
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.281.8.03:616.98:578.828.6]=092:612.017.1.064]=084

Иванова Э.С.¹, Воробьева Н.Н.², Шелудько В.С.²

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИКАВИРА В СХЕМАХ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

¹ГКУЗ «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь;²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, г. Пермь

Цель работы – изучить иммунологическую и вирусологическую эффективность отечественного антиретровирусного препарата никавир (в оптимальной дозе, доказанной предыдущими клиническими исследованиями) с ламивудином в сравнении с другими препаратами группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с калетрой в схемах перинатальной химиопрофилактики (ХП) ВИЧ-инфекции.

Методы. Обследованы 658 беременных в возрасте 16–39 лет и дети, рождённые ими. 1-я (281 человек) и 3-я (66 человек) группы получали никавир (производство ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.») с ламивудином в сочетании с калетрой, 2-я (281 человек) и 4-я (30 человек) группы сравнения – стаг и зидовудин соответственно с ламивудином в сочетании с калетрой. Эффективность ХП оценивалась по повышению количества CD4-лимфоцитов, снижению уровня вирусной нагрузки, числу детей, рождённых без ДНК ВИЧ в крови.

Результаты. На фоне проведённой терапии у всех обследованных к началу родов зарегистрирована вирусная нагрузка (ВН) ниже определяемого уровня и положительная динамика CD4-лимфоцитов. При применении схемы никавир + ламивудин + калетра выявлено более быстрое уменьшение уровня ВН, наиболее выраженное к 4-й неделе терапии, по сравнению с темпом снижения этого же показателя у беременных групп сравнения.

Выводы. Полученные результаты позволяют считать антиретровирусную терапию с включением никавира эффективной и рекомендовать приоритетное её использование в перинатальной профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; химиопрофилактика перинатальной передачи ВИЧ; никавир.

Для цитирования: Иванова Э.С., Воробьева Н.Н., Шелудько В.С. Опыт применения никавира в схемах перинатальной химиопрофилактики ВИЧ-инфекции: оценка иммунологической и вирусологической эффективности. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(5): 212-217. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-212-217>

Ivanova E.S.¹, Vorobeveva N.N.², Shelud'ko V.S.²

THE EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF NIKAVIR IN THE SCHEMES OF PERINATAL CHEMOPROPHYLACTICS OF HIV INFECTION: EVALUATION OF THE IMMUNOLOGICAL AND VIROLOGICAL EFFECTIVENESS

¹Perm Regional Center for AIDS and Infectious Diseases, Perm, 614088, Russian Federation;²Academician Ye. A. Wagner State Medical University, Perm, 614000, Russian Federation

Objective. The goal of this work was to study the immunological and virological efficacy of the domestic antiretroviral drug nicavir (at the optimal dose, as proven by previous clinical studies) with lamivudine, in comparison with other drugs of the group of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination with kaletra in perinatal HIV chemoprophylaxis regimens.

Methods. 658 pregnant women aged 16-39 years and children born to them were examined. The first group (281 people) and the third group (66 people) received the nicavir (manufactured by AZT PHARMA KB LLC) with lamivudine in combination with calyx; the second (281 people) and the fourth (30 people) of the comparison group, stag and zidovudine, respectively, with lamivudine in combination with calyx. The effectiveness of CP was assessed from the increase in the number of CD4 lymphocytes, reduction of the viral load, and the number of children born without HIV DNA in the blood.

Results. Against the backdrop of the therapy, the viral load below the detectable level and the positive dynamics of CD4 lymphocytes were registered in all examined women prior to childbirth. When applying the scheme of nicavir + lamivudine + kaletra, a more rapid decrease in the level of VH, most pronounced by week 4 of therapy, was found, as compared with the rate of decline of the same index in pregnant comparison groups.

Conclusions. The obtained results allow us to consider ART with the inclusion of nicavir effective and recommend its priority use in perinatal prevention of mother-to-child transmission of HIV.

Keywords: HIV infection; chemoprophylaxis of perinatal HIV transmission; nicavir.

Для корреспонденции: Иванова Эльвира Сергеевна, канд. мед. наук, заведующая отделом лечебной помощи, ГКУЗ «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь. E-mail: aids_ivanova@mail.ru

For citation: Ivanova E.S., Vorobeva N.N., Shelud'ko V.S. The experience in the application of nikavir in the schemes of perinatal chemoprophylactics of HIV infection: evaluation of the immunological and virological effectiveness. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(5): 212-217. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-212-217>

For correspondence: Elvira S. Ivanova, PhD, Perm Regional Center for AIDS and Infectious Diseases, Perm, 614088, Russian Federation. E-mail: aids_ivanova@mail.ru

Information about authors:

Ivanova E.S., <https://orcid.org/0000-0001-8756-9854>
Vorobeva N.N., <https://orcid.org/0000-0001-5384-5910>
Shelud'ko V.S., <https://orcid.org/0000-0002-7080-9142>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Contribution. Ivanova E.S. - concept development, design, data analysis and interpretation; Shelud'ko V.S. - statistical data processing; Ivanova E.S., Vorobeva N.N. - substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content, the final approval for the publication of the manuscript.

Received 13 April 2018

Accepted 26 April 2018

Химиопрофилактика (ХП) передачи ВИЧ от матери ребенку антиретровирусными препаратами (АРП) применяется в мире с первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции. В этих случаях при своевременном назначении лечения риск инфицирования ребенка составляет лишь 1–2%. В настоящее время ХП проводится с 14 нед беременности с применением трёх АРП, причём предпочтение отдаётся препаратам с доказанной безопасностью для плода и беременной (Постановление от 21.07.2016 № 95 «О внесении изменений в СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции») [1].

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) составляют самую многочисленную группу АРП для перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции. Наиболее известные из них зидовудин и ставудин, механизм действия которых основан на конкурентном подавлении фермента ВИЧ – обратной транскриптазы, обеспечивающей создание ДНК, на основе РНК вируса. Наряду с этим все НИОТ имеют ряд недостатков: низкую эффективность их превращений внутри клетки, фармакологические свойства требующие применения высоких доз препаратов, приводящих к их высокой токсичности, снижение эффективности лечения в результате быстрого развития вирусной резистентности, в том числе к аналогам нуклеозидов. Так, клинические последствия митохондриальной токсичности зидовудина включают многочисленные гематологические реакции, заболевания печени, сердца, нервной системы и др.

Ставудин и его метаболиты, проходя через плаценту, выделяются с грудным молоком, вызывают лактоацидоз, периферическую нейропатию, панкреатит, токсический гепатит, печёночную недостаточность, липоатрофию/липидистрофию и поэтому назначаются как можно более коротким курсом [2, 3]. ВОЗ рекомендовала прекратить использование ставудина для антиретровирусной терапии (АРТ) из-за высокого уровня метаболической токсичности (Руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. ВОЗ: второе издание, 2016).

Несмотря на недостатки, зидовудин и ставудин являлись одними из основных препаратов, используемых в ХП перинатальной передачи ВИЧ в России. При этом часто применялся дженерик ставудина стаг, произведённый в России и имеющий ещё большие побочные эффекты [4, 5].

В результате инновационных разработок перспективных соединений – латентных форм на основе зидовуди-

на – получен отечественный препарат никавир (фосфазид, F-AZT), оказывающий противовирусное действие в отношении ВИЧ при отсутствии эмбриотоксичности и тератогенности [6, 7] (рис. 1).

Никавир® благодаря фосфорсодержащему компоненту характеризуется более медленным формированием резистентности к ВИЧ-1 [8–10]. Он является аналогом тимидина и, конкурируя с ним в виде трифосфата, блокирует ключевой процесс репликации ретровирусов – обратную транскрипцию, на чем и основана терапевтическая эффективность уменьшения концентрации ВИЧ в крови пациента.

В 1999 г. никавир был лицензирован в Российской Федерации как препарат для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией и профилактики заболевания [11–13].

Эффективность и безопасность никавира, отсутствие эмбриотоксических и тератогенных свойств доказаны в клинических исследованиях по использованию схем монотерапии [14], дитерапии [15] и высокоактивной АРТ [16, 17] в ХП перинатальной передачи ВИЧ от матери ребёнку.

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции широко применяют дженерики – лекарственные препараты с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью оригиналу. Это средства, имеющие такой же состав действующих веществ, лекарственную форму и эффективность, как и оригинальные препараты, но не обладающие патентной защитой. Они могут отличаться лишь по составу вспомогательных веществ [18].

Для современных схем АРТ в качестве нуклеозидной основы рекомендуется никавир + ламивудин или зидовудин + ламивудин. При наличии анемии, эритропении вместо зидовудина используется дженерик стаг (ставудин). Третьим компонентом схемы АРТ обычно назначают лопинавир/ритонавир (калетра) в таблетках (400/100 мг 2 раза в сутки).

В литературе имеются данные о проведённом сравнительном исследовании терапевтической эффективности дженерического (зидовудин и ламивудин) и оригинального (комбивир) препаратов, применяемых в фиксированных дозах. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии значимых различий в эффективности обоих лекарственных средств [19].

Препарат стаг (дженерик оригинального препарата ставудин) производства «Хетеро Драгс Лимитед», Индия, использовался для проведения ХП перинатальной

передачи ВИЧ. В 2009 г. ВОЗ вывела его из употребления из-за побочных эффектов: «долгосрочных и необратимых» [20]. Вместе с тем в России ставудин (стаг) широко назначался для краткосрочного применения, в частности у беременных на разных сроках гестации без коррекции дозировки вплоть до 2016 г.

Материал и методы

На базе ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в 2010–2017 гг. у 658 беременных проведено сравнительное исследование эффективности трёх схем перинатальной ХП передпчи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку, включающих никавир, зидовудин и дженерик – АРП стаг.

Все пациентки отвечали критериям включения/не-включения.

Критерии включения:

- продолжительная желательная беременность у ВИЧ-инфицированной женщины в возрасте старше 18 лет;
- гестационный срок 14–32 нед беременности;
- нормальные показатели лабораторных гематологических и биохимических исследований;
- подписанное информированное согласие, намерение участвовать в исследовании, соблюдать условия протокола в течение периода лечения и наблюдения.

Критерии не-включения:

- возраст ВИЧ-инфицированной беременной менее 18 лет;
- алкогольная или наркотическая зависимость;
- предшествующая противоретровирусная терапия;
- приём миелосупрессоров, нейротоксических, панкреотоксических и цитотоксических препаратов;
- тяжёлая депрессия и другие психические заболевания, судорожные расстройства;
- сахарный диабет;
- тяжёлая степень нейтропении (число нейтрофилов менее $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$) или анемии (уровень гемоглобина менее 7,5 г/дл), повышенная чувствительность к эпивиру, никавиру или другим компонентам препаратов.

Все беременные с ВИЧ-инфекцией были разделены на 4 группы: 1-я (281 человек) и 3-я (66) группы получали никавир (производство ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.») с ламивудином в сочетании с калетрой, 2-я (281) и 4-я (30) группы сравнения – стаг и зидовудин соответственно в сочетании с ламивудином и калетрой. По возрасту беременных, стадиям заболевания (3 и 4 стадии ВИЧ-инфекции) и путям передачи все группы были сопоставимы.

В исследование были включены дети в возрасте 18 мес, которые получили трехэтапную химиопрофилактику (659 детей, из них 1 двойня).

Отечественный препарат никавир применялся по 800 мг в сутки в 2 приёма. Стаг, зидовудин, ламивудин и калетра были использованы в стандартных дозах.

Диагноз ВИЧ-инфекции у всех беременных установлен методом иммунного блоттинга (ИБ) («NEW LOVE Блот-1» сер. 9G1361, 9H0363) с использованием иммуноферментного анализа для обнаружения антител к ВИЧ 1-го типа («Дженскрин Ультра ВИЧ Аг/Ат»).

Определение показателей клеточного иммунитета проводилось с помощью моноклональных антител фирмы «BD Tritest» (США) методом проточной цитометрии на цитофлуориметре BD «FACS Calibur». Полученные результаты сравнивали с нормой, рекомендованной Федеральным научно-методическим центром по профи-

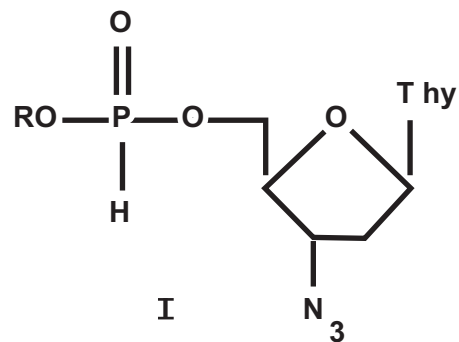


Рис. 1. Формула никавира.

лактике и борьбе со СПИДом (Покровский В.В., 2001), согласно которой количество лимфоцитов CD4 в плазме крови колеблется в пределах 800–1400 мкл⁻¹; диапазон в 2 стандартных отклонения составляет приблизительно 500–1400 мкл⁻¹. Обращалось внимание на процентное содержание лимфоцитов CD4 (диапазон 28–60%), поскольку этот показатель менее вариабелен.

У ВИЧ-инфицированных беременных определялась концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-систем «АмплиСенс RНК ВИЧ-монитор FRT» фирмы «ИнтерЛабСервис» (порог чувствительности менее 500 копий/мл) до назначения АРП, через 4 нед после начала ХП, в срок 36 нед беременности, а также через 1,5 мес после родов.

У детей с целью ранней диагностики ВИЧ-инфекции проводилось исследование концентрации ДНК ВИЧ-1 методом ПЦР с помощью тест-систем «АмплиСенс ДНК ВИЧ-96» фирмы «ИнтерЛабСервис». Анализы делали дважды детям в возрасте 1,5 и 3 мес жизни.

Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2013 MSO (© Microsoft, 2013). При оценке статистической достоверности различий (*p*) использовались: для парных сравнений – двухвыборочный *t*-критерий (гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их неравенстве); для множественных сравнений (динамика по периодам лечения) – критерий Краскела – Уоллиса (ККУ). Различия считались достоверными при уровне значимости *p* < 0,05.

Результаты

1-я группа наблюдения, получавшая АРТ с включением никавира, состояла из 281 женщины в возрасте 16–38 лет. Во 2-ю группу сравнения, получавшую ХП со стагом, вошла 281 пациентка в возрасте от 17 до 39 лет (средний возраст на момент родов составил 27,8 и 28,8 года в 1-й и 2-й группах соответственно). У всех беременных в группах исследования установлена 3 стадия (233 (83%) в 1-й группе, 222 (74%) в группе сравнения) или 4А стадия ВИЧ-инфекции (48 (17%) и 59 (26%) соответственно).

Большинство женщин (71,9 и 66,5% в 1-й и 2-й группах), состоящих на учёте, были инфицированы половым путем. Внутривенное употребление психоактивных веществ анамнестически установлено у 28,1 и 33,5% беременных в группах исследования соответственно.

Таблица 1

Вирусная нагрузка РНК ВИЧ в разные периоды лечения

Группа	ВН	До лечения	4 нед	36 нед	После лечения
Никавир + ламивудин + калетра	копий/мл $M \pm 2 m$	41030 ± 11991	942 ± 311	1131 ± 933	23178 ± 11785
	Ig_{10}	4,613	2,974	3,053	4,365
Стаг + ламивудин + калетра	копий/мл $M \pm 2 m$	41198 ± 11279	2548 ± 2445	464 ± 275	5544 ± 3100
	Ig_{10}	4,615	3,406	2,667	3,744

Таблица 2

Параметры CD4-лимфоцитов у беременных 2-й и 4-й групп ($M \pm m$)

Группа	ВН	До лечения	4 нед	36 нед	После лечения
Никавир + ламивудин + калетра	клеток/мкл ¹ $M \pm 2 m$	259,4 ± 35,7	394,2 ± 31,7	504,4 ± 69,9	321,9 ± 47,2
	клеток/мкл ¹ $M \pm 2 m$	376,2 ± 31,7	372,5 ± 37,4	501,4 ± 84,9	484,2 ± 78,9

Через месяц после начала ХП отмечалась тенденция к повышению абсолютного количества CD4-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных беременных с $481,5 \pm 31,9$ до $519,8 \pm 6,8 \cdot 10^6/л$, и перед родами оно составило в среднем $595,9 \pm 47,0 \cdot 10^6/л$ (ККУ 22,44; $p = 0,000053$) у женщин из группы, получавших терапию с включением никавира. В 3-й группе также наблюдалось увеличение количества CD4-лимфоцитов с $479,4 \pm 32,7$ до $518,6 \pm 43,1$ и до $592,2 \pm 60,7 \cdot 10^6/л$ (ККУ 13,92; $p = 0,003015$) соответственно (рис. 2). При этом в обеих группах также наблюдался рост относительной численности CD4-лимфоцитов (в 1-й группе с 28,8 до 31,9 и 33,1%, во 2-й – с 27,0 до 28,7 и 31,1%). Среднее значение абсолютного количества CD4⁺-Т-лимфоцитов в крови беременных на фоне АРТ перед родами достоверно повысилось в среднем более чем на 100 клеток.

Исходный уровень ВН у пациенток 1-й группы составил в среднем $4,613 \lg_{10}$ (41030 копий/мл), через 4 нед от начала ХП снизился на 1,6 \lg_{10} (почти в 43,5 раза) и

составил $2,974 \lg_{10}$ копий/мл (942 копий/мл). Перед родами ВН была $3,053 \lg_{10}$ (1131 копия/мл), а через 1,5 мес после отмены лечения (после родов) увеличилась до 27178 копий/мл ($4,365 \lg_{10}$).

Во 2-й группе перед началом ХП ВН в среднем была $4,615 \lg_{10}$ (41198 копий/мл), через 4 нед от начала терапии снизилась в 16 раз и составила $3,406 \lg_{10}$ (2548 копий/мл). На сроке беременности 36 нед ВН РНК ВИЧ достигла неопределяемого уровня (менее 500 копий/мл). После отмены препаратов в послеродовом периоде ВН увеличилась в среднем до 5544 копий/мл ($3,744 \lg_{10}$) (табл. 1).

Сравнительный анализ уровня CD4-лимфоцитов у женщин 3-й группы, получавших никавир + ламивудин + калетра, и 4-й группы, получавших АРТ с включением зидовудина в сочетании с ламивудином и калетрой, показал, что перед назначением препаратов он был в 1,5 раза ниже у беременных 3-й группы, чем 4-й (табл. 2). На фоне полученной ХП показатели CD4-лимфоцитов у беременных 3-й группы увеличились перед родами почти в 2 раза по сравнению с исходными в отличие от беременных 4-й группы, в которой их количество повысилось лишь в 1,3 раза.

Исходный уровень ВН до лечения в 3-й группе был выше, чем во 4-й, в 2,7 раза. Снижение уровня ВН через 4 нед наблюдения у пациенток 3-й группы было более динамично, чем у пациенток 4-й группы. Через 4 нед приёма АРТ уровень ВН у беременных 3-й группы снизился от исходного на 3 \lg_{10} , достигнув неопределяемого перед родами, а через 1,5 мес после родов – увеличился до 27472 копий/мл (рис. 3).

У женщин 4-й группы ВН колебалась от 8010 до 193000 копий/мл (средний показатель 93153), а через 4 нед терапии снизилась лишь в 90 раз, составив перед родами менее 500 копий/мл.

Оценка эффективности ХП перинатальной передачи ВИЧ во всех группах проводилась на основа-

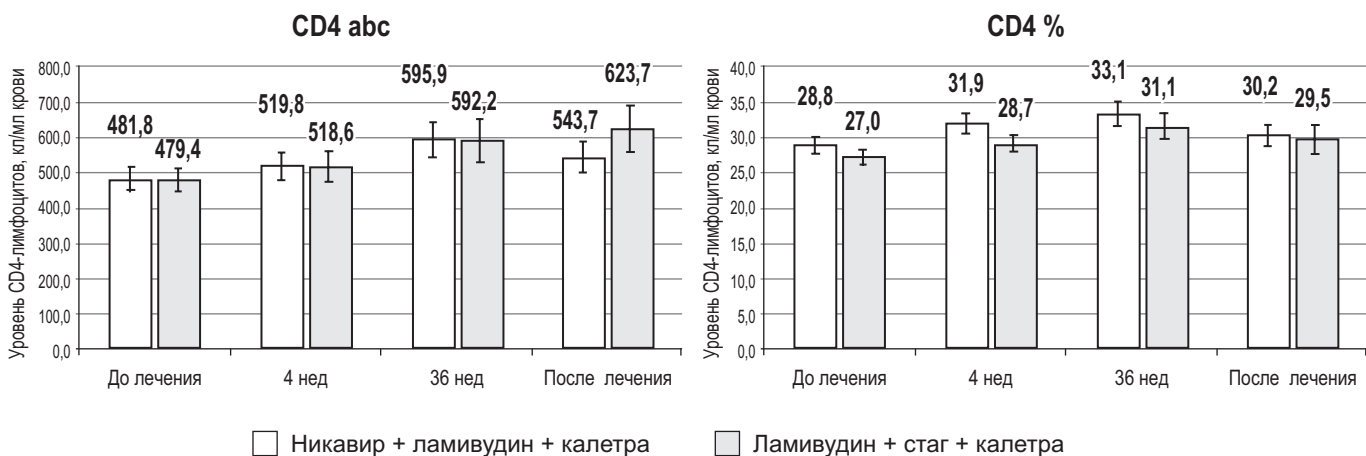


Рис. 2. Динамика CD4-лимфоцитов (M) в различные периоды терапии.

По оси абсцисс указаны периоды терапии в неделях, в которые проводилось измерение параметра CD4-лимфоцитов. По оси ординат указан уровень CD4-лимфоцитов в абсолютных цифрах, измеряемый в клетках/мкл¹. Также указан уровень CD4-лимфоцитов в относительных показателях, измеряемый в %.

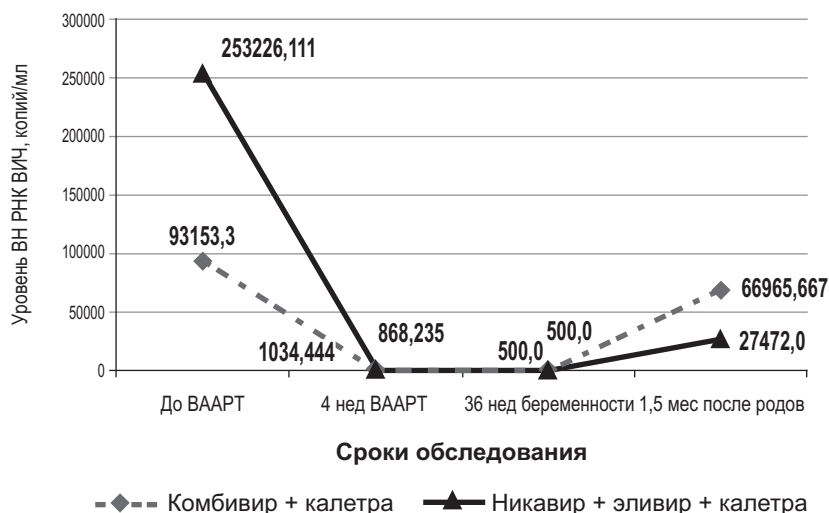


Рис. 3. Динамика уровня ВН РНК ВИЧ в различные периоды лечения.

По оси абсцисс указаны периоды терапии в неделях, в которые проводилось измерение уровня ВН РНК ВИЧ.

По оси ординат указан уровень ВН, измеряемый в копиях/мл.
ВААРТ – высокоактивная АРТ.

нии исключения ВИЧ-инфекции у детей в возрасте 1,5 и 3 мес жизни. Все дети, рождённые от ВИЧ-инфицированных матерей, сразу были отнесены к категории риска и обследованы на наличие ДНК ВИЧ-1 методом ПЦР в указанные сроки. Все дети, рожденные в 3-й и 4-й группах, были обследованы методом ПЦР на наличие ДНК ВИЧ с отрицательными результатами.

Среди детей, рождённых женщинами 1-й группы, ВИЧ-инфекция в возрасте 18 мес была установлена у 5 (1,8 %) детей, во 2-й группе наблюдения – в 2 случаях (одна двойня) (0,7 %).

Обсуждение

Все группы были сопоставимы по возрасту, стадиям ВИЧ-инфекции, путям передачи ВИЧ.

Достоверных различий уровня CD4-лимфоцитов между группами в периоды до лечения, 4 и 36 нед выявлено не было.

Скорость снижения ВН через 4 нед от начала лечения была больше у беременных 1-й и 2-й групп наблюдения.

Причиной перинатальной передачи ВИЧ от матери ребёнку во всех случаях установления диагноза ВИЧ-инфекции явилось позднее начало АРТ вследствие несвоевременной постановки беременных на диспансерный учет (16–29 нед беременности в 1-й группе, 28–38 нед – во 2-й), неявка и уклонение от диспансерного наблюдения и обследования, нерегулярный приём препаратов и низкая приверженность АРТ.

Выводы

1. Положительная динамика уровня CD4-лимфоцитов в течение всего периода лечения свидетельствует о позитивном влиянии схем лечения на иммунный статус ВИЧ-инфицированных беременных.

2. Вирусологическая эффективность исследованных схем АРТ подтверждена достоверным снижением вирусной нагрузки в период терапии, более вы-

раженным к 4-й неделе. При этом у беременных, получавших ХП с никавиром, снижение ВН было более быстрым: на $1,6 \lg_{10}$ в 1-й группе, на $3 \lg_{10}$ – во 2-й группе наблюдения.

3. Отсутствие ВИЧ к 3-му месяцу жизни у всех детей, матери которых своевременно встали на учет по беременности и были привержены АРТ, свидетельствует о высокой эффективности применённых схем АРТ для перинатальной ХП.

4. Полученные результаты позволяют считать схемы АРТ с включением никавира наиболее эффективными, что делает приоритетным их применение в перинатальной профилактике передачи ВИЧ от матери ребёнку.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Участие авторов: Э.С. Иванова – разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных; В.С. Шелудько – статистическая обработка данных; Э.С. Иванова, Н.Н. Воробьева – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 8, 9, 11, 12, 17 см. REFERENCES)

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2017; 6.
2. Неблагоприятные и необычные побочные действия лекарственных препаратов. Available at: <http://old-marposad-crb.med.cap.ru/565543/Page.aspx>
3. Фосфазид или Азидотимидин? Available at: http://aztpharma.ru/fozfazid_ili_azidotimedin.htm
4. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Черных Т.М., Лазаева Н.Б., Бердникова Н.Г., Сереброва С.Ю. Эпоха дженериков: за и против. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016; (1): 52-8.
5. Хандажанская А.Л., Широкова Е.А. 5'-Фосфонаты AZT: достижения и перспективы в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции. *Actanaturae*. 2013; 5(3).
6. Широкова Е.А., Хандажинская А.Л., Тарусова Н.Б., Карпенко И.Л. Производные 5'-Н-фосфоната 3'-азидо-3'-дезокситимидина и фармацевтические композиции на их основе. Патент РФ №2187509; 2002.
7. Галегов Г.А. Никавир (фосфазид) – антиретровирусный препарат: анти ВИЧ-активность, токсикология, фармакокинетика и некоторые перспективы клинического применения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004; 49(7): 3-8.
8. Юрин О.Г., Краевский А.А., Афонина Л.Ю., Балаганин В.А., Бузова Н.В., Е.Е. и др. Фосфазид – новый отечественный противоретровирусный препарат. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2001; (1): 43-5.
9. Мошкович Г.Ф., Минаева С.В. Результаты ретроспективного исследования применения фосфазиды и азидотимидина для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2013; 5 (1): 90-6.
10. Иванова Э.С., Воробьева Н.Н., Мышкина О.К., Градобоева Е.Г., Федоренчик О.В. Профилактика вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции у наркопотребителей. В кн.: *Материалы юбилейной научной сессии. Том 2*. Пермь; 2006: 284-5.

16. Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н. Никавир в схемах химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2010; 55(2): 31-4.
18. Новости GMP. Дженоерики. Available at: <http://gmpnews.ru/terminologiya/generic/>
19. Жуков В.В., Подымова А.С. Опыт применения дженерического НИОТ с фиксированной комбинацией ZDV и ЗТС для лечения больных в ВИЧ-инфекцией на территории Свердловской области – сравнение с оригинальным препаратом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014; 6(1): 101-5.
20. Современный Портал о ВИЧ. ВОЗ отзывает ставудин из-за побочных эффектов. Available at: http://www.u-hiv.ru/news_hivlechenie_stag.htm
10. Galegov G.A. Nicavir (phosphazide) is an antiretroviral drug: anti HIV activity, toxicology, pharmacokinetics and some perspectives of clinical use. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2004; 49(7): 3-8. (in Russian)
11. Khorlin A.A., Tarusova N.B., Dyatkina N.B., Kraevsky A.A., Bibilashvili R.Sh., Galegov G.A., et al. 5'-Phosphonates of 2',3'-dideoxynucleosides. RF1548182, 1992; US5043437, 1991; EP0354246, 1994; Japan 0354246 B1, 1995; Korean 106957, 1996. (in Japan, Korean)
12. Yurin O., Kravtchenko A., Serebrovskaya L., Golochvastova E., Burova N., Voronin E., et al. *The phase 1 of the clinical trial of 'Phosphazid', the new reverse transcriptase inhibitor. 4th International Congress on drug therapy in HIV-infection*. Glasgow, UK; 1998.
13. Yurin O.G., Kraevskiy A.A., Afonina L.Yu., Balaganin V.A., Burova N.V., Voronin E.E., et al. Phosphazide - a new domestic antiretroviral drug. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2001; (1): 43-5. (in Russian)
14. Moshkovich G.F., Minaeva S.V. The results of a retrospective study of the use of phosphazide and azidothymidine to prevent the transmission of HIV from mother to child. *VICH-infektsiya i immunosupressiya*. 2013; 5 (1): 90-6. (in Russian)
15. Ivanova E.S., Vorob'eva N.N., Myshkina O.K., Gradoboeva E.G., Fedorenchik O.V. Prevention of vertical transmission of HIV infection in drug users. In: *Materials of the jubilee scientific session. Volume 2 [Materialy yubileynoy nauchnoy sessii. Tom 2]*. Perm'; 2006: 284-5. (in Russian)
16. Ivanova E.S., Shmagel' N.G., Vorob'eva N.N. Nikavir in the schemes of chemoprophylaxis of vertical transmission of HIV infection. *Voprosy virusologii*. 2010; 55(2): 31-4. (in Russian)
17. Ivanova E.S., Shmagel N.G., Vorobyova N.N. Nikavir in Chemoprevention Regimens of Vertical HIV Transmission. In: Kasenga F., ed. *Understanding HIV/AIDS Management and Care*. Rijeca, Croatia: InTech; 2011: 125-48.
18. *GMPNews. Generics*. Available at: <http://gmpnews.ru/terminologiya/generic/> (in Russian)
19. Zhukov V.V., Podymova A.S. The experience of using a generic NRTI with a fixed combination of ZDV and 3TC for the treatment of patients in HIV infection in the Sverdlovsk Region is a comparison with the original drug. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2014; 6(1): 101-5. (in Russian)
20. Modern Portal on HIV. WHO withdraws stavudine because of side effects. Available at: http://www.u-hiv.ru/news_hivlechenie_stag.htm (in Russian)

REFERENCES

1. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., et al. National guidelines for dispensary observation and treatment of HIV patients. Clinical protocol. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2017; 6. (in Russian)
2. Stavudine Side Effects by Likelihood and Severity. Available at: https://health.mail.ru/drug/stavudin/#side_effects
3. Unfavorable and unusual side effects of medications. Available at: <http://old-marposad-crb.med.cap.ru/565543/Page.aspx> (in Russian)
4. Phosphazide or Azidothymidine? Available at: http://aztpharma.ru/ru/fosfazid_ili_azidotimedim.htm
5. Zhuravleva M.V., Prokof'ev A.B., Chernykh T.M., Lazaeva N.B., Berdnikov N.G., Serebrova S.Yu. Age of generics: pro and con. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2016; (1): 52-8. (in Russian)
6. Khandazhanskaya A.L., Shirokova E.A. 5'-Phosphonates AZT: achievements and prospects in the treatment and prevention of HIV infection. *Actanaturae*. 2013; 5(3). (in Russian)
7. Shirokova E.A., Khandazhinskaya A.L., Tarusova N.B., Karpenko I.L. The 3'-azido-3'-deoxythymidine 5'-H-phosphonate derivatives and pharmaceutical compositions thereof. Patent RF №2187509; 2002. (in Russian)
8. Machado J., Tsoukas C., Salomon H., Oliveira M., Krayevsky A.A., Wainberg A.M. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid - a novel prodrug of AZT. *Nucleosides Nucleotides*. 1999; 18(4-5): 901-6.
9. Skoblov Y., Karpenko I., Shirokova E., Popov K., Andronova V., Galegov G., et al. Intracellular metabolism and pharmacokinetics of 5'-hydrogenphosphonate of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine, a prodrug of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine. *Antiviral Res*. 2004; 63(2): 107-13.

Поступила 13.04.18

Принята в печать 26.04.18