BALB/c при однократном внутрижелудочном введении составляла 9000—11000 мг/кг, при внутрибрюшинном введении — 2400—2800 мг/кг. АЗТ более токсичен по этим базовым показателям [15].

При изучении побочного действия фосфазид в виде таблетированной лекарственной формы не отмечено изменений в гематологических (гранулоцитопении или анемии) и биохимических показателях при ежедневном (в течение 30 дней) введении собакам [15].

Фосфазид не обладал мутагенными свойствами при

использовании базовых методик (определение доминантной летальности и теста Эймса) и не оказывал ДНК-повреждающее и аллергизирующее действие, не тератогенен и не эмбриотоксичен. Фосфазад (никавир) в виде лекарственных форм (таблеток и капсул) хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (время полного всасывания 3 ч; время полувыведения из организма 2,5 ч; максимальная концентрация в крови 25 мкг/мл достигается через 2,5—3 ч). В этом контексте очевидно, что фосфазад в виде лекарственных форм характеризуется более медленным всасыванием, чем АЗТ.

Важно отметить, что продолжительность среднего временного периода удержания фосфазада в плазме крови почти в 4 раза больше по сравнению с АЗТ. Поэтому реально рекомендовать его более редкий прием по сравнению с АЗТ. Важно также, что фосфазад, используемый в таблетках и капсулах, проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинно-мозговой жидкости, попадая в центральную нервную систему [16].

Высокий уровень антиВИЧ-активности фосфазада *in vitro* сочетается с одновременно низким (значительно меньшим, чем у АЗТ) уровнем цитотоксичности, благоприятными фармакокинетическими показателями и низким уровнем токсичности для лабораторных животных. Таким образом, весь комплекс доклинического изучения фосфазада обосновывал целесообразность его дальнейшего изучения в клинике, начиная с первой фазы клинического исследования, т. е. безвредности и переносимости. Такое исследование проводилось в нашей стране в 1997 г. и имело регистрацию RUS 3A98, протокол 125196 [16]. Это трудоемкое клиническое исследование было проведено по мультицентровой системе, в частности в Российском научно-методическом центре по профилактике и борьбе со СПИДом (Москва) [21].

Основные первые полученные результаты: фосфазад достаточно хорошо переносится всеми пациентами, отсутствуют основные нежелательные явления (побочные эффекты), наблюдаемые при приеме АЗТ (наиболее частые — развитие анемии, нейтропении). Такие тщательно проведенные трудоемкие исследования обосновали целесообразность перехода ко второй фазе клинического изучения фосфазада, т. е. исследованию его терапевтической эффективности в качестве средства монотерапии. В ходе 12-недельного приема фосфазада 103 ВИЧ-инфицированными пациентами четко проявилось его антиретровирусное действие, которое выразилось в среднем увеличении количества CD4-позитивных лимфоцитов на 80 в 1 мм³. Снижение вирусной нагрузки было достоверным: уровень РНК ВИЧ в плазме крови снизился на 0,44—0,53 lg.

Первое исследование, посвященное применению фосфазада (никавира) в составе комбинированной антиретровирусной терапии (АРВТ), выявили его большие терапевтические возможности [15, 16].

Относительно применения фосфазада в составе высокоактивной АРВТ можно отметить, что включение его в различные схемы высокоэффективной терапии позволило оценить эффективность и безопасность этого препарата как средства лекарственной терапии ВИЧ/СПИД-инфекции. Реализованы следующие схемы:

- фосфазад + зальцитабин или ламивудин + саквинавир или индинавир (17 пациентов);
- фосфазад + диданозин + невирапин (25 пациентов);
- фосфазад + диданозин + саквинавир/ритонавир (25 пациентов).

Во всех трех исследованиях отмечена низкая токсичность и хорошая переносимость фосфазада (Кравченко А.В., Канестри В.Г., Юрин О.Г.).

В последующем исследовании у 47 ВИЧ-инфицированных пациентов зидовудин (АЗТ) был заменен на фосфазад из-за появления тошноты и рвоты (40,4%), анемии (46,8%) и гранулоцитопении (12,8%), причем у 44,7% пациентов фосфазад применялся в качестве средства монотерапии, а у 55,3% — в составе высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Ни у одного пациента не наблюдали серьезных нежелательных явлений при приеме фосфазада, и отмены препарата не требовалось ни в одном случае. У 6,4% пациентов отмечено появление тошноты легкой степени выраженности и у 2% — явления анемии I степени токсичности. Через 36—48 недель после замены зидовудина фосфазадом было обнаружено увеличение количества CD4+ Т-лимфоцитов на 80—100 в 1 мм³ [17].

В ходе сравнительного исследования терапевтической эффективности фосфазада и комбивира (зидовудин + ламивудин) получены следующие принципиальные результаты. В исследовании включены 2 группы пациентов, 1-я группа состояла из 18 пациентов. Они получали фосфазад + ламивудин + эфавиренз или лопинавир/ритонавир. Пациенты 2-й группы (28) получали зидовудин + ламивудин + эфавиренз. Исходный уровень вирусной нагрузки у пациентов 1-й группы был на 11,3% ниже, чем у пациентов 2-й группы. У больных 1-й группы исходное число CD4+ Т-лимфоцитов было в 1,4 раза ниже, чем у пациентов 2-й группы. В ходе исследования установлено отсутствие симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациентов обеих групп начиная с 12-й недели приведенной лекарственной терапии. Снижение уровня вирусной нагрузки на 1,86 lg через 4 недели наблюдалось у пациентов 1-й группы, в то время как у пациентов 2-й группы снижение составило 1,36 lg. К 36-й неделе терапии уровень вирусной нагрузки у пациентов обеих групп снизился до уровня чувствительности тест-системы (менее 500 РНК-копий в 1 мл). Достоверный прирост CD4+ Т-лимфоцитов был достигнут у пациентов 1-й группы через 24 недели терапии, а у пациентов 2-й группы — через 36 недель [18]. Следовательно, применение фосфазада (1-я группа) обеспечивает более раннее снижение вирусной нагрузки и достоверный рост количества CD4+ Т-лимфоцитов в условиях более тяжелого исходного состояния пациентов по сравнению с пациентами 2-й группы.

Высокий уровень значимости фосфазада в лечении ВИЧ/СПИД-инфекции был обнаружен у пациентов с одновременно протекающим вирусным гепатитом С и у пациентов с одновременно протекающим туберкулезом легких. Системная лекарственная терапия одновременно протекающих ВИЧ/СПИД-инфекций и хронического гепатита С (ХГС) в настоящее время реализуется на основе строго соблюдаемых принципов совместимости лекарств, учитывая их разнообразие при данных видах инфекционных патологий. Были проведены обстоятельные клинические исследования, предусматривающие лечение одновременно протекающих ВИЧ/СПИД-инфекций и ХГС. В 1-ю группу было включено 50 пациентов. Каждый пациент получал фосфазад, ламивудин, эфавиренз или лопинавир/ритонавир. Параллельно проводилась стандартная терапия ХГС с применением рибавирина и пегилированного альфа-интерферона. Во 2-й группе участвовал 31 пациент, у которого фосфазад

был заменен на абакавир и далее ламивудин, эфавиренз или лопинавир/ритонавир. Результаты лечения следующие: быстрый вирусологический ответ (БВО) — снижение вирусной нагрузки гепатита С до неопределяемых значений через 4 недели лечения у пациентов 1-й группы составил 62,5%, у пациентов 2-й группы — 33,3%. Полный ранний вирусологический ответ (ПРВО) — снижение вирусной нагрузки гепатита С до неопределяемых значений через 12 недель лечения у пациентов 1-й группы составил 95,8%, у пациентов 2-й группы — 54%. У 90% пациентов через 12 недель лечения сохранялся уровень РНК ВИЧ менее 400 копий РНК в 1 мл плазмы крови. Количество CD4+ Т-лимфоцитов в 1-й группе увеличилось на 87 кл/мм³, у пациентов 2-й группы — на 133 кл/мм³. У 90% пациентов обеих групп не наблюдалось развитие гематологических осложнений. На эффективность лечения ХГС в таких условиях указывает показатель снижения уровня активности аланинтрансаминазы сыворотки крови, который проявился после 12 нед лечения. Полученные результаты одновременного лечения ВИЧ/СПИД-инфекции и ХГС свидетельствуют о том, что включение в схему лечения препарата фосфазид обеспечивает в отношении ВИЧ/СПИД-инфекции устойчивый терапевтический эффект, не сопровождающийся развитием явлений анемии с отсутствием необходимости отмены этого препарата. Одновременно с этим было установлено явление полной сочетаемости ежедневного введения фосфазид и рибавирина у такого рода пациентов [19].

В другом исследовании сравнивали применение фосфазид с абакавиром, зидовудином и ставудином в схемах АРВТ у больных, получающих лечение при ХГС [20].

Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от принимаемого нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) в составе комбинации антиретровирусных препаратов: 26 больных получали зидовудин 600 мг в сутки (в составе комбинированного препарата комбивир — зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг) («ВиВ Хелскер», Великобритания), 26 больных — абакавир 600 мг в сутки (в составе комбинированного препарата кивекса — абакавир 300 мг + ламивудин 150 мг) («ВиВ Хелскер», Великобритания), 28 больных — ставудин 60 мг в сутки («Эмкюр Фармасьютикалз Инк.», США) + ламивудин 300 мг в сутки («ВиВ Хелскер», Великобритания) и 29 больных — фосфазид 800 мг в сутки (ООО АЗТ ФАРМА К.Б., Россия) + ламивудин 300 мг в сутки. Третьим препаратом был ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) эфавиренз 600 мг в сутки («Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды), который получали 49 (44,9%) больных, или бустированный ритонавиром 100 мг в сутки («Хетеро Драгс Лтд.», Индия) ингибитор протеазы (ИП) атазанавир 300 мг в сутки («Бристол-Майерс Сквипб Компани», США), дарунавир 800 мг в сутки («Янссен-Орто ЛЛС», Пуэрто-Рико), лопинавир 800 мг в сутки («Эбботт ГмбЧ и Ко. КГ», Германия) — 58 (53,3%) больных, 2 (1,8%) больных получали ингибитор интегразы (ИИ) ралтеgravир 800 мг в сутки («Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды).

Лечение гепатита проводили в соответствии с рекомендациями по лечению хронических гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией [21, 22]. Продолжительность терапии определялась генотипом вируса гепатита С. Применяли пегилированный интерферон ($\alpha 2a$ -пегинтерферон (пегасис) («Хоффманн—ля Рош», Швейцария) в дозе 180 мкг/нед или $\alpha 2b$ -пегинтерферон (пегинтрон) в дозе

1,5 мг/кг/нед («Шеринг Плау», Ирландия) и рибавирин (ООО «Озон», Россия), дозировки которого в целях исключения лекарственного взаимодействия рибавирина с НИОТ рассчитывали исходя из 13,5 мг на 1 кг массы тела в сутки. Эффективность лечения ХГС оценивали по наличию РНК вируса гепатита С в сыворотке крови на 4-й неделе лечения: БВО на 8-й и 12-й неделе; ПРВО на 24-й и 48-й неделе (у больных с генотипом 1) и через 24 недели после окончания терапии — устойчивый вирусологический ответ (УВО).

В результате исследования было установлено, что доля больных с УВО достоверно больше в группах, получавших в составе схем АРВТ зидовудин (73,7%), ставудин (71,4%), фосфазид (65,0%), по сравнению с пациентами, получавшими абакавир (41,7%; $p < 0,05$). Связать эти результаты с большей долей больных, имеющих генотип вируса 1b в этой группе (53,8%) нельзя, так как в группе получавших в схеме фосфазид (51,7%) доля больных с генотипом 1 сопоставима с группой получавших абакавир.

Удельный вес больных, достигших БВО, был достоверно выше в группе фосфазид — 33,3% от числа достигших УВО по сравнению с пациентами (от 10 до 15%), получавшими другие НИОТ. Доля больных с ПРВО (из числа с УВО) достоверно больше в группах, получавших зидовудин (94,8%), ставудин (95,0%), фосфазид (94,6%), по сравнению с пациентами, получавшими абакавир (70,0%; $p < 0,05$).

Средние значения CD4+-лимфоцитов во всех группах пациентов в течение всего периода лечения были стабильны в пределах 350—415 кл/мкл. Комбинированный препарат кивекса, имеющий в составе абакавир, является самым дорогостоящим. В то же время зарегистрирована самая низкая эффективность противовирусной терапии ХГС при использовании в схеме АРВТ абакавира. Это в свою очередь требует повторного курса лечения пегилированными интерферонами и противовирусными препаратами.

Таким образом, фосфазид имеет преимущества перед другими нуклеозидными ингибиторами при лечении сочетанных инфекций (ВИЧ + ХГС).

Авторы работы [20] отмечают, что одним из факторов, способствующих более широкому использованию фосфазид, может стать комбинированный препарат, содержащий фосфазид и ламивудин. Такая комбинированная форма повысит комплаентность пациентов и сделает предпочтительным ее использование при лечении ХГС на фоне АРВТ ВИЧ-инфекции.

Другим важным аспектом, также социально значимым, является лечение ВИЧ/СПИД-инфекции у пациентов с одновременно протекающим туберкулезным процессом [23]. Это требует одновременного применения антиВИЧ- и противотуберкулезных лекарств. Совершенно очевидно, что эффективное лечение ВИЧ/СПИД-инфекции у такого рода пациентов приводит одновременно к повышению эффективности лечения туберкулеза легких.

Рассмотрим эффективность лечения ВИЧ/СПИД-инфекции у пациентов с одновременно протекающим туберкулезом при включении в схему высокоэффективной терапии ВИЧ-инфекции отечественного антиретровирусного препарата фосфазид. Данное клиническое исследование предполагает наличие двух групп пациентов. 1-я группа получала стандартную противотуберкулезную терапию в виде изониазида, пипразинамида, рифампицина и этамбутола, например в случае диссеминиро-

ванного туберкулеза легких. Такая терапия сочеталась с применением антиВИЧ-лекарств фосфазида, комбинируемого с известными антиВИЧ-лекарствами, нуклеозидными (диданозином и ламивудином), а также с нуклеозидным ингибитором эфавиренц. 2-я группа пациентов получала вместо фосфазида и диданозина комбивир и, естественно, стандартную противотуберкулезную терапию. Данное клиническое исследование выполняли в течение 6 мес. Его результаты четко указывают на постоянно прогрессирующее количество CD4+-лимфоцитов в сыворотке, которое наблюдалось у пациентов обеих групп. Количество CD4+-клеток в течение года увеличивалось в 3 раза у пациентов в обеих группах, например со 127 до 407 в 1-й группе и со 122 до 402 во 2-й группе, причем эффективность антиВИЧ-терапии стала проявляться по этому базовому показателю уже через 2 недели лечения, т. е. в 1-й группе пациентов, получавших фосфазад, и во 2-й группе пациентов, получавших комбивир. На фоне лечения у пациентов обеих групп установлено снижение вирусной нагрузки. Исходно количество РНК ВИЧ у пациентов 1-й группы пациентов, получавших фосфазад, было равно 798 993 РНК-копии в 1 мл. Во 2-й группе количество РНК ВИЧ было равно 1 397 344 РНК-копии в 1 мл. В обеих группах уже через 4 недели от начала специфической химиотерапии наблюдалось эффективное снижение количества вирусной РНК в обеих группах. Через 6 мес применения антиретровирусных препаратов у 13 (54,2%) пациентов 1-й группы количество вирусной РНК было ниже определяемого уровня, у пациентов 2-й группы такой эффект наблюдался у 11 (45,8%) пациентов. В этом контексте важно, что отсутствовала отмена АРВТ в 1-й группе, пациенты которой получали фосфазад по причине развития побочных эффектов. Во 2-й группе прекращение антиВИЧ-терапии имело место у 3 пациентов, у которых развились явления анемии, что, как известно, связано с приемом зидовудина. Спустя месяц после АРВТ у пациентов, получавших фосфазад, и в последующие 5 мес уровень гемоглобина был достоверно выше, чем в группе пациентов, получавших зидовудин. Иными словами, применение комбивира (АЗТ + ламивудин) вызывает явления угнетения гемопоэза, которое максимально выражено на 2-м и 3-м месяцах от начала АРВТ. Применение фосфазида, как указывают авторы этого обстоятельного исследования, не приводит к значительным нарушениям уровня клеток крови у ВИЧ-инфицированных пациентов с одновременным течением туберкулезного процесса. Важным итогом этого исследования стало то, что в результате применения ВААРТ наблюдалась положительная клиничко-рентгенологическая динамика по туберкулезу более чем у половины пациентов, а к концу стационарного лечения у большинства прекратилось бактериовыделение.

Важные результаты применения фосфазида (в сравнении с комбивиром) получены при его применении в химиопрофилактике вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к новорожденному [18]. В этом плане было предпринято исследование, включавшее 2 группы: 1-я группа — 18 беременных женщин, получавших фосфазад + ламивудин + лопинавир/ритонавир, а также зидовудин во время родового процесса, и зидовудин получали новорожденные. Во 2-ю группу вошли 18 беременных женщин, которые получали зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир, а также зидовудин во время родового процесса, и зидовудин получали но-

ворожденные. В обеих группах более чем у половины обследованных ВИЧ-инфицированных женщин (стадия 4А) обнаружены проявления кандидозного поражения слизистой оболочки полости рта. У 12 пациенток был диагностирован гепатит С. Все женщины родили живых детей. Родовой процесс протекал без осложнений. Случаев грудного вскармливания не было. Новорожденные дети через 6 и 12 недель были обследованы на наличие ВИЧ-инфекции с помощью стандартных процедур. Результаты анализа на ВИЧ были отрицательными у всех новорожденных в обеих группах. Следовательно, фосфазад, применяемый беременными женщинами, обеспечивал высокий лечебный химиотерапевтический эффект, блокируя передачу ВИЧ-инфекции от матери к новорожденному ребенку [24].

В другом исследовании проведено сравнение эффективности и безопасности использования фосфазида и зидовудина для профилактики перинатального инфицирования ВИЧ у 209 беременных, наблюдавшихся в 2000—2011 гг. в Нижегородском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (Мошкович Г.Ф., Минаева С.В.). Были сформированы следующие группы наблюдения:

— в 1-й группе 85 беременных получали АЗТ по 600 мг в сутки начиная с 14—16-й недели беременности;

— во 2-й группе 58 беременных получали фосфазад по 800 мг в сутки начиная с 14—16-й недели беременности;

— в 3-й группе 25 беременных получали АЗТ по 600 мг в сутки начиная с 26—28-й недели беременности;

— в 4-й группе 25 беременных получали фосфазад по 800 мг в сутки начиная с 26—28-й недели беременности;

— в 5-й группе 16 беременных получали профилактику с 14—16-й недели беременности АЗТ по 600 мг в сутки, затем, после снижения уровня гемоглобина ниже 110 г/л препарат был заменен на фосфазад по 800 мг в сутки. Чаще всего такое снижение регистрировалось на 24—28-й неделе беременности.

Анализировали динамику гематологических показателей. Самый высокий уровень гемоглобина в начале профилактики установлен в группе со сменой препарата (5-я группа) — среднее значение $113,8 \pm 4,6$ г/л, медиана 112 г/л. При этом в динамике в этой группе наблюдалось самое большое снижение на 26—28-й неделе до $93,6 \pm 5,3$ г/л (медиана 100), т. е. на 20 г/л, однако при смене препарата на фосфазад был достигнут самый высокий уровень на 36—38-й неделе — до $115,7 \pm 11,3$ г/л (медиана 124).

Коррекция анемии при необходимости всем беременным проводилась по общепринятой схеме — использовали препараты, содержащие железо (феррумлек, сорбифер), фолиевую кислоту, поливитамины. Необходимо отметить, что во всех группах химиопрофилактика начиналась при уровне гемоглобина на нижней границе норы либо ниже нормальных значений (120 г/л) при анемии легкой степени. Изменение количества тромбоцитов в течение наблюдения во всех группах было статистически незначимо и не выходило за границы нормальных значений. Также анализировали динамику биохимических показателей билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и сахара крови. Независимо от принимаемого препарата и сроков начала профилактики динамика показателей была незначительной и находилась в пределах физиологической нормы, несмотря на то что в 3-й и 4-й группах пораженность хроническими

вирусными гепатитами достаточно высока. Прирост числа CD4-лимфоцитов был зарегистрирован во всех группах, наименьший — в 1-й группе (9 клеток), наибольший — в 5-й группе (27 клеток).

Вне зависимости от принимаемого препарата отмечено уменьшение вирусной нагрузки в процессе химио-профилактики. Наиболее значительное снижение вирусной нагрузки было достигнуто в группах беременных, получавших химиопрофилактику фосфазидом с 14-й недели, во 2-й группе (в 116 раз), а также начинавших с АЗТ и переведенных на фосфазид в 5-й группе (в 119 раз). Отмечено, что только при применении фосфазидом с 14-й недели был достигнут уровень вирусной нагрузки 365 копий, т. е. менее 1000 копий, значительно снижающий риск инфицирования плода и позволяющий провести родоразрешение через естественных родовые пути.

Риск заражения ребенка ВИЧ-инфекцией перинатальным путем при монотерапии как АЗТ, так и фосфазидом с 14—16-й недели беременности составил менее 2%, что соответствует международным критериям. Все гематологические (гемоглобин, тромбоциты) и биохимические показатели (общий билирубин, АЛТ, сахар крови) подтвердили безопасность фосфазидом. Применение в схемах химиопрофилактики фосфазидом показало его хорошую переносимость. Динамика иммунологических показателей — уровня CD4-лимфоцитов — характеризовалась увеличением количества клеток в большей степени при применении фосфазидом по сравнению с зидовудином.

Авторы статьи считают, что использование в схемах химиопрофилактики перинатального инфицирования ВИЧ препарата фосфазидом может быть рекомендовано с учетом его высокой эффективности и безопасности как препарата первого ряда или выбора [25].

Таким образом, накоплен большой практический материал в результате успешного применения фосфазидом в различных схемах ВААРТ ВИЧ-инфицированных пациентов, включая схемы, рекомендуемые особым группам пациентов, с анемией [17, 21, 26], беременным [16, 24, 25], с сочетанной инфекцией ВИЧ + ХГС [16, 19, 20], с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [23]. Имеются все основания для использования фосфазидом в схемах АРВТ первого ряда [21].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—3, 6—9, 11—13, 17, 24 см. REFERENCES)

- Тарусова Н.Б., Хорлин А.А., Краевский А.А., Корнеева М.Н., Носик Д.Н., Круглов Н.Б. и др. Подавление репродукции ВИЧ в культуре клеток 5'-фосфанатами 3'-азидо-2',3'-дидезоксирибонуклеозидов. *Молекулярная биология*. 1989; 23(6): 1716—23.
- Галегов Г.А., Корнеева М.Н., Носик Д.Н., Килессо Т.Ю., Краевский А.А. Азидотимидин и некоторые его аналоги как ингибиторы репродукции ВИЧ в культуре клеток. *Молекулярная биология*. 1988; 22(3): 802—6.
- Килессо Т.Ю., Тарусова Н.Б., Атражева Е.Д., Куханова М.К., Шуленин С.В., Бобков А.Ф. и др. Сравнительный ингибиторный анализ биосинтеза ДНК, катализируемого ретровирусной обратной транскриптазой. *Биоорганическая химия*. 1990; 16(4): 531—6.
- Селимова Л.М., Краевский А.А., Галегов Г.А. Комбинация фосфазидом и криксиваном ингибирует репликацию штаммов ВИЧ-1, резистентных к азидотимидину. *Доклады Академии наук*. 1999; 369(6): 847—9.
- Покровский В.В., ред. *ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медицина; 2000.
- Кравченко А.В. Применение никавира в составе антиретровирусной терапии. *Медицинская кафедра*. 2004; 2(10): 166—72.

- Иванова Э.С., Воробьева Н.Н. Трехкомпонентная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции с применением фосфазидом. В кн.: Орлов О.А., Корюкина И.П., ред. *Сборник материалов V (XIV) Международной научной конференции «Онкология — XXI век. Здоровье нации — XXI век»*. Сполето; 2010.
- Кравченко А.В., Куимова У.А., Канстри В.Г., Ганкина Н.Ю., Серебровская Л.В. Применение препарата фосфазидом в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С, получавших лечение ХГС. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012; 4(2): 64—72.
- Мошкович Г.Ф., Минаева С.В., Варлова Л.В., Горяева М.П., Гуляева С.С. Тихонова Е.В. Сравнительные исследования применения нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в схемах антиретровирусной терапии у больных, получающих лечение хронического гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(1): 34—9.
- Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канстри В.Г., Афонина Л.Ю. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014; 6 (Прил): 1—43.
- Барлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. М.: Валент; 2012.
- Пантелеев А.М., Голиусова М.Ю., Кабанова В.И. Результаты применения фосфазидом (никавира) у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2010; 2(2): 75—9.
- Мошкович Г.Ф., Минаева С.В. Результаты ретроспективного исследования применения фосфазидом и азидотимидина для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2013; 5(1): 90—6.
- Мошкович Г.Ф., Минаева С.В. Исследование применения фосфазидом в альтернативных схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2013; 5(4): 57—61.

REFERENCES

- Barlett J.G., Gallant J.E., eds. *Medical Management of HIV Infection*. Baltimore: John Hopkins University; 2003.
- DeClercq E. HIV inhibitors targeted at the reverse transcriptase. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1992; 8(2): 119—34.
- Krayevsky A.A., Watanabe K.A., eds. *Modified Nucleosides as Anti-AIDS Drugs. Current Status and Perspectives*. Moscow: Bioinform, 1993.
- Tarusova N.B., Khorlin A.A., Kraevskiy A.A., Korneeva M.N., Nosik D.N., Kруглов N.B. et al. Inhibition of HIV reproduction in cell culture by 5'-phosphonates of 3'-azido-2',3'-dideoxynucleosides. *Molekulyarnaya biologiya*. 1989; 23(6): 1716—23. (in Russian)
- Galegov G.A., Korneeva M.N., Nosik D.N., Kилессо T.Yu., Kraevskiy A.A. The effect of 3'-azido-3'-deoxynucleosides on the reproduction of AIDS virus in cell culture. *Molekulyarnaya biologiya*. 1988; 22(3): 802—6. (in Russian)
- Krayevsky A.A., Galegov G.A. The anti-HIV activity of nucleotide compounds. *Virology Review*. 1995; 5(4): 55—82.
- Tarussova N.V., Krayevsky A.A., Korneyeva M.N., Galegov G.A. New phosphonate derivatives of nucleotides analogues as anti-HIV agents. *Collect. Czech. Chem. Commun*. 1990; 55: 133—6.
- Martin E.J., ed. *The Nucleotide Analogs as Antiviral Compounds*. Washington D.C.: American Chemical Assotion; 1989.
- Mitsuya H., Weinhold K.J., Furman P.A., St Clair M.H., Lehrman S.N., Gallo R.C. et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BWA509U): an antiviral agent that inhibit the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1985; 82(20): 7096—100.
- Kилессо T.Yu., Tarusova N.B., Atrazheva E.D., Kukhanova M.K., Shulenin S.V., Bobkov A.F. et al. Comparative inhibitory analysis of DNA biosynthesis catalyzed by retrovirus reverse transcriptase. *Bioorganicheskaya khimiya*. 1990; 16(4): 531—6. (in Russian)
- Krayevsky A.A., Tarussova N.B., Zhu Q.-Y., Vidal P., Chou T.C., Baron P. et al. 5'-Hydrogenphosphonates and 5'-methylphosphonates of sugar-modified pyrimidine nucleosides as potential anti-HIV-1 agents. *Nucleosides & Nucleotides*. 1992; 11(2-4): 177—96.
- Tarussova N.B., Kukhanova M.K., Krayevsky A.A., Karamov E.V., Lukashov V.V., Kornyalayeva G.V. et al. Inhibition of HIV reproduction by 5'-hydrogenphosphonates of 3'-azido-2',3'-dideoxynucleosides. *Nucleosides & Nucleotides*. 1991; 10(1-3): 351—4.
- Machardo J., Salomon H., Oliveira M., Tsoukas C., Krayevsky A.A., Wainberg M.A. Antiviral activity and resistance profile of phospho-

- hazide, a novel prodrug of AZT. *Nucleosides & Nucleotides*. 1999; 18(4-5): 901—6.
14. Selimova L.M., Kraevskiy A.A., Galegov G.A. Combination of phosphazide and crixivan inhibits replication of HIV-1 strains that are resistant to azidothymidine. *Doklady Akademii nauk*. 1999; 369(6): 847—9. (in Russian)
 15. Pokrovskiy V.V., ed. *Infection of AIDS: Clinic, Diagnostic, Treatment [ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение]*. Moscow: GEOTAR-Meditsina; 2000. (in Russian)
 16. Kravchenko A.V. The use of Nicavir as a compound part of antiretroviral therapy. *Meditsinskaya kafedra*. 2004; 2(10): 166—72. (in Russian)
 17. Yurin O., Kravtchenko A., Afonina L., Pokrovskiy V. Treatment of the patients with intolerance to AZT by phosphazid. In: *The drug therapy in HIV-infection: Proceedings of the 5th International Congress*. Glasgow. 2000; 14(Suppl. 4): 13.
 18. Ivanova E.S., Vorob'eva N.N. Triple antiretroviral therapy for HIV infection using Phosphazide. In: Orlov O.A., Koryukina I.P., eds. *Proceedings of the V (XIV) International Scientific Conference «Oncology — XXI Century. Health of the Nation — XXI Century» [Sbornik materialov V (XIV) Mezhunarodnoy nauchnoy konferentsii «Onkologiya — XXI vek. Zdorov'e natsii — XXI vek»]*. Spoleto; 2010. (in Russian)
 19. Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Kanestri V.G., Gankina N.Yu., Serebrovskaya L.V. The use of phosphazide in HAART regimens for treating HIV and viral hepatitis C in patients previously treated for HCV. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2012; 4(2): 64—72. (in Russian)
 20. Moshkovich G.F., Minaeva S.V., Varlova L.V., Goryaeva M.P., Gulyaeva S.S., Tikhonova E.V. Clinical and pharmaco-economic results of the usage of various HIV reverse transcriptase inhibitors in the schemes of antiretroviral therapy of patients receiving therapy for the chronic hepatitis C virus. *Voprosy virusologii*. 2016; 61(1): 34—9. (in Russian)
 21. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu. et al. Minutes of regular check-up and treatment of patients with HIV infection. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2014; 6(Suppl.): 1—43. (in Russian)
 22. Bartlett J., Gallant J., Pham P. *Clinical aspects of HIV-infection*. Moscow: Valent; 2012. (in Russian)
 23. Pantelev A.M., Goliusova M.Yu., Kabanova V.I. The results of phosphazide (Nicavir) use in HIV patients coinfecting with TB. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2010; 2(2): 75—9. (in Russian)
 24. Ivanova E.S., Shmagel' N.G., Vorob'eva N.N. Nikavir in Chemoprevention Regimens for Vertical HIV Transmission. In: *Kasenga F.H., ed. Understanding HIV/AIDS Management and Care — Pandemic approaches in the 21st century*. Rijeka: InTech; 2011.
 25. Moshkovich G.F., Minaeva S.V. The results of a retrospective study of the use of Phosphazide and AZT to prevent transmission of HIV from mother to child. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2013; 5(1): 90—6. (in Russian)
 26. Moshkovich G.F., Minaeva S.V. Efficacy and safety of Phosphazide in alternative ART regimens in HIV infected patients. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2013; 5(4): 57—61. (in Russian)

Поступила 24.05.16

Принята в печать 11.10.16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 578.832.1.083.2

Гребенникова Т.В.^{1,2}, Сыроешкин А.В.², Чичаева М.А.², Эспер С.А.¹, Львов Д.К.¹

ПРИРОДНЫЕ ОЧАГИ ГРИППА А В ЗАПАДНОЙ АРКТИКЕ

¹Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва;

²Медицинский институт Российского университета дружбы народов, 117198, г. Москва

Исследованы малые бухты птичьих арктических базаров Кольского полуострова (побережье Баренцева моря). Показано, что в бухтах под птичьим базаром в поверхностном микрослое (ПМС) и образцах аэрозоля обнаружена РНК вируса гриппа А. Проведено секвенирование нуклеотидных последовательностей гриппа в составе ПМС и аэрозоля, первичная структура фрагментов подтвердила их идентичность в ПМС и морском аэрозоле. Предложен механизм переноса вирусов по пути поверхностный микрослой — морской аэрозоль. Составлена кинетическая схема взаимодействия вирус — хозяин — биоценоз, позволяющая математически моделировать численность вирусной популяции в зависимости от температуры.

Ключевые слова: *Западная Арктика; поверхностный микрослой; морской аэрозоль; вирус гриппа А; механизм переноса вирусов.*

Для цитирования: Гребенникова Т.В., Сыроешкин А.В., Чичаева М.А., Эспер С.А., Львов Д.К. Природные очаги гриппа А в Западной Арктике. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(1): 11-17.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-1-11-17>

Grebennikova T.V.^{1,2}, Syroeshkin A.V.², Chichaeva M.A.², Esper S.A.¹, Lvov D.K.¹

INFLUENZA A VIRUS IN THE WESTERN ARCTIC

¹Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation;

²Institute for Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation

Для корреспонденции: Гребенникова Татьяна Владимировна, д-р биол. наук, проф., член-корр. РАН, зав. лаб. молекулярной диагностики Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: t_grebennikova@mail.ru