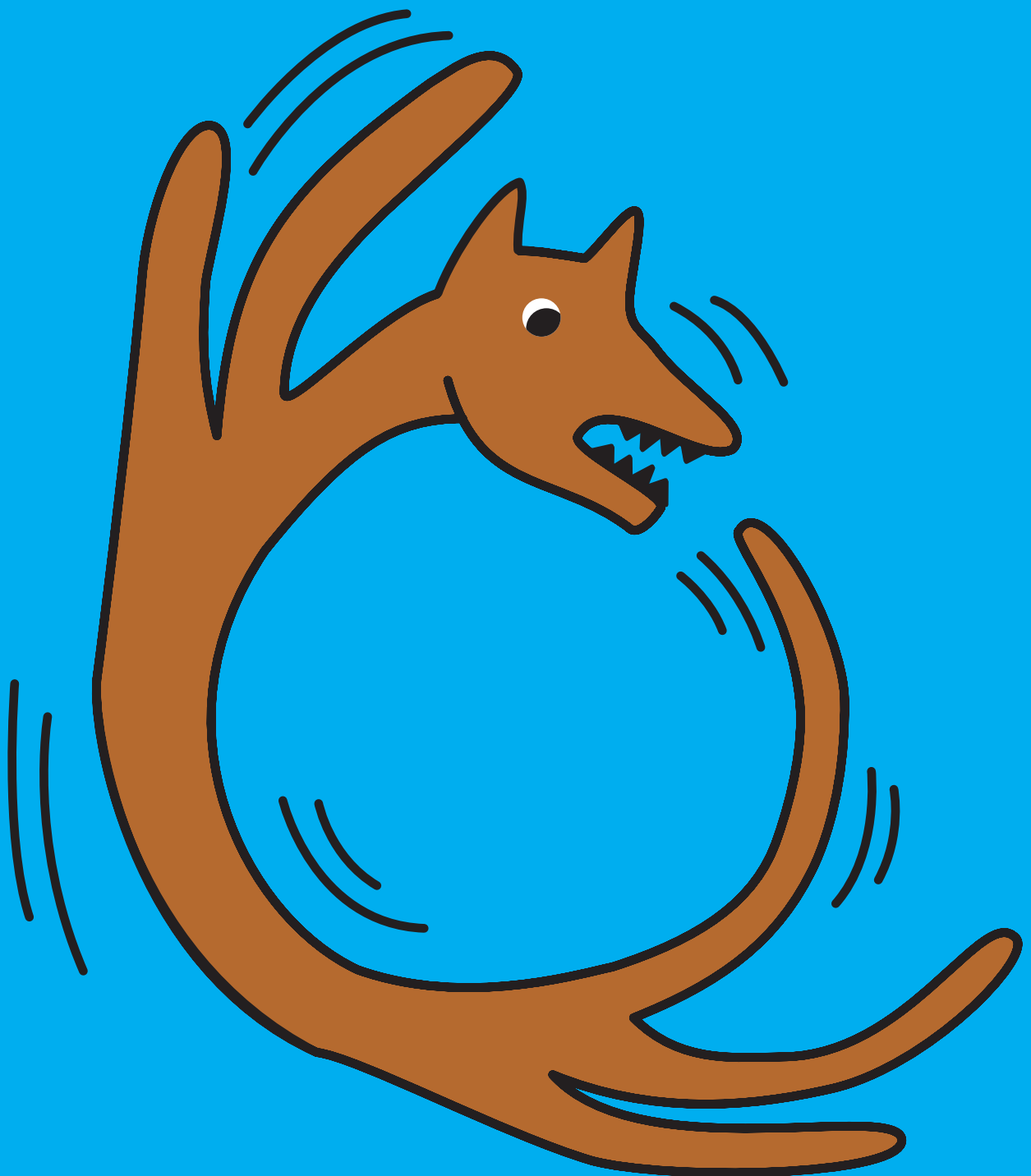


АРТ в картинках

Доступно о лечении ВИЧ

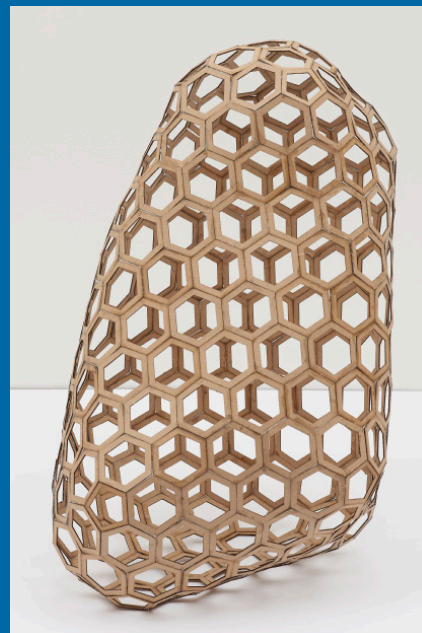
Июнь 2017





Содержание

Глоссарий.....	2
Введение.....	3
Иммунная система в режиме гиперактивации.....	4
Жизненный цикл ВИЧ.....	6
Развитие ВИЧ без АРТ.....	10
ВИЧ после начала АРТ.....	14
Концентрация препарата и приверженность.....	18
Вирусные резервуары.....	22
Головоломка “Как излечить ВИЧ?”.....	23
Как понять результаты анализов.....	24
Дополнительная информация.....	25
Для заметок.....	26
Обратная связь.....	27



Материал подготовлен Саймоном Коллинзом для HIV i-Base. ISBN: 978-0-9553619-1-3.

Автор выражает благодарность группе ВИЧ-позитивных людей и медицинских работников, в том числе, из i-Base, Positively UK и Project 100 за бесценные комментарии.

Редактирование текста - Рой Тревелион, верстка - Джейн Шеперд.

Графика - Джон Уолтер (aliensexclub.com), фотограф - Джонатан Бассетт.

1. John Walter, HIV Capsid, laser cut card and glue, 2015.

2. John Walter, Popcorn Fannypack is Confused at How Green Trimmingz can Wear His Blinkers without Fear of Transmission as he Treads the Astroturf Labyrinth, (detail), Ink and watercolour on paper, 2015.

3. John Walter, Wayne Gibbous Stands Guard Against the Virus in the Intestine Corridor, (detail), Ink and watercolour, 2015.

При поддержке Monument Trust и MAC AIDS Fund.

Перевод подготовлен Коалицией по готовности к лечению (itpcru.org).

В этом буклете мы говорим о некоторых идеях и медицинских аспектах лечения ВИЧ.

- Каждый раздел состоит из картинок и краткого объяснения
- В каждом разделе есть дополнительное, более детальное объяснение
- Материал написан легким для понимания языком

Буклет разработан для повышения уровня знаний о ВИЧ-инфекции.

Глоссарий

АРТ: антиретровирусная терапия.

АРВП: препарат для лечения ВИЧ.

Ингибитор CCR5: АРВ-препарат, который не позволяет ВИЧ присоединиться к клетке CD4 (например, маравирок).

Подтверждающий тест: второй тест для проверки результатов предыдущего.

Перекрестная резистентность: когда резистентность к одному препарату означает также резистентность к препаратам того же класса.

Расширенный доступ: способ использования препарата до его полного одобрения (для людей, которые нуждаются в безотлагательном лечении). Также это называется «ранний доступ» или «получение лечения в индивидуальном порядке».

Ингибитор слияния: препарат, который не позволяет ВИЧ проникнуть в клетку CD4 (например, Т-20).

Генотип: относится к генетической структуре организма.

Ингибитор интегразы: группа препаратов, блокирующих фермент вируса, участвующий во встраивании вирусной ДНК в клетку CD4 (например, ралтегравир, элвитегравир и долутегравир).

Мутация: изменения в структуре ВИЧ, из-за которых препараты могут перестать действовать.

НИИОТ: ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – группа препаратов (например, невирапин, эфавиренз, рилпивирин и этравирин).

НИОТ: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы («нуклеозидные аналоги») – группа АРВ-препаратов (например, зидовудин, ламивудин, эмтрицитабин и абакавир). Тенофовир и ТАФ - нуклеотидные ИОТ, имеют похожий принцип действия.

ИП: ингибиторы протеазы – группа АРВ-препаратов (например атазанавир, дарунавир, лопинавир и типранавир).

Терапия второго ряда: схема, которая назначается после того, как первая схема перестает быть эффективной.

Ранее леченные пациенты: пациенты с опытом приема АРТ.

«Наивные» пациенты: пациенты, ранее не получавшие лечения ВИЧ. У «наивных» пациентов может быть резистентность к АРВ-препаратам, если они были инфицированы резистентным штаммом ВИЧ.

Вирусный тропизм: тип ко-рецептора, используемого ВИЧ для того, чтобы прикрепиться к клетке и инфицировать ее. ВИЧ может использовать ко-рецептор CCR5 (тропизм к R5), CXCR4 (тропизм к R4) или оба (двойной или смешанный тропизм).

Вирусная нагрузка: количество ВИЧ в крови. Каждый тест на вирусную нагрузку имеет свое граничное значение (обычно 50 копий/мл). Результаты ниже этого значения называются неопределяемой вирусной нагрузкой.

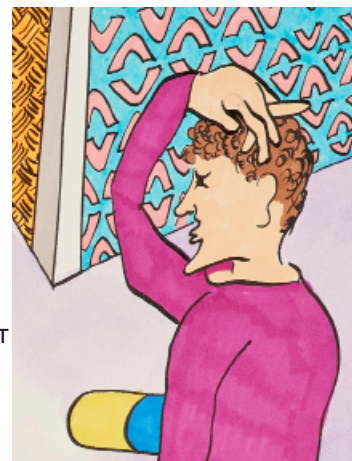
Рост вирусной нагрузки: когда текущая схема перестает работать и вирусная нагрузка начинает расти снова.

Дикий тип вируса: ВИЧ, у которого нет мутаций, приводящих к резистентности. Обычно это вирус, которым пациент инфицируется изначально.

Введение

Почти у каждого ВИЧ-положительного человека есть множество вопросов о ВИЧ, на которые он не получает ответа, – ни от врача, ни от друзей, ни из литературы. Так не должно быть, потому что многое можно легко объяснить.

Момент, когда кто-то узнает о своем ВИЧ-положительном статусе, может быть непростым, однако со временем становится легче. Опыт принятия своего ВИЧ-статуса может стать даже весьма позитивным и меняющим жизнь к лучшему.



Знания о собственном здоровье и лечении может помочь вам почувствовать себя более уверенно, когда вы разговариваете с врачом. Это также может помочь почувствовать, что все под контролем, когда в жизни случаются сложные моменты. Вы также можете оказывать помощь другим людям в качестве «равного» консультанта, и это также может быть положительным опытом.

Антиретровирусная терапия (АРТ) является одним из наиболее важных достижений современной медицины. Научная сторона лечения ВИЧ - это очень интересно.

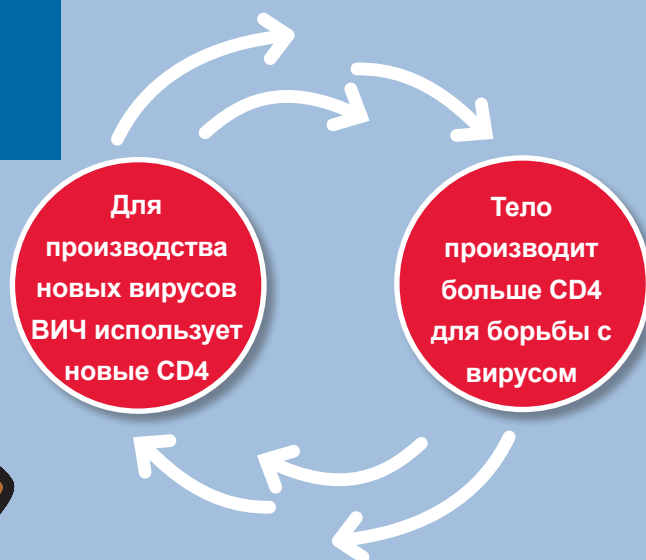
АРТ изменила прогнозы для ВИЧ-положительных людей

- **Сейчас лечение является наиболее эффективным и простым для приема, чем когда-либо прежде.**
- **Продолжительность жизни у людей с ВИЧ такая же, как и у ВИЧ-отрицательных людей**, особенно если выявление и начало лечения происходят на ранних стадиях. Во многих случаях ВИЧ-положительный статус помогает прожить даже дольше, так как человек с ВИЧ получает пожизненный и регулярный доступ к медицинской помощи.
- **Риск передачи ВИЧ, когда человек принимает АРТ, практически равен нулю.** Это означает, что ВИЧ-отрицательные сексуальные партнеры также защищены. Знание об этом должно уменьшить страх о ВИЧ, а также снизить уровень стигмы.
- В этом буклете рассматриваются медицинские аспекты ВИЧ, включая жизненный цикл ВИЧ и естественное развитие заболевания, влияние АРТ и даже исследования в области излечения ВИЧ.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Когда кто-то узнает о своем ВИЧ-положительном статусе, это может быть сложно, но, несмотря на все трудности, это может принести положительный опыт.
- Возможность узнать больше о ВИЧ и его лечении позволит вам почувствовать, что ваше здоровье находится под контролем. Это также может помочь вам улучшить самочувствие и вести себя более уверенно с вашим доктором.
- Помогая другим пройти через этот процесс, вы также можете получить позитивный опыт.

Иммунная система в режиме гиперактивации



На первом рисунке изображена идея.

Собака пытается догнать свой собственный хвост - примерно так можно представить иммунную систему человека с ВИЧ-инфекцией, который не принимает АРТ.

На непрерывную репликацию ВИЧ затрачивается много энергии. В конечном итоге иммунная система истощается.

Без АРТ тело производит клетки CD4 для борьбы с инфекцией. Но ВИЧ использует эти клетки, чтобы изготовить еще больше новых вирусов. В ответ иммунная система производит еще больше клеток CD4, работая в режиме гиперактивации.

Со временем у большинства людей иммунная система выходит из строя. Иногда на это уходит несколько лет. Когда вирусная нагрузка является определяемой, иммунная система находится в режиме гиперактивации – сжигает энергию и, в конечном итоге, истощается.

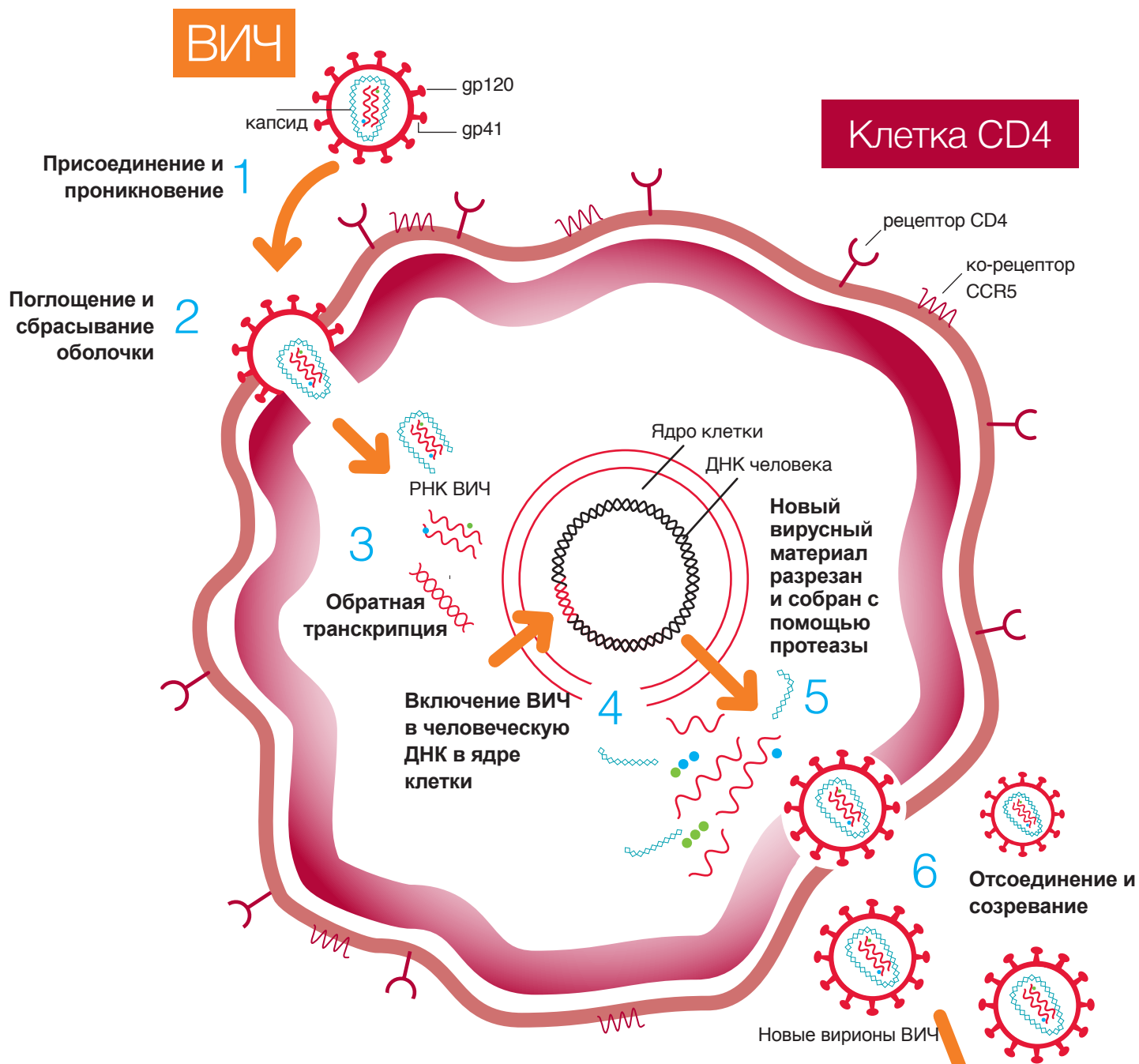
Усиление активности иммунной системы иногда называют иммунной активацией или иммунным воспалением. Это увеличивает риск возникновения серьезных заболеваний, которые до этого не были связаны с ВИЧ. Например, риск возникновения заболеваний сердца, печени и почек, возникновения инсульта, развития некоторых видов рака.

В течение последних десяти лет врачи стали больше беспокоиться об иммунной активации у пациента, если он не принимает АРТ.

После того, как АРТ снижает вирусную нагрузку до неопределяемой, процесс гиперактивации иммунной системы почти прекращается. Иммунная система получает шанс отдохнуть и восстановиться, и количество клеток CD4 также имеет возможность вырасти.



Жизненный цикл ВИЧ



Этапы жизненного цикла ВИЧ

- 1 ВИЧ присоединяется к поверхности клетки CD4.
- 2 Белки и ферменты ВИЧ попадают в клетку.
- 3 Обратная транскрипция - появление двойной цепочки ВИЧ.
- 4 Интеграза позволяет ВИЧ связаться с ДНК клетки.
- 5 Протеаза разрезает вирусный материал и собирает новые вирусы.
- 6 Каждая клетка производит сотни новых вирионов.

Новый ВИЧ

ВИЧ – это хитрый вирус. Вместо того, чтобы быть уничтоженным иммунной системой, он использует иммунные клетки для размножения.

В первые 10 дней ВИЧ остается скрытым, и его невозможно обнаружить. Но миллионы копий вируса уже воспроизводятся в лимфатических узлах, расположенных ближе всего к месту инфицирования.

Из увеличенных лимфатических узлов ВИЧ быстро перемещается по всему телу. В ответ на это иммунная система производит еще больше иммунных клеток, особенно клеток CD4. Этот процесс происходит в течение следующих нескольких недель и называется сероконверсией.

Вместо того, чтобы уничтожать вирус, ВИЧ использует клетки CD4 для репликации новых вирусных частиц. Этот процесс повторяется до тех пор, пока не начат прием АРТ.

Клетки CD4 являются частью иммунной системы. Это белые кровяные тельца.

Цикл репликации

Каждый цикл репликации длится около двух дней и имеет несколько этапов. Каждый этап может быть «мишенью» для АРВ-препаратов.

- 1 Сначала ВИЧ присоединяется к поверхности клетки. Затем он всасывается через стенку клетки, потеряв свое внешнее покрытие (оболочку).
 - 2 Затем внутренняя капсула – капсид – выпускает в клетку белки и ферменты, которые ВИЧ использует для своей репликации (их называют обратная транскриптаза, интегразы и протеазы).
 - 3 Следующий этап заключается в преобразовании одноцепочечной РНК ВИЧ для того, чтобы она стала похожей на двойную спираль ДНК человека.
 - 4 Затем двойная цепочка ВИЧ попадает в ядро клетки CD4, где она присоединяется к (или интегрируется в) ДНК человека.
 - 5 Теперь ядро производит «сырье» для новых вирусных частиц. Но прежде чем новый вирус может полноценно функционировать, эти частицы должны быть «нарезаны» и «собраны» протеазой. Этот процесс начинается внутри клетки CD4 и продолжается после того, как новый вирус покидает клетку.
 - 6 Каждая клетка CD4 производит сотни новых копий (вирионов) ВИЧ. Эти вирионы отсоединяются от клетки, и вирус продолжает развиваться. После этого клетка CD4 гибнет.
- Затем новые вирусные частицы заражают другие клетки CD4, и этот процесс повторяется миллионы раз каждый день.
 - Хотя ВИЧ заражает только одну из тысячи клеток CD4, эта клетка дает сигнал неинфицированным клеткам CD4 преждевременно гибнуть.
 - Без АРТ иммунная система изнашивается. Иммунная система хорошо сражается – часто в течение многих лет – но в конечном итоге проигрывает.
 - С АРТ жизненный цикл ВИЧ прекращается, и иммунная система может себя восстановить.

Подробнее о жизненном цикле ВИЧ

Как и другие живые существа, вирусы должны себя воспроизводить. Процесс воспроизведения вируса называется репликацией. Для репликации ВИЧ использует иммунные клетки CD4. Каждая инфицированная клетка CD4 производит сотни новых копий новых частиц ВИЧ. Этот процесс называется жизненным циклом ВИЧ.

Каждый цикл репликации длится всего 1-2 дня. Он имеет несколько этапов. Определенные АРВ-препараты эффективны на определенном этапе репликации. АРВ-препараты называются ингибиторами, так как они замедляют или останавливают определенный этап цикла.



- Сначала ВИЧ должен присоединиться к клетке CD4. Белки на внешней поверхности ВИЧ (gp41 и gp120) связываются с рецепторами на поверхности клеток CD4 (обычно это рецептор CD4 и ко-рецептор CCR5).
 - ВИЧ имеет внешнюю оболочку с белками, которые присоединяются к рецепторам CD4. Внутри оболочки, в капсиде, содержится однорядная цепочка ВИЧ и вирусные ферменты (обратная транскриптаза (ОТ), интегразы и протеазы).
- АРВ-препараты, которые блокируют этот процесс, называют ингибиторами проникновения. Эта группа препаратов препятствует присоединению белков gp41 или gp120 к рецептору CD4 или блокирует ко-рецептор CCR5.
- После того, как ВИЧ присоединяется к клетке CD4, он всасывается основной частью клетки. Как только это происходит, ВИЧ теряет свою внешнюю оболочку. Остается вирусный капсид с ВИЧ и тремя ключевыми ферментами, которые ВИЧ использует для репликации. Большинство ученых считают, что содержимое капсида попадает в клетку для этапа обратной транскрипции (см. ниже). Но другие ученые думают, что ДНК ВИЧ производится внутри капсида и затем высвобождается непосредственно в ядре клетки.
- Первый фермент называется ОТ. Он отвечает за обратную транскрипцию. ОТ превращает однорядную цепочку ВИЧ (так называемую РНК) в двойную спираль, похожую на ДНК человека. Блокируют этот процесс два различных типа ингибиторов ОТ: (i) **нуклеозидные/нуклеотидные (НИОТ/НТИОТ)** и (ii) **нунуклеозидные (ННИОТ)**.
- Новая двойная спираль ВИЧ попадает в центральное ядро клетки CD4. Здесь ВИЧ интегрируется в ДНК человека. Препараты, которые блокируют этот процесс, называются **ингибиторами интегразы (ИИ)**.
- Затем ядро CD4 начинает производство сырья для новых вирусных частиц. Эти длинные цепочки новых частиц ВИЧ должны быть «нарезаны» и «собраны» в новый вирус. Фермент, который участвует в процессе нарезки и монтажа, называется протеазой. АРВ-препараты, которые блокируют этот процесс, называются **ингибиторами протеазы (ИП)**.
- Затем новообразованный вирус должен покинуть клетку. В настоящее время АРВ-препаратов, которые блокируют этот этап, не существует, однако несколько таких лекарств находятся в разработке. Это **ингибиторы отсоединения**, которые препятствуют выходу ВИЧ из клеток CD4. **Ингибиторы созревания** блокируют процесс окончательной сборки вируса.

- Новые вирусные частицы (вирионы) инфицируют новые клетки CD4 – и процесс повторяется снова и снова. После этого старые клетки CD4 умирают. Без АРТ этот процесс продолжается непрерывно и происходит миллионы раз каждый день. Без АРТ ВИЧ является одним из самых активных и быстро воспроизводящихся вирусов.

Важной концепцией об АРТ является то, что АРВ-препараты воздействуют только на те клетки CD4 в теле, которые активно участвуют в воспроизведении ВИЧ. Однако большинство клеток CD4 в иммунной системе находятся в состоянии сна или отдыха. АРТ не действует на «спящие» клетки, даже если те содержат ВИЧ. Основная задача исследователей по излечению ВИЧ - найти способ воздействия на ВИЧ в «спящих» клетках (см. стр. 22-23).

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Для своей репликации ВИЧ использует клетки CD4.
- Различные АРВ-препараты эффективны на различных этапах жизненного цикла ВИЧ.
- Каждая инфицированная клетка CD4 производит около 300 новых вирусов (вирионов).
- АРТ прекращает жизненный цикл ВИЧ. При приеме АРТ вирус в организме присутствует только в «спящих» клетках CD4.
- АРТ необходимо продолжать принимать каждый день, потому что некоторые из этих «спящих» клеток «просыпаются» каждый день.

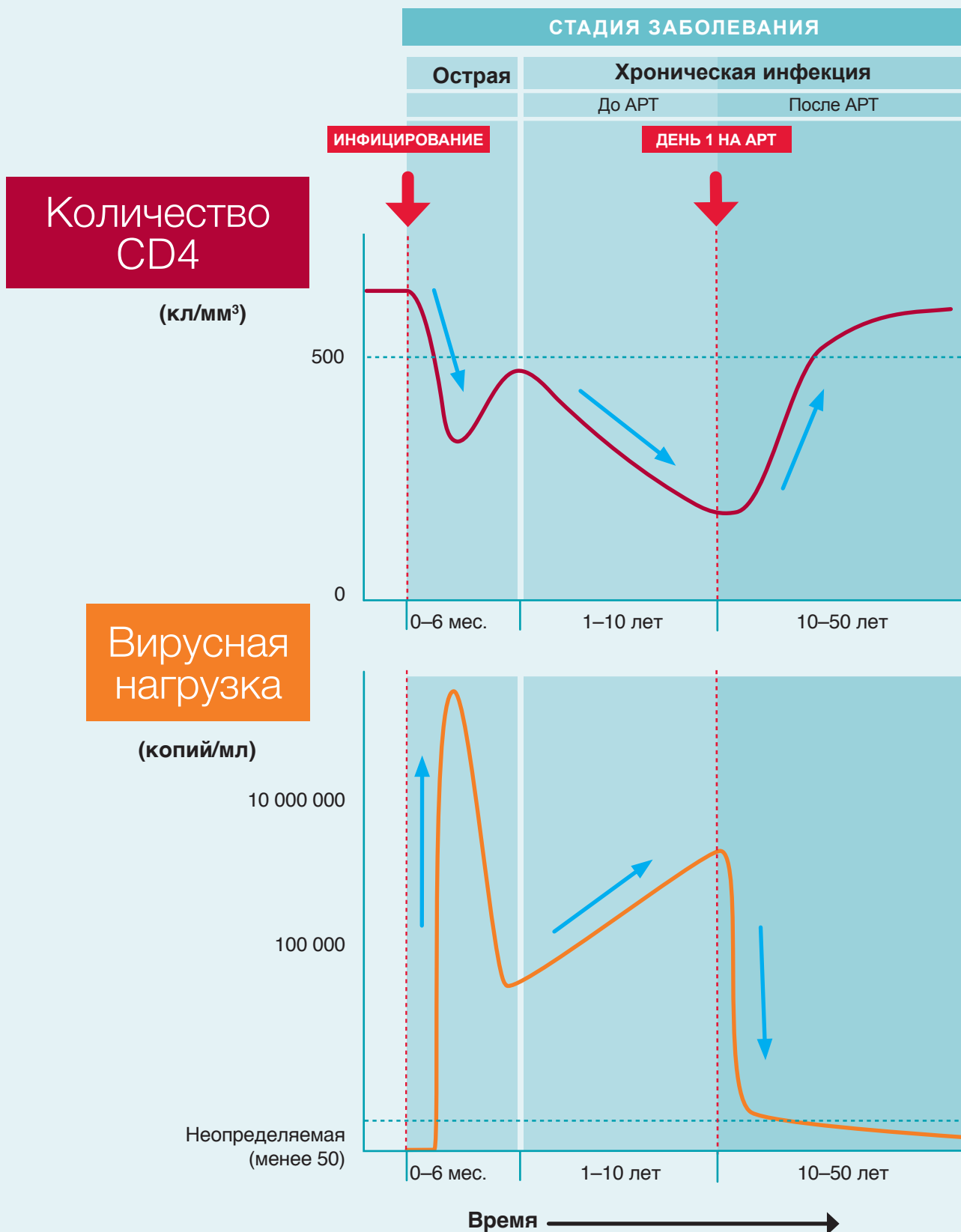


Основные группы АРВ-препаратов

Есть шесть основных групп (или классов) препаратов, которые эффективны на различных этапах жизненного цикла ВИЧ. Существует более 30 лекарственных форм АРВ-препаратов и их комбинаций.

Аббревиатура	Полное названия
НИОТ/НТИОТ	Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы или нуклеозидные/нуклеотидные аналоги
ННИОТ	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ИП	Ингибиторы протеазы
ИИ	Ингибиторы интегразы
Ингибиторы CCR5	Ингибиторы CCR5 (вид ингибиторов проникновения)
Ингибиторы слияния	Ингибиторы слияния (вид ингибиторов проникновения)

Естественное развитие ВИЧ без АРТ



В этом разделе объясняется, что происходит после инфицирования ВИЧ и до момента начала АРТ. Легче всего это объяснить, используя результаты двух анализов: на количество CD4 и вирусную нагрузку.

Количество CD4 - это маркер того, насколько большой ущерб нанес ВИЧ иммунной системе. Без АРТ количество CD4 у большинства людей постоянно уменьшается.

Вирусная нагрузка показывает, какое количество вируса циркулирует в крови. Без АРТ вирусная нагрузка с течением времени постоянно идет вверх.

Есть две основные фазы ВИЧ-инфекции:

1. **Первичная инфекция** охватывает первые шесть месяцев после инфицирования. Она также называется «острой» или «ранней» инфекцией.
2. **Хроническая инфекция** начинается после первых шести месяцев. Если пациент не получает АРТ на этапе ранней инфекции, хроническая инфекция имеет два этапа: до и после начала АРТ.

Изменение вирусной нагрузки и количества CD4

- На диаграммах на стр. 10 показано, как резко меняются эти показатели в первые шесть месяцев. Вирусная нагрузка вырастает до миллионов копий и затем, даже без АРТ, снова снижается.
- В левой части обоих графиков показано, что происходит с CD4 и вирусной нагрузкой, если ВИЧ не лечить на этапе ранней инфекции.
- После первоначального снижения количество CD4 быстро восстанавливается, но не полностью. Затем - без АРТ - количество CD4 постепенно снижается в течение многих лет. То, насколько быстро оно падает, зависит от конкретного человека. Так как уровень CD4 опускается вниз, увеличивается риск возникновения заболеваний, связанных с ВИЧ.
- И наоборот, в течение недель после инфицирования вирусная нагрузка увеличивается до очень высокого уровня. Часто это млн. копий/мл.
- В течение нескольких месяцев иммунная система может уменьшить вирусную нагрузку без АРТ, но редко - до неопределяемого уровня. Затем в течение нескольких лет вирусная нагрузка снова будет неуклонно расти.
- Правая сторона обоих графиков показывает, как АРТ все меняет.
- Уровень CD4 и вирусная нагрузка теперь являются зеркальным отражением друг друга. Когда один показатель повышается, второй, как правило, снижается - и наоборот.
- Если принимать АРТ правильно, вирусная нагрузка может остаться неопределяемой в течение многих лет. Уровень CD4 будет повышаться каждый год.
- На графиках приведены средние показатели. У разных людей они будут отличаться. Шкала времени для этих изменений также может быть разной для каждого человека - все может происходить быстрее или медленнее.

Подробнее о развитии ВИЧ-инфекции без АРТ

Первичная ВИЧ-инфекция

Первичная инфекция обычно относится к первым шести месяцам после инфицирования. В течении этого периода ВИЧ и иммунная система активно сражаются друг с другом.

- В первые 10 дней практически ничего не происходит. Даже несмотря на то, что инфицирование ВИЧ произошло, очень редко есть какие-то симптомы. Первый вирус – обычно это всего один вирус – подобрал себе иммунную клетку и доставлен в ближайший лимфатический узел. Для большинства инфекций история закончилась бы прямо здесь, потому что иммунные клетки в лимфатических узлах уничтожают большинство инфекций.
- С ВИЧ происходит совсем другая история. ВИЧ использует клетки CD4 в лимфатических узлах для того, чтобы воспроизвести самого себя много раз. Это приводит к тому, что лимфатические узлы распухают и увеличиваются. Через две недели после заражения лимфатические узлы настолько переполнены, что ВИЧ попадает в кровь и распространяется по всему телу.
- В течение следующих нескольких недель вирусная нагрузка вырастает до очень высокого уровня. Часто она превышает 10 миллионов копий/мл. ВИЧ попадает в каждую часть тела – мозг, легкие, почки, печень и т.д. Большое количество CD4 постоянно гибнет. ВИЧ уничтожает 80-90% общего количества клеток CD4 в теле всего в течение нескольких недель. Обычно это происходит задолго до того, когда большинство людей узнают про свой диагноз.
- Затем иммунная система наносит обратный удар. Процесс выработки антител к ВИЧ-инфекции называется сероконверсией. В течение этих недель симптомы появляются у приблизительно 70% людей. Обычно это гриппоподобные симптомы, лихорадка или чувство усталости. Некоторые люди попадают в больницы с очень серьезными инфекциями. Высокая вирусная нагрузка означает, что риск передачи вируса крайне высок. Симптомы сероконверсии обычно проходят через неделю или две, но у части людей они вообще не появляются.
- В ближайшие несколько месяцев даже без АРТ вирусная нагрузка будет сильно снижаться. Уровень CD4 восстановится, хотя и не до такого высокого уровня, как до инфицирования. Таким образом, в первые шесть месяцев после инфицирования происходит большое количество динамических процессов.

Хотя большинство людей узнает о своем диагнозе на этапе хронической инфекции, все большее число людей в Великобритании диагностируются на этапе острой инфекции.

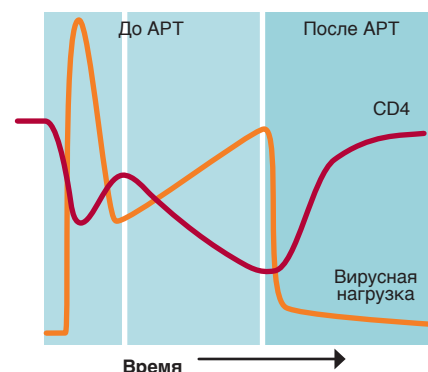
Модифицированный анализ на CD4 называется RITA (или STARHS) и показывает, произошло ли инфицирование в течение предыдущих 4-6 месяцев.

Существует много потенциальных преимуществ начала АРТ на этапе ранней инфекции. Пока длится «период окна», месяц, неделя или день после инфицирования могут иметь значение. Поэтому в каждом индивидуальном случае необходимо рассматривать возможность начала АРТ на стадии острой инфекции (см. стр. 22-23).

Большинство людей в Великобритании выявляется на этапе хронической инфекции. Даже при наличии бесплатных тестирования и лечения ВИЧ-инфекция у многих выявляется только через много лет после инфицирования. Однако 20% людей диагноз ставят в течение года после инфицирования, и эта цифра растет.

Хроническая ВИЧ-инфекция

- После шести месяцев ВИЧ-инфекция переходит в хроническую стадию. По сравнению с динамическими процессами во время первичной инфекции, этот этап обычно прогрессирует медленно. Даже без АРТ у многих людей симптомы могут не проявляться на протяжении многих лет. Однако со временем количество CD4 будет неуклонно снижаться, а вирусная нагрузка - расти. Так как уровень CD4 снижается, увеличивается риск развития серьезных инфекций и осложнений.
- Во время хронической инфекции, особенно, если уровень CD4 по-прежнему высокий, вопрос о начале АРТ является менее срочным. Однако в отношении АРТ раньше – лучше, чем позже.
- Чем ниже количество CD4 при хронической инфекции, тем выше риск инфекций, связанных с ВИЧ. Но даже при очень высоком уровне CD4 ВИЧ по-прежнему может вызвать серьезные проблемы, если АРТ не начата. Результаты исследования START показали, что начало АРТ стоит начинать, даже если CD4 выше 500. Все клинические протоколы лечения Великобритании теперь рекомендуют АРТ всем ВИЧ-положительным людям.
- АРТ быстро снижает вирусную нагрузку, и она становится неопределяемой в течение 1-3 месяцев. Скорость снижения зависит от изначальной вирусной нагрузки и схемы АРТ.
- Количество CD4 растет намного медленнее. Но чем выше уровень CD4 при начале АРТ, тем быстрее он вырастет и большего уровня достигнет. Если АРТ начинать на более низких CD4, они восстанавливаются намного медленнее.
- Если схема АРТ хорошо работает, при условии высокой приверженности она может быть эффективной в течении многих лет или даже десятилетий.



Если сравнить кривые показателей CD4 и вирусной нагрузки, они являются зеркальным отражением друг друга. Когда одна кривая идет вверх, вторая идет вниз - и наоборот.

В Великобритании около 40% людей каждый год узнают о своем диагнозе только после того, как их уровень CD4 упал ниже 350. Большинство, скорее всего, было инфицировано несколько лет назад.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗОВ

- Людям, живущим с ВИЧ, свойственно беспокоиться о показателях CD4 и вирусной нагрузки.
- Они являются хорошими маркерами повреждений, вызванных ВИЧ, но их результаты могут не отражать реальной картины. Сравнение нескольких результатов, полученных в течение времени, является более показательным, чем результат одного анализа.
- Первый подсчет количества CD4 не может определить, это ранняя или хроническая инфекция. Сравнение количества CD4 с возможными эпизодами потенциальных рисков и потенциальными симптомами может помочь определить, когда произошло инфицирование. Хотя в большинстве случаев это будут просто догадки.
- Второй забор анализов может показать, увеличиваются показатели, уменьшаются или остаются неизменными. Однако если АРТ начато на высоких CD4, этот показатель менее значим.
- Количество CD4 также зависит от времени дня, физической активности и приема пищи.
- Показатели CD4 для ВИЧ-отрицательных людей в норме должны находиться между 400 и 1600 клеток/мм³, но люди могут быть совершенно здоровыми, даже если они выше или ниже. У людей без ВИЧ-инфекции нет никакой связи между здоровьем и количеством CD4.

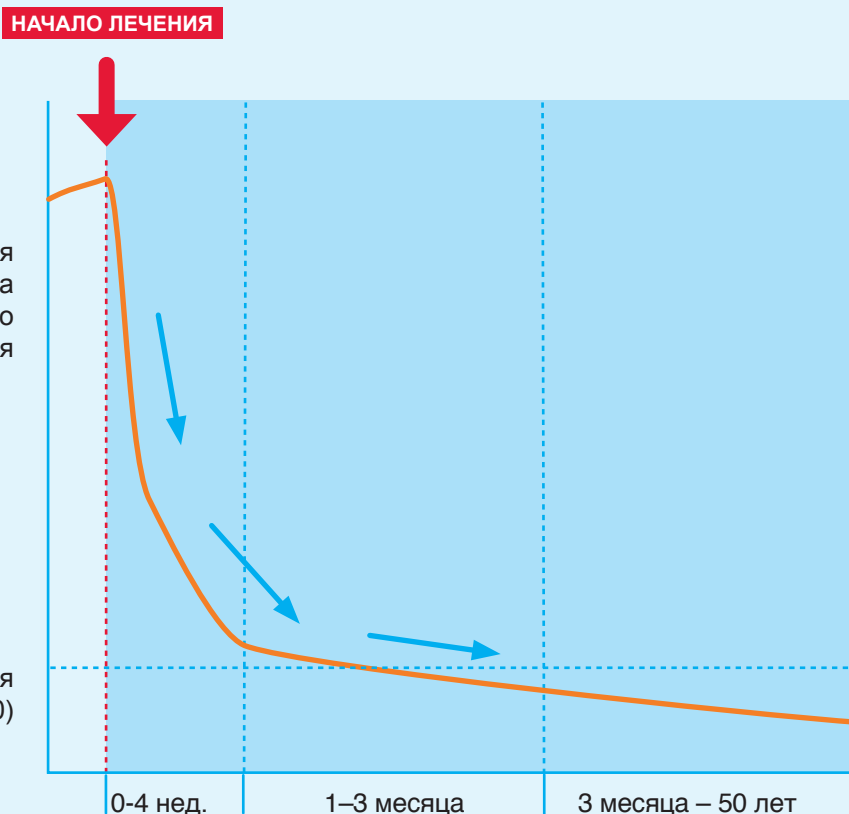
ВИЧ после начала АРТ

Вирусная нагрузка

(копий/мл)

Вирусная нагрузка на начало лечения

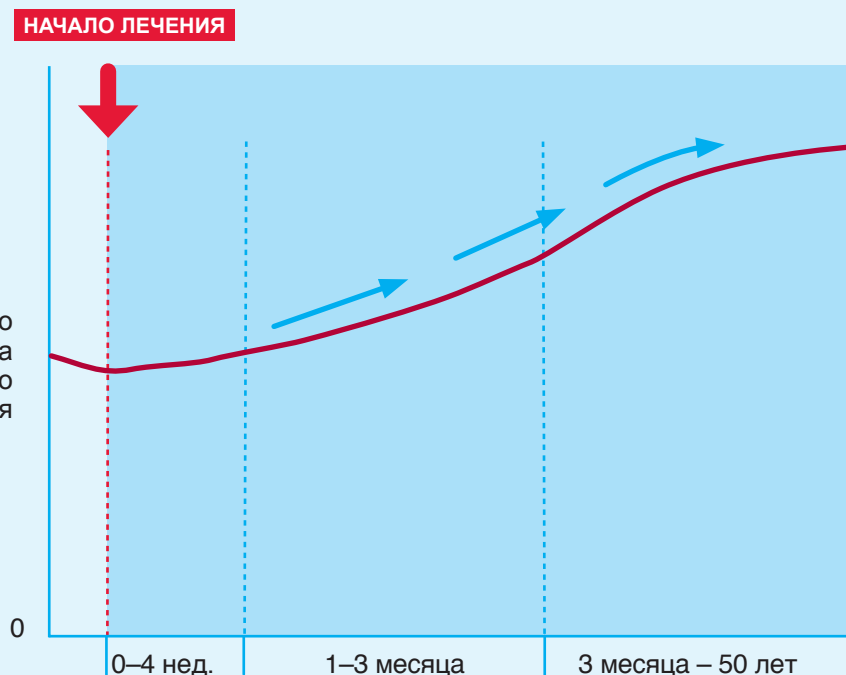
Неопределяемая вирусная нагрузка (менее 50)



Количество CD4

(клеток/мм³)

Количество CD4 на начало лечения



Время →

АРТ начинает работать с самой первой таблетки.

Вирусная нагрузка при приеме АРТ

- Прежде всего, АРТ предотвращает выработку новых вирусов в активных клетках CD4, инфицированных ВИЧ. Вирусная нагрузка может снизиться на 90% в течение первых нескольких дней после начала АРТ и на 99% в течение первых недель.
- Затем в ближайшие несколько месяцев вирусная нагрузка продолжит снижаться.
- Вирусная нагрузка у большинства людей становится неопределяемой в течение 1-3 месяцев. Скорость снижения вирусной нагрузки зависит от схемы лечения. Ингибиторы интегразы снижают вирусную нагрузку быстрее, чем другие группы препаратов. В странах с высоким уровнем дохода при начале АРТ все чаще назначают ингибиторы интегразы.
- Скорость снижения вирусной нагрузки также зависит от изначальной вирусной нагрузки, которая была на момент начала АРТ.
- Если вирусная нагрузка выше 100 000 копий/мл, то, чтобы она снизилась до неопределяемого уровня, может пойти около трех месяцев.

CD4 при приеме АРТ

- Так как АРТ прекращает работу инфицированных клеток CD4, у иммунной системы появляется шанс для естественного восстановления.
- Поскольку вируса становится меньше, иммунная система замедляет производство избыточного количества клеток CD4.
- Прекращение сверхпроизводства CD4 - это хорошо.
- АРВ-препараты непосредственно не увеличивают CD4, но они помогают создать среду, в которой это может произойти. АРТ позволяет CD4 вырасти до более высокого и безопасного уровня.
- В отличие от вирусной нагрузки, количество клеток CD4, как правило, растет медленнее. Самый активный рост происходит в течение первых 6-12 месяцев, и это продолжается в течение второго года. Если уровень CD4 достигает 500 клеток, то это уже считается нормальным, но даже если этот показатель ниже, все равно риск осложнений, связанных с ВИЧ, резко снижается.
- При условии высокой приверженности одна и та же схема АРТ может быть эффективной на протяжении многих лет. Количество CD4 также может продолжать расти каждый год, даже после десяти лет на терапии.

Подробнее о ВИЧ после начала АРТ

АРТ начинает работать уже в течение нескольких часов. Это гораздо быстрее, чем можно себе представить. Вирусная нагрузка падает резко и быстро в три этапа.

Первый этап – 1-2 дня: На первом этапе АРТ блокирует репликацию в активных инфицированных клетках CD4. Так как эти клетки живут только 1-2 дня, в течение нескольких дней вирусная нагрузка падает на 90%.

Второй этап – 2-3 недели: В ближайшие несколько недель вирусная нагрузка продолжает падать, хотя и менее резко. После нескольких недель вирусная нагрузка обычно снижается на 99% или даже больше.

Третий этап – до 12 недель: Если вирусная нагрузка не определяется после месяца на АРТ, в течение следующих месяцев она будет продолжать снижаться. У большинства людей вирусная нагрузка достигнет неопределяемого уровня в течение 3 месяцев.

- То, как быстро будет снижаться вирусная нагрузка, зависит от выбора схемы лечения.
- Также скорость снижения зависит от изначальной вирусной нагрузки, которая была в момент начала АРТ.
- Высокая приверженность играет ключевую роль. Лекарства могут работать только в том случае, если их принимать правильно.
- Основная цель АРТ - снижение вирусной нагрузки до менее 50 копий/мл. Такая вирусная нагрузка называется неопределяемой.
- После того, как вирусная нагрузка достигает этого уровня, она может оставаться неопределяемой в течение многих лет. Пока человек принимает АРВ-препараты, вероятность того, что вирус выработает резистентность, очень низкая.
- Обычно чувствительность тестов на вирусную нагрузку - 50 копий/мл, хотя вирусная нагрузка может упасть намного ниже этой цифры. У многих людей вирусная нагрузка падает до менее 5 копий/мл, у других вирусная нагрузка не определяется даже при чувствительности теста 1 копия/мл.
- На фоне вирусной нагрузки в 10 миллионов копий/мл при острой инфекции, легко понять, почему при АРТ передача ВИЧ становится крайне затруднительной.
- Это еще одна причина начать АРТ - снизить риск передачи ВИЧ практически до нуля. Результаты исследования PARTNER показали, насколько важна неопределяемая вирусная нагрузка. В этом исследовании не было зафиксировано ни одного случая передачи ВИЧ на 58 000 половых контактов без использования презерватива в серодискордантных парах.

Когда начинать АРТ

- В большинстве случаев решение о начале АРТ принимают на основании количества CD4. В целом, начало АРТ можно отложить до того момента, пока CD4 не достигнут определенного уровня. Это связано с тем, что риск осложнений при ВИЧ с высоким уровнем CD4 незначительный.

- Количество CD4, при которых показана АРТ, постепенно увеличивался - сначала с 200 до 350, затем до 500. В 2015 году АРТ начали рекомендовать каждому пациенту с ВИЧ, независимо от CD4.
- Решение назначать АРТ даже при высоких CD4 было связано с результатами исследования START. Во многих странах АРТ назначается сразу после выявления ВИЧ-инфекции.



Раннее начало лечения в Великобритании

- Протоколы лечения Великобритании рекомендуют назначение лечения вне зависимости от уровня CD4. Это основано на результатах последних исследований, включая исследование START.
- В настоящее время они аналогичны протоколам других стран - США, Франции, Южной Африки. В руководящих принципах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для стран с низким и средним уровнем дохода также говорится, что лечение показано всем пациентам.
- В Великобритании, если врач говорит, что уровень CD4 слишком высокий, чтобы начинать АРТ, а вы хотите начать лечение, достаточно, если вы скажете, что хотите снизить риск инфицирования вашего партнера.
- Некоторые клиники в Великобритании предлагают начинать АРТ сразу, как только подтверждается тест на ВИЧ. Это всегда индивидуальное решение, но начало АРТ может облегчить процесс принятия ВИЧ-позитивного статуса.

Начало АРТ в тот же день

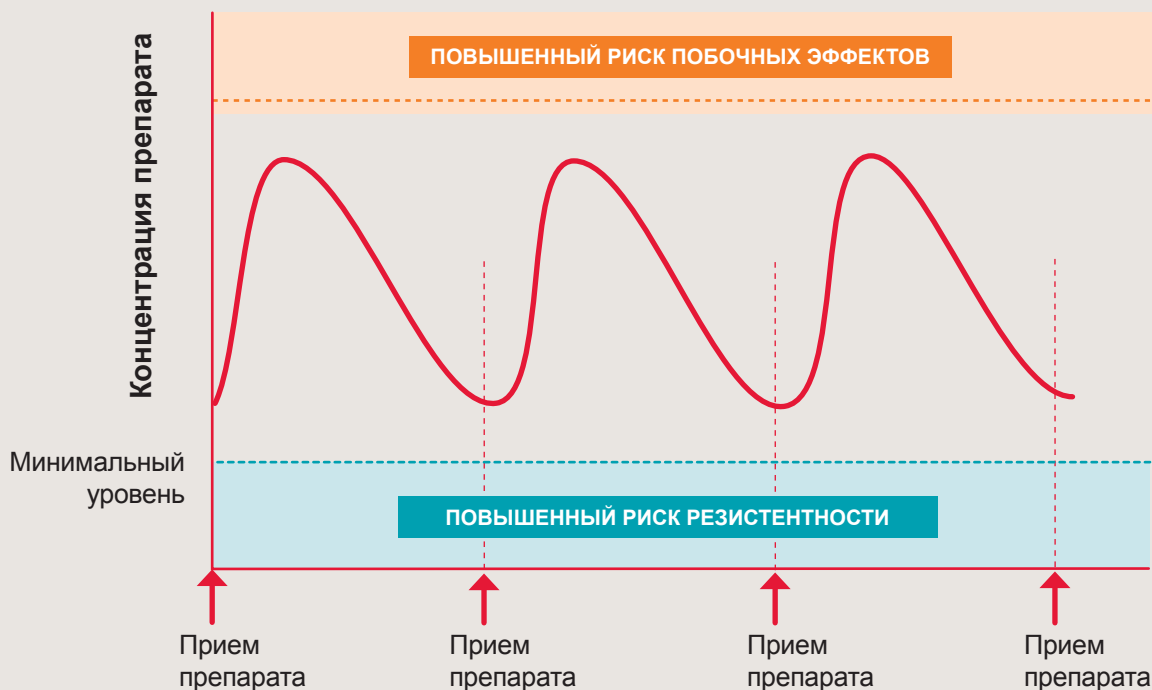
- Результаты нескольких исследований свидетельствуют о пользе начала лечения сразу, как только получен положительный результат на ВИЧ. Это может быть в тот же день или на той же неделе.
- В то время пока пациент пытается принять свой ВИЧ-позитивный статус, лечение уже работает.
- Результаты исследований говорят о том, что вирусная нагрузка снижается до неопределяемой намного быстрее.

АРТ в ДЛГОСРОЧНОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

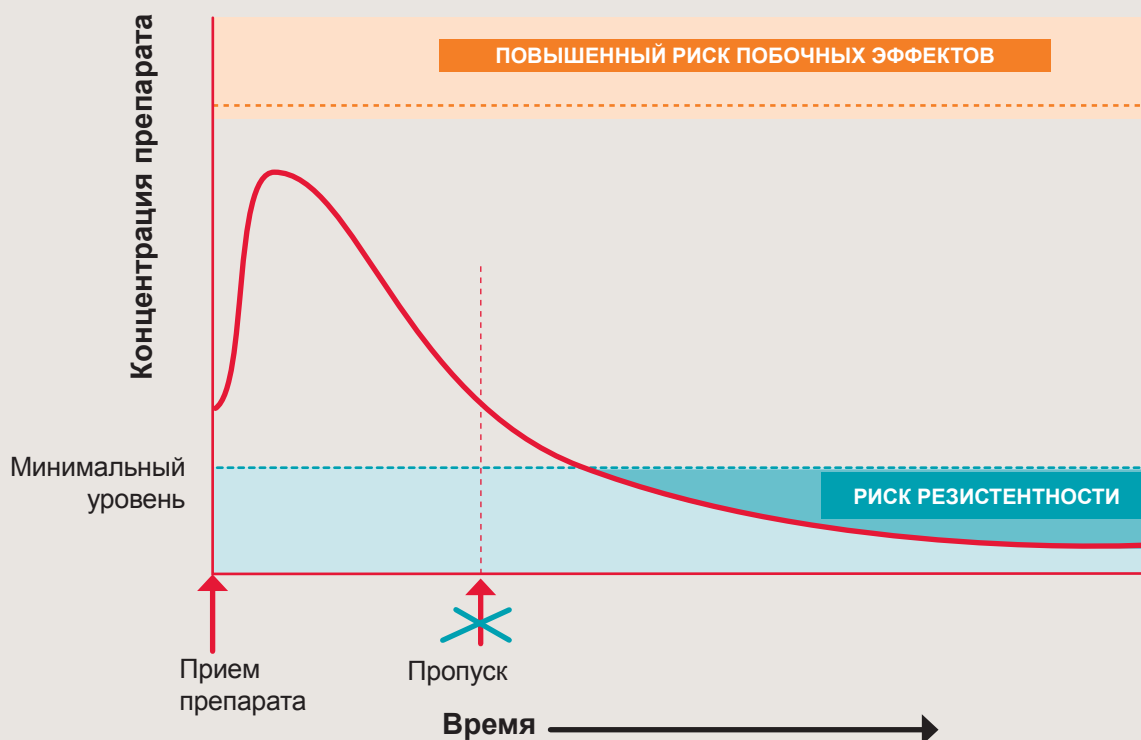
- АРТ кардинальным образом изменила прогнозы для людей с ВИЧ.
- Более 20 лет опыта показывают, что АРТ - это эффективно и безопасно.
- За это время были разработаны лучшие лекарства, и исследования по разработке новых препаратов продолжаются. Даже если ни один новый препарат не будет найден, большинство людей с ВИЧ сможет вести долгую и активную жизнь.
- Но ученые ищут не только препараты для лечения, но и для излечения ВИЧ. Об этих исследованиях будет рассказано на стр. 22-23.
- Люди с ВИЧ живут так же долго, как и остальные, поэтому вопросы, связанные с ВИЧ и старением, в настоящее время являются важным направлением для исследований.

Концентрация препарата и приверженность

Прием препарата вовремя



Пропуск или прием с опозданием



АРВ-препараты в большинстве случаев выпускаются в виде капсул или таблеток. То, насколько правильно и регулярно пациент их принимает, называется приверженностью.

Высокая приверженность включает в себя прием препаратов в правильное время и соблюдение инструкций в отношении приема пищи.

Вместо того, чтобы чувствовать себя так, как будто жизнь - это расписание, понимание того, как время приема влияет на концентрацию препарата, может помочь превратить приверженность в преимущество.

- Большинство пероральных препаратов попадают в кровь путем всасывания через стенки желудка. Вот почему ограничения и рекомендации относительно приема пищи так важны. Некоторые препараты – особенно рилпивирин, ингибиторы протеазы и препараты «Стрибилд» и «Дженвоя» – необходимо принимать с пищей для достижения правильной концентрации препарата.
- После попадания в кровь эти препараты выводятся через печень и почки.
- То есть, большая часть активного вещества выводится из организма еще до того, как начинает действовать на ВИЧ. Но так как лекарства попадают в кровоток, они встречаются с клетками CD4 и активно на них воздействуют.
- Большинство препаратов достигают максимальной концентрации в крови через 1-2 часа. Концентрация должна быть достаточно высокой для того, чтобы лекарства работали, но не настолько, чтобы вызвать побочные эффекты.
- Концентрация препарата со временем снижается, так как он продолжает выводиться через печень и почки.
- Дозировку АРВ-препарата подбирают таким образом, чтобы концентрация препарата была выше определенного минимального уровня на протяжении всего периода действия лекарства. К моменту следующего приема препарата его концентрация в крови должна быть все еще достаточно высокой, чтобы не выработалась резистентность.
- До тех пор, пока препарат принимается без пропусков, АРТ будет контролировать ВИЧ 24 часа в сутки, 7 дней в неделю, 365 дней в году.
- Верхний график на стр. 18 показывает, что если лекарства принимать вовремя, средняя концентрация препарата опустится ниже минимальной, необходимой для того, чтобы не выработалась лекарственная устойчивость.
- График ниже показывает, что если препарат принять позже или вообще пропустить прием, его концентрация будет продолжать падать. Если концентрация становится слишком низкой, чтобы контролировать ВИЧ, может развиваться резистентность.
- Иногда лекарства могут быть не в таблетках или капсулах, а, например, в виде сиропа для детей. Сейчас проводятся исследования пролонгированных инъекций, которые необходимо делать каждые два месяца. Однако принципы приверженности одинаковы для всех лекарственных форм препаратов.

Подробнее о приверженности

Какая приверженность считается достаточной?

- Приверженность относится к правильному приему препаратов - то есть, так, как это предусмотрено в инструкции по применению.
- Это включает в себя прием правильной дозировки в нужное время, а также другие рекомендации, например, прием с пищей или без нее.
- Высокая приверженность – это регулярный прием 95% и более необходимых дозировок препарата.
- Сейчас АРТ - это всего одна или несколько таблеток, и соблюдать приверженность легче.
- Конечно, лучше иметь идеальную приверженность, но пропускать прием препарата время от времени - это нормально.
- Большинство людей, живущих с ВИЧ, достаточно хорошо соблюдают режим приема. Приверженность к АРТ часто выше, чем к другим препаратам. Но если у пациента проблемы с приверженностью, доктор обязательно должен об этом знать, чтобы предпринять меры.

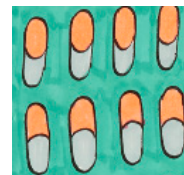
«Период окна» для разных препаратов

На графиках на стр. 18 схематически показаны всасываемость препарата и приверженность.

- Препараты обычно быстро всасываются и достигают максимальной концентрации (C_{max}). Далее концентрация падает в течении некоторого времени, до следующего приема препарата (C_{min} или C_{trough})
- В идеале, было бы хорошо принимать лекарства всегда в одно и то же время, но час или два в обе стороны - это также допустимо для АРВ-препаратов.
- У одних людей фактическая концентрация препарата будет выше, у некоторых - ниже, но просто необходимо, чтобы она оставалась в определенном диапазоне. Препараты, которые выводятся медленно, можно принимать в более гибком графике - например, с опозданием или пропущенными дозами. Например, эфавиренц, эмтрицитабин и тенофовир (TDF) имеют длинные периоды полувыведения. Эта комбинация (комбинированный препарат «Атрипла») работает, даже если вы иногда пропускаете прием. Для сравнения - ННИОТ рилпивирин имеет короткий период полувыведения. Даже если рилпивирин используется с TDF и эмтрицитабином (препарат «Эвиплера»), приверженность все равно должна быть высокой.

Различия в дозировках

- Хотя некоторые АРВ-препараты имеют разные дозировки в зависимости от массы тела, большинство из них имеют стандартные дозировки для взрослых.
- Подбор дозировки для детей - более сложный процесс и часто зависит от возраста или роста и веса.
- Для некоторых АРВ-препаратов – но не всех – необходимо корректировать дозировку при снижении функции печени или почек.
- Дозировки также иногда изменяются, если есть лекарственная устойчивость.



Насколько важен прием пищи?

- Некоторые лекарства необходимо принимать с пищей (главным образом, бустированные ингибиторы протеазы или бустированные ингибиторы интегразы). Пища необходима для того, чтобы концентрация препарата достигла необходимого уровня. Иногда забыть принять пищу перед приемом препарата - это как принять половину дозировки.
- Вид пищи также может иметь значение. Некоторые препараты необходимо принимать с определенным количеством калорий. Например, для рилпивирин требуется по крайней мере 400-500 калорий. Для других достаточно принять любое количество пищи. В некоторых случаях, этого достаточно потому, что еда меняет уровень кислотности желудочного сока.
- Иногда, избегая пищи, вы уменьшаете уровень препарата в крови. Однако, к примеру, эфавиренз не следует принимать с едой с высоким содержанием жира, так как жир увеличивает всасывание препарата, а это усиливает побочные эффекты.

Межлекарственное взаимодействие?

В этой брошюре также стоит упомянуть межлекарственное взаимодействие, так как оно влияет на то, как ваше тело усваивает лекарства.

Например, препараты, которые перерабатываются печенью, усваиваются с помощью ферментов печени. Другие препараты могут влиять на уровень ферментов печени, что, в свою очередь, будет влиять на концентрацию АРВ-препаратов.

Например, если один из препаратов увеличивает уровень этих ферментов, АРВ-препарат будет выводиться слишком быстро и его концентрация будет слишком низкой.

Если другой препарат снижает уровень этих ферментов, АРВ-препарат будет оставаться в организме дольше, и его концентрация будет слишком высокой.

Аналогичный процесс происходит с препаратами, которые перерабатываются почками.

МЕЖЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Межлекарственное взаимодействие может возникать при приеме:

- Других АРВ-препаратов
- Других лекарств (в том числе, и тех, которые продаются без рецепта)
- Безрецептурных препаратов (например, антацидов)
- Трав и пищевых добавок
- Поливитаминов (например, с ингибиторами интегразы).

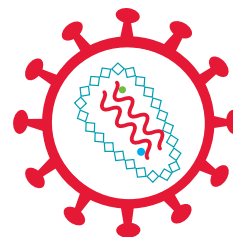
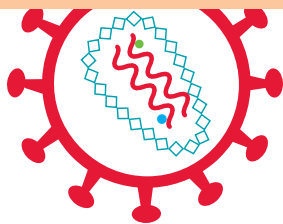
Лучший онлайн-ресурс для проверки межлекарственного взаимодействия АРВ-препаратов: www.hiv-druginteractions.org

Резервуары ВИЧ

Разница между активной клеткой CD4 и «спящей» упоминалась уже несколько раз.

- АРВ-препарат не может воздействовать на вирус, который находится внутри «спящей» клетки CD4. Эти клетки часто называют скрытыми резервуарами – или «вирусными резервуарами латентно-инфицированной клетки CD4».
- На самом деле большинство клеток CD4 в организме обычно «спят». Эта часть иммунной системы – как огромная справочная библиотека с тысячами книг на полках, ждущих момента, когда они понадобятся.
- Каждая книга – это сохраненный иммунный ответ, выработанный организмом ранее, который будет активирован тогда, когда это будет необходимо.
- На протяжении всей жизни эта библиотека продолжает увеличиваться. Организм вырабатывает новые клетки CD4, которые, в свою очередь, нацелены реагировать на инфекции, – и затем они «засыпают».
- Некоторые из этих клеток будут инфицированы ВИЧ, особенно часто так случается в стадии острой ВИЧ-инфекции. Затем эти клетки с вирусом внутри «уснут». АРВ-препараты не имеют возможности воздействовать на клетки в состоянии покоя, потому что ВИЧ в них не размножается.
- Некоторые из этих клеток могут «спать» на протяжении десятилетий. Но они могут «проснуться» в любое время, и этот момент непредсказуем. Это одна из причин, почему АРВ-препараты необходимо принимать каждый день.
- Это также объясняет, почему вирусная нагрузка растет после прекращения АРВ-терапии, даже после многих лет на лечении.
- Два исследования случаев с абсолютно разными результатами показывают сложность лечения ВИЧ-инфекции, особенно, когда речь идет об излечении. Ссылки на эти исследования приведены на стр. 25.

Случай 1: Пациенты, которые начали АРТ сразу после инфицирования, прекратили лечение спустя несколько лет, и их вирусная нагрузка не выросла. Наиболее широко были освещены результаты исследования в группе французских пациентов под названием «когорты VISCONTI». О нескольких похожих случаях также сообщалось в Великобритании.



Случай 2: Мужчина в США начал АРТ в течение нескольких недель после инфицирования. Он принимал АРТ в течение 10 лет, и его вирусная нагрузка была неопределяемой. Для поиска всего одной инфицированной ВИЧ клетки среди почти двух миллиардов других клеток потребовались специальные тесты. В рамках исследования этот человек прекратил прием АРТ, но вирусная нагрузка начала снова расти.

Головоломка «Как излечить ВИЧ?»

За последние пять лет наблюдается резкое увеличение количества исследований по поиску лекарства от ВИЧ.

- Мы наблюдаем не только увеличение финансирования на исследования, но и то, что исследователи во многих странах работают над этой общей задачей вместе.
- АРТ - это хорошо, но излечение - это же еще лучше!
- Один из подходов в области излечения ВИЧ называется **эрадикацией**. Он предполагает, что тело будет полностью очищено от ВИЧ. Но резервуары сильно усложняют эту задачу! Единственная клетка-долгожительница может «проснуться» через десятки лет после того, как пациент считался излеченным.
- Другой подход называется **функциональным излечением**. Этот подход предполагает, что иммунная система будет контролировать ВИЧ без необходимости АРТ.
- На практике большинство людей, живущих с ВИЧ, будут рады любому подходу к излечению. Но в обоих случаях излечение от ВИЧ будет аналогичным ремиссии после рака.
- Скорее всего, для излечения от ВИЧ потребуются комбинированный подход. Различные исследования будут разгадывать различные части головоломки по излечению от ВИЧ.

Исследования по поиску лекарства от ВИЧ поднимают новые этические вопросы.
 - Лекарство для излечения от ВИЧ может быть более рискованным, чем пожизненная АРТ.
 - Для того, чтобы проверить, является ли эффективным лекарство для излечения, необходимо прекратить АРТ.
 - Риск рецидива ВИЧ - возможно после долгих лет ремиссии - может повлиять на безопасность партнера, если не используются презервативы.

Подобно тому, как для АРТ используются препараты, которые влияют на различные этапы жизненного цикла ВИЧ, исследования по излечению от ВИЧ также охватывают четыре направления:

1. Активирование «спящих» клеток в вирусных резервуарах
2. Поиск ответов на вопросы о постоянной репликации ВИЧ при приеме АРТ. Например, есть ли такие места в организме, куда АРТ не может попасть?
3. Поиск ответов на вопрос, можно ли повернуть вспять повреждение иммунной системы вирусом?
4. Создание вакцины или лечения на основе иммунного ответа, которые будут держать вирусную нагрузку под контролем, но без необходимости АРТ



Быть оптимистом необходимо, и надежда - это сильная вещь.

Так же, как ученые однажды изобрели АРТ, когда-нибудь будет найдено лекарство от ВИЧ.



Больше об излечении ВИЧ: www.iasociety.org/hivcure

Как понять результаты анализов

Состояние организма можно оценить по результатам анализов крови.

Основные – это определение уровня CD4 и вирусной нагрузки, а также CD4% и соотношение CD4:CD8 (при CD4 выше 500).

Влияние АРТ также оценивают через проведение других регулярных анализов крови. К ним относятся ALT/AST (мониторинг функции печени), eGFR (функция почек), уровень холестерина и триглицеридов (заболевания сердца) и глюкозы (сахарный диабет).

Другие наблюдения включают измерение роста и веса (для определения индекса массы тела), пульса, артериального давления, а также вопросы о настроении, памяти, сексуальной жизни и общей удовлетворенности жизнью.

Понимание результатов - особенно анализов крови - помогает людям быть более информированными об их здоровье.

Есть несколько общих принципов, которые помогут понять результаты анализов.

Прежде всего, попросите доктора дать вам распечатку ваших результатов.

- Результаты лабораторных анализов обычно содержат колонку с указанием диапазона нормы. Результаты в пределах этого диапазона - это хорошо. Все, что находится за пределами нормы, означает, что необходимо повторно проверить результат.
- Большинство тестов имеют диапазон точности. Интерпретация результатов должна проводиться с учетом этих колебаний. Например, уровень CD4 и вирусная нагрузка могут быть на 30% выше или ниже и по-прежнему находиться в пределах диапазона, допустимого для теста.
- Узнайте, как часто необходимо сдавать тот или иной анализ.
- Ведение учета ваших результатов анализов может помочь выявить тенденции. Например, улучшается или ухудшается в течение времени функция почек или уровень холестерина.
- Нельзя принимать решение об изменении схемы лечения на основе одного анализа. Всегда необходим второй анализ для подтверждения. Стоит также учитывать колебания в результатах и потенциальную возможность того, что в лаборатории допущена ошибка.



“Карта лечения” i-Base

i-Base разработала буклет, также доступный онлайн, для внесения ваших медицинских записей, а также результатов анализов

Буклет можно найти по ссылке: <http://i-base.info/guides/passport>

Дополнительная информация

Эти ссылки могут быть полезны для получения дополнительной информации.

ВИЧ: учебное пособие для адвокации

Бесплатный учебный онлайн-курс из девяти частей

<http://i-base.info/ttfa>

Протоколы лечения

Клинические рекомендации Великобритании

Британская ассоциация по изучению ВИЧ (BHIVA) разработала большое количество рекомендаций по ВИЧ-инфекции: www.bhiva.org

Другие протоколы

Другие протоколы, включая европейские (EACS), протоколы США (DHHS) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

www.eacsociety.org

aidsinfo.nih.gov/guidelines

www.who.int/hiv/pub/guidelines/en

Межлекарственное взаимодействие

Веб-сайт для проверки взаимодействия с АРВ-препаратами, разработанный университетом Ливерпуля. Аналогичный сайт разработан для проверки взаимодействия с препаратами для лечения гепатита С:

www.hiv-druginteractions.org

www.hcv-druginteractions.org

Ссылки на некоторые исследования

Исследование START

Это большое исследование показало преимущества начала АРТ при высоких CD4:

<http://i-base.info/start-study>

Исследование PARTNER

Это исследование показало, насколько эффективно АРТ снижает риск передачи ВИЧ:

<http://i-base.info/partner-study>

Излечение ВИЧ

Публикации Международного общества по СПИДу (IAS)

www.iasociety.org/hivcure

Рост вирусной нагрузки после длительного приема АРТ

Случай очень раннего начала АРТ. После десяти лет ВИЧ был найден только в 1 из 1,7 миллиарда клеток CD4. После прекращения АРТ вирусная нагрузка снова начала расти. Chun T-W et al. AIDS 2010. doi: 10.1097/QAD.0b013e328340a239.

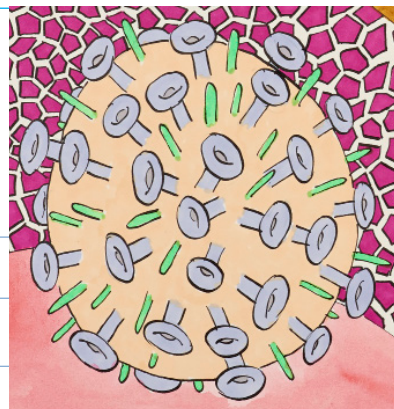
journals.lww.com/aidsonline/Abstract/2010/11270/Rebound_of_plasma_viremia_following_cessation_of.6.aspx?

Неопределяемая вирусная нагрузка после длительного приема АРТ

Люди в когорте VISCONTI начали АРТ в стадии острой инфекции. Когда они прекратили АРТ после нескольких лет приема, вирусная нагрузка осталась неопределяемой. Sáez-Cirión A et al. PLOS Pathogens, 2013. doi: 10.1371/journal.ppat.1003211.s

www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1003211

Для заметок

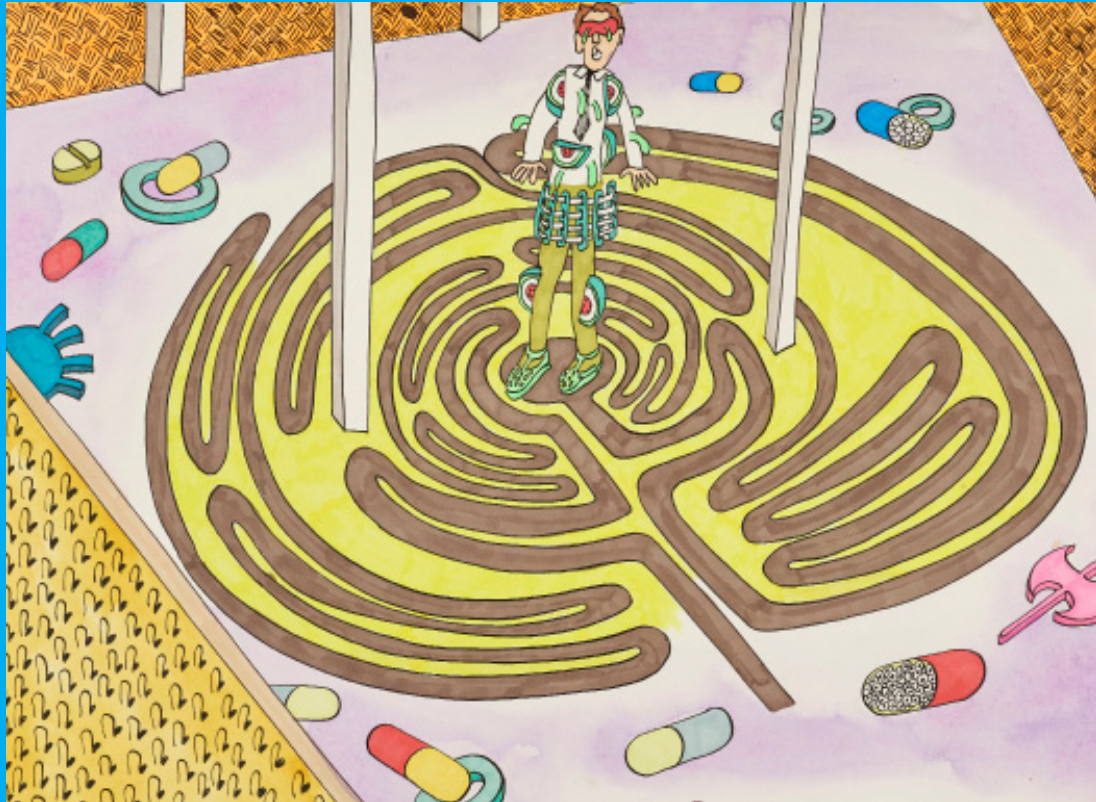


Обратная связь

Ваши комментарии помогут улучшить нашу работу.

Вы можете оставить комментарий онлайн: www.surveymonkey.com/s/MK9R928

www.i-Base.info



John Walter/Alien Sex Club.

HIV i-Base

Get answers to your questions by email, online or by phone

- questions@i-base.org.uk
- www.i-base.info/qa
- i-base treatment information phoneline
0808 800 6013
Monday to Wednesday
12 noon to 4pm



Call us on
0808 800 6013