

Л.Р. ШОСТАКОВИЧ-КОРЕЦЬКА, О.В. ШЕВЕЛЬОВА, О.О. ВОЛІКОВА, К.Ю. ЛИТВИН,
О.А. КУШНЕРОВА

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПРОВЕДЕННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Мета: на основі спостереження ВІЛ-хворих протягом 5 років (2010–2015), яким було призначено антиретровірусну терапію, оцінити ефективність призначених схем цієї терапії та виявити додаткові фактори та недоліки, які можуть впливати на її результати.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням у Дніпропетровському обласному центрі СНІДу перебувало 450 хворих, яким було призначено антиретровірусну терапію в 2010 р. Спостереження проводили протягом 5 років.

Результати. Проведено аналіз на основі спостереження і моніторингу 450 хворих з ВІЛ-інфекцією в Дніпропетровському обласному центрі СНІДу, яким було призначено антиретровірусну терапію в 2010 р., протягом 5 років. Виявлено додаткові чинники і недоліки, які можуть впливати на результати антиретровірусної терапії.

Висновки. Більшість хворих почала терапію в терміни до 5 років після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, з яких 51 % – у стадії СНІДу, що свідчить про певні недоліки щодо виявлення хворих з ВІЛ-інфекцією на перших стадіях захворювання, що може призвести до прогресування хвороби і смертності від проявів опортуністичних хвороб та СНІДу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ВІЛ-інфекція; антиретровірусна терапія; CD4⁺ Т-лімфоцити; опортуністичні інфекції.

З 1983 р. після виявлення вірусу імунодефіциту людини і до сьогодні світ переживає пандемію ВІЛ/СНІД. Якщо в перші роки появи захворювання найбільше число випадків було зареєстровано в США, то тепер інфекція найпоширеніша серед населення країн Африки, Латинської Америки, Південно-Східної Азії. У ряді країн Центральної і Південної Африки до 15–20 % дорослого населення заражено ВІЛ. У країнах Східної Європи, в тому числі і в Україні, ситуація з інфікування ВІЛ-інфекцією залишається дуже небезпечною.

Відомо, що ВІЛ уражає насамперед клітини імунної системи (CD4⁺ Т-лімфоцити, макрофаги і дендритні клітини), а також деякі інші типи клітин. Дослідження, які проведено в останні роки, свідчать про те, що характер імунної відповіді на інфекцію є основним фактором патогенезу ВІЛ та визначає перебіг захворювання. Однією з головних ланок патогенезу є загибель CD4⁺ Т-клітин (Т-лімфоцитів), концентрація яких повільно, але неухильно знижується. Сучасні схеми лікування ВІЛ-інфекції – високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ), яка уповільнює і практично зупиняє прогресування ВІЛ-інфекції та її перехід у стадію СНІД, дозволяючи ВІЛ-інфікованій людині жити повноцінним життям [1]. При використанні лікування та за умови, що ефективність ліків зберігається, тривалість життя людини обмежується не ВІЛ-інфекцією, а іншими факторами: природними процесами старіння, коморбідними

станами, побічними ефектами хіміопрепаратів [1, 2, 5]. Крім того, після тривалого використання однієї і тієї ж схеми терапії, через кілька років, вірус може мутувати, що спричиняє резистентність до антиретровірусної терапії (АРТ) і для подальшого контролю над прогресуванням ВІЛ-інфекції необхідно застосовувати нові схеми лікування з іншими препаратами. Тому будь-яка існуюча на сьогодні схема лікування ВІЛ-інфекції рано чи пізно стає неефективною [2, 3]. В Україні протягом останніх років було накопичено достатній досвід проведення АРТ для детального аналізу отриманих результатів.

Мета дослідження: на основі спостереження ВІЛ-хворих протягом 5 років (2010–2015), яким було призначено антиретровірусну терапію, оцінити ефективність призначених схем цієї терапії та виявити додаткові фактори та недоліки, які можуть впливати на її результати.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням у Дніпропетровському обласному центрі СНІДу перебувало 450 хворих, яким було призначено АРТ у 2010 р. Спостереження проводили протягом 5 років. Результати моніторингових візитів було взято з амбулаторних карток хворих. Аналіз хворих проводили з урахуванням соціально-демографічних, клінічних і лабораторних показників. Поряд із рутинними методами лабораторного дослідження (загальний і біохімічний аналіз крові та ін.) використовували методи імуноферментного

аналізу (ІФА) для діагностики опортуністичних інфекцій, оцінку CD4⁺ Т-лімфоцитів методом проточної цитофлюориметрії, контроль вірусного навантаження РНК ВІЛ-методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати дослідження та їх обговорення.
Аналіз 450 хворих з ВІЛ-інфекцією за віком на

момент призначення антиретровірусної терапії дозволив виділити 5 вікових категорій, що наведено на рисунку 1. Наведений віковий розподіл наглядно демонструє, що група пацієнтів від 26–35 років є найбільш численною і складає 210 чоловік. Ця вікова група становить найбільш працездатний і репродуктивний прошарок населення.

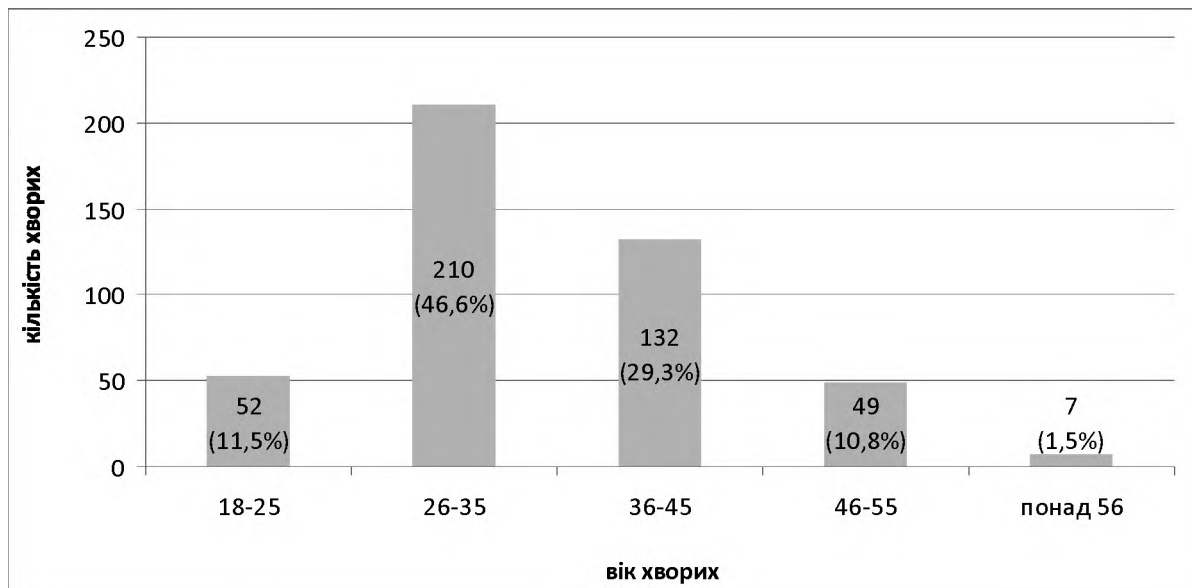


Рис. 1. Характеристика хворих із ВІЛ-інфекцією за віком.

Аналіз за статтю (рис. 2) показав деяку перевагу в дослідженнях жінок над чоловіками, що опосередковано вказує на поширеність статевого шляху передачі ВІЛ та дозволяє передбачити ймовірність в подальшому перинатального зараження ВІЛ-інфекцією при виникненні вагітності.

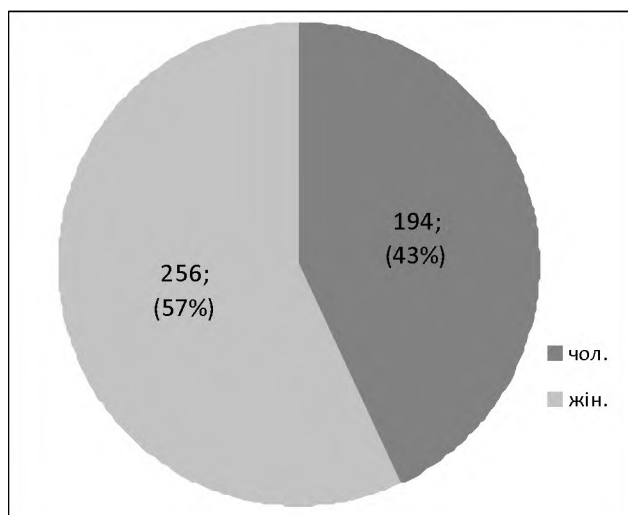


Рис. 2. Розподіл хворих з ВІЛ-інфекцією за статтю.

Важливим фактором, який впливає на прогресування хвороби і якість життя хворих із ВІЛ-інфекцією, є своєчасне призначення АРТ, тому було проведено аналіз часового періоду між встановленням ВІЛ-статусу та початком АРТ (рис. 3).

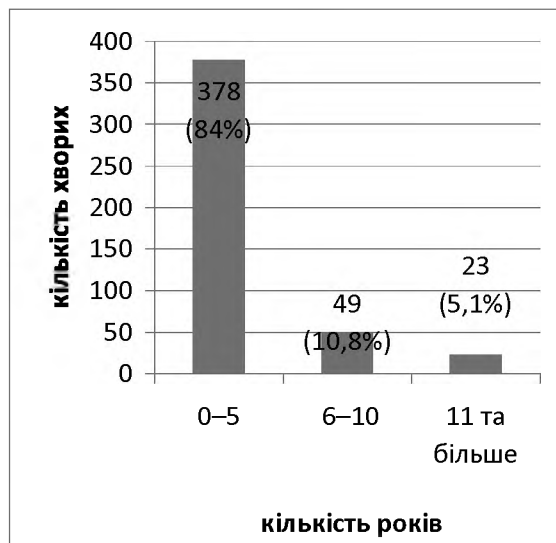


Рис. 3. Розподіл хворих із ВІЛ залежно від тривалості з моменту встановлення ВІЛ-статусу до початку АРТ.

Відповідно до даних наведених на рисунку 3, більшість n=378 (84 %) хворих розпочинали АРТ протягом 5 років від моменту встановлення діагнозу ВІЛ-інфекція. Наведені дані можуть свідчити про те, що на сьогодні ще недостатньо ефективно реалізується програма ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та раннього доступу хворих з ВІЛ до АРТ. Про це також свідчить аналіз структури за клінічними стадіями ВІЛ (рис. 4).

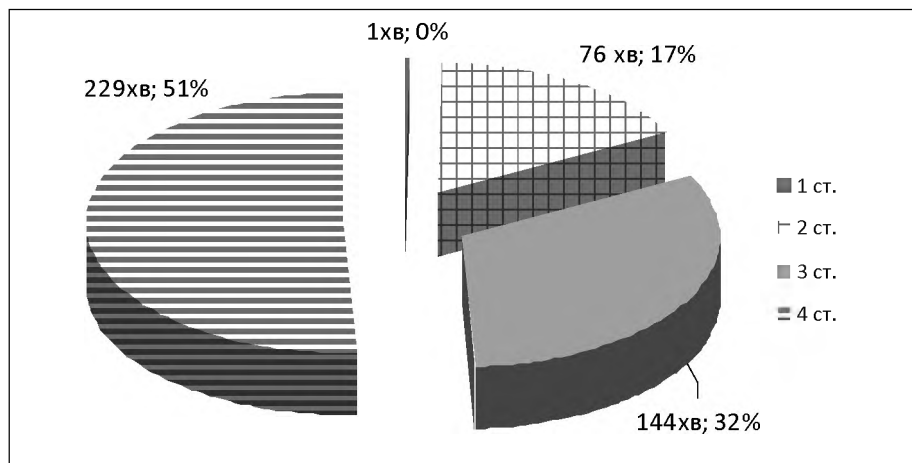


Рис. 4. Характеристика клінічних стадій ВІЛ-інфекції у хворих на початку АРТ.

Наведена діаграма демонструє, що більшість хворих (83 %) починає АРТ на 3 або 4 клінічній стадії ВІЛ, і лише у 17 % лікування припадає на 1 та 2 клінічні стадії захворювання. Дуже негативним є той факт, що 51 % хворих розпочали АРТ на стадії СНІДу, на відміну від більшості країн Європи, в Україні все-таки залишається пізнє призначення терапії, тобто тоді, коли є ризик приєднання проявів опортуністичних інфекцій (рис. 5).

У структурі опортуністичних хвороб найбільшу питому вагу складає ко-інфекція ВІЛ/туберкульоз

30,4 % (n=137) та ко-інфекція ВІЛ/вірусні гепатити 48,4 % (n=218). Майже кожний другий є споживачем ін'єкційних наркотиків. Герпетичні інфекції мали таку значну питому вагу: 41,3 % (n=186) з них цитомегаловірус та 48,4 % (n=218) – Н. Zoster. Герпетичні інфекції, які персистують в організмі людини все життя, можуть негативно впливати на динаміку відновлення рівня CD4⁺ Т-клітин під час проведення АРТ. У таких хворих може спостерігатися більш тривале відновлення імунних клітин.

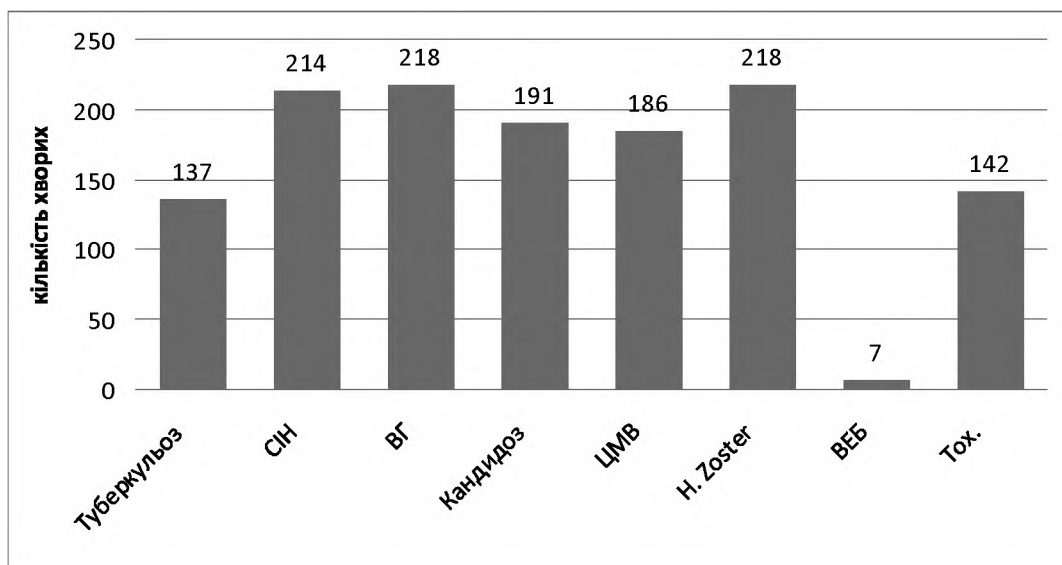


Рис. 5. Структура опортуністичних хвороб у хворих із ВІЛ, які отримують АРТ.

Серед первинних схем АРТ (рис. 6) було віддано перевагу у більшості випадків (n=252) комбінації AZT+3TC, у той час як схем із TDF/FTC – лише (n=46). Препарати інгібітори протеаз (LPV/r) приймали 174 хворих, у той час як EFV – у 36 пацієнтів. Призначення LPV/r у складі первинних схем не завжди може вважатися коректним, адже якщо у хворого розвинеться резистентність до LPV/r [3], то замінити цю схему буде досить складно та набагато дорожче, що може негативно вплинути

на кількість закуплених препаратів, а отже, менша кількість хворих зможе їх отримати. Також, відповідно до сучасних рекомендацій, перевагу віддають TDF-вмісним схемам, оскільки вони викликають меншу кількість випадків резистентності та побічних реакцій, а отже, в меншому числі спроможні викликати неприхильність до АРТ [3, 4]. Прихильність до АРТ поряд з іншими факторами є одним із важливих складових ефективності АРТ (рис. 7).

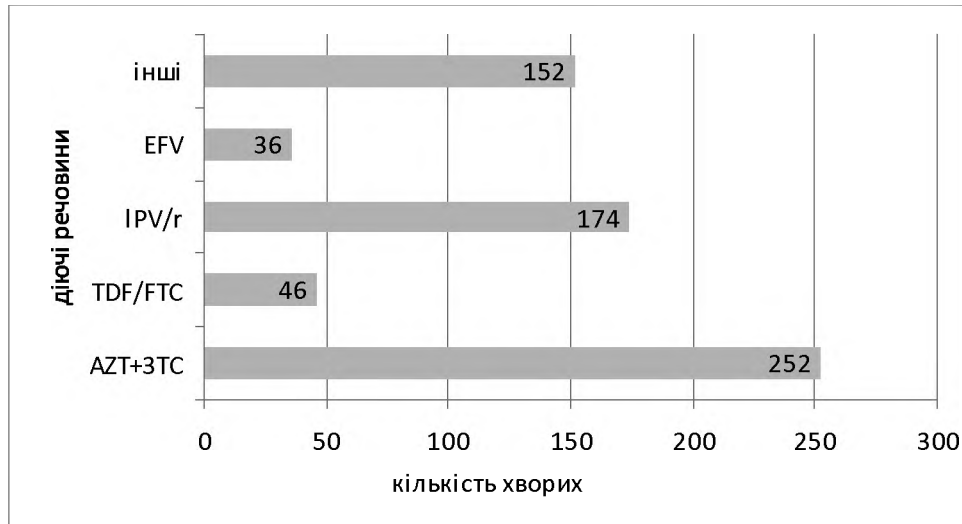


Рис. 6. Аналіз схем призначення АРТ.

За п'ять років (рис. 7) спостереження продовжили АРТ лише 68 % ($n=304$) пацієнтів, у той час як 18 % ($n=83$) припинили приймати протівірусне лікування, в більшості випадків з власного бажання, також 14 % ($n=63$) хворих – померли. Основною метою приймання АРТ є зниження вірусного навантаження, що, в свою чергу, призводить до відновлення рівня $CD4^+$ Т-клітин. За даними літератури, рівень 350 клітин/мкл $CD4^+$ Т-лімфоцитів є пороговим,

а також тим рівням, при яких рекомендоване призначення антиретровірусної терапії [1–3, 5]. Ті хворі, у яких рівень $CD4^+$ Т-клітин менше ніж 350 клітин/мкл, мають більшу ймовірність розвитку проявів опортуністичних інфекцій, в тому числі й туберкульозу. Тому ми провели аналіз (рис. 8) динаміки $CD4^+$ Т-лімфоцитів на тлі приймання АРТ, де ключовим рівнем позитивного ефекту АРТ було визначено рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів ≥ 350 клітин/мкл.

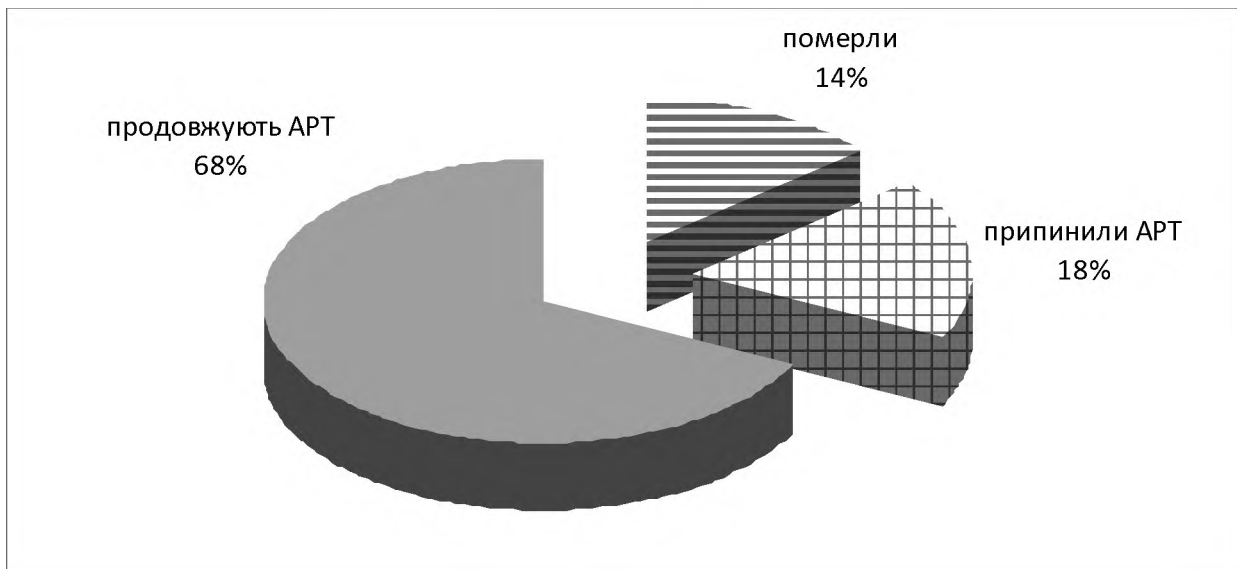


Рис. 7. Динаміка зміни кількості хворих з АРТ на 5-й рік спостереження.

Як можна побачити (рис. 8), 94,2 % ($n=424$) хворих розпочали протівірусну терапію за рівнем $CD4^+$ Т-лімфоцитів менше ніж 350 клітин/мкл і лише 5,8 % ($n=26$) хворих розпочали АРТ з рівнем $CD4^+$ Т-лімфоцитів більше ніж 350 клітин/мкл. Лише після 24 міс. приймання АРТ можна побачити переважання кількості хворих із рівнем $CD4^+$ Т-лімфоцитів більше ніж 350 клітин/мкл. На 5 рік

спостереження 81,6 % ($n=248$) хворих мали рівень $CD4^+$ Т-клітин більше 350 клітин/мкл, у той час як 18,4 % ($n=56$) хворих все ж таки залишились з рівнем $CD4^+$ Т-клітин менше 350 клітин/мкл, а отже, є більший відсоток смерті від проявів опортуністичних інфекцій. Питання чому за 5 років приймання АРТ все одно залишаються хворі з низьким рівнем $CD4^+$ Т-лімфоцити при вірусному навантаженні

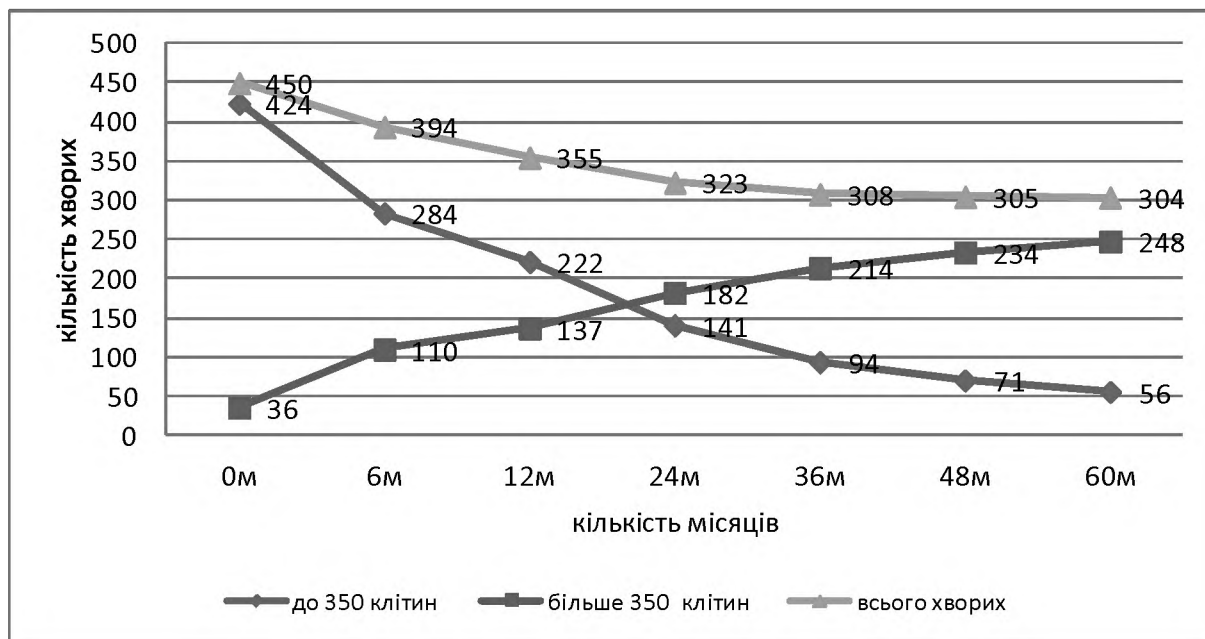


Рис. 8. Аналіз 5-ти річного моніторингу АРТ за результатами досягнення CD4⁺ Т-лімфоцитів рівня 350 клітин/мкл.

РНК <40 копій/мл потребує детального вивчення. Можливо це пов'язано з недостатньою прихильністю до терапії, схемою АРТ, впливом опортуністичних інфекцій та ін.

Таким чином, проведений аналіз дозволив визначити найбільш проблемні питання проведення АРТ у хворих з ВІЛ-інфекцією, вирішення яких дозволить значно підвищити ефективність лікування.

Висновки

1. Віковий склад хворих виявив, що 46,6 % хворих, яким було розпочато АРТ, були віком 26–35 років, серед яких переважали жінки, що свідчить про негативну тенденцію ураження ВІЛ-інфекцією найбільш працеспроможної та репродуктивно активної верстви населення.

2. Більшість хворих (84 %) розпочала терапію в терміни до 5 років з моменту встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, з яких 51 % – у стадії СНІДу, що свідчить про певні недоліки стосовно виявлення хворих з ВІЛ-інфекцією на перших стадіях захворювання, що може призвести до прогресування хвороби і смертності від проявів опортуністичних хвороб і СНІДу.

3. Опортуністичні хвороби мали місце у половини хворих. Серед опортуністичних інфекцій в хворих переважав туберкульоз та герпетичні інфекції,

що, в свою чергу, може негативно впливати на динаміку зростання рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів та на смертність хворих.

4. Серед призначених первинних схем АРТ переважали схеми з AZT+3TC та інгібіторами протеаз, що може призвести до зростання рівня ускладнень та рівня резистентності до АРТ.

5. Значний рівень припинення АРТ 18 % (n=83) в хворих у більшості випадків із власного бажання, а також смертності хворих 14 % (n=63) свідчить про певні недоліки в організації проведення АРТ і моніторингу хворих.

6. Потребує детального вивчення питання повільного зростання рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів у хворих, які отримують АРТ. Лише через 24 місяці приймання АРТ-препаратів, спостерігали переважання кількості хворих із рівнем CD4⁺ Т-лімфоцитів більше ніж 350 клітин/мкл, у той же час у 18,4 % хворих рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів залишається на досить низькому рівні.

Перспективи подальшого дослідження полягають в створенні прогностичної моделі для прогнозу ефективності антиретровірусної терапії та розвитку можливих ускладнень. Це, в свою чергу, дозволить більш точно призначати схеми АРТ.

Список літератури

1. Беляева В. В. Приверженность высокоактивной противовирусной терапии при ВИЧ-инфекции / В. В. Беляева, А. В. Кравченко // ШАГИ профессионал. – 2010. – № 6. – С. 12–21.
2. Усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы ВИЧ в составе схем первой линии антиретровирусной терапии / А. В. Кравченко, В. Г. Канестри, Н. Ю. Ганкина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 22–27.
3. Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків : наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.

4. Покровская А. В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции / А. В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 60–63.
5. Шостакович-Корецька Л. Р. Вживання призначених первинних схем антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію / Л. Р. Шостакович-Корецька, О. В. Шевельова, О. П. Шевченко // ВІЛ-інфекція та туберкульоз. – 2016. – № 1. – С. 43–46.
6. HIV-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy / C. Goujard, I. Girault, C. Rouzioux [et al.] // Antiviral therapy. – 2012. – Vol. 17. – P. 1001–1009.

References

1. Belyaeva, V.V. & Kravchenko, A.V. (2010). Priverzhennost vysokoaktivnoy protivovirusnoy terapii pri VICH-infektsii [Adherence to highly active antiviral therapy in HIV infection]. *SHAGI professional – STEPS Professional*, 6, 12-21 [in Russian].
2. Kravchenko, A.V., Kanestri, V.G. & Gankina N.Yu. (2010). Usilennye ritonavirovimi inhibitory proteaz VICH v sostave skhem pervoy linii antiretrovirusnoy terapii [Ritonavir-boosted HIV protease inhibitors as a part of first-line antiretroviral therapy regimens]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni – Epidemiology and Infectious Diseases*, 3, 22-27 [in Russian].
3. Nakaz MOZ Ukrainy № 551 vid 12.07.2010 r. Pro zatverdzhennia klinichnoho protokolu antiretrovirusnoi terapii VIL-infektsii u doroslykh ta pidlitkiv [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July No. 551 of 12.07.2010. About the solidification of the clinical protocol of antiretroviral therapy VIL-infectious diseases in the elderly and adolescents] [in Ukrainian].
4. Pokrovskaya, A.V. (2010). Faktory, vliyayushchie na techenie VICH-infektsii [Factors influencing the course of HIV infection]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni – Epidemiology and Infectious Diseases*, 3, 60-63 [in Russian].
5. Shostakovych-Koretska, L.R., Shevelova, O.V. & Shevchenko, O.P. (2016). Vyzhyvannia pryznachenykh pervynnykh skhem antyretrovirusnoi terapii u khvorykh na VIL infektsiiu [Survival of prescribed primary antiretroviral therapy schemes in patients with HIV infection]. *VIL infektsiia ta tuberkuloz – HIV Infection and Tuberculosis*, 1, 43-46 [in Ukrainian].
6. Goujard, C., Girault, I., Rouzioux, C., Lécroux, C., Deveau, C., Chaix, M. L., ... Meyer, L. (2012). HIV control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy. *Antiviral Therapy*, 17 (6), 1001-1009.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Л.Р. Шостакович-Корецька, Е.В. Шевелева, О.А. Воликова, Е.Ю. Литвин, Е.А. Кушнерова
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Цель: на основании наблюдения ВИЧ-больных на протяжении 5 лет (2010–2015), которым была назначена антиретровирусная терапия, оценить эффективность назначенных схем и выявить дополнительные факторы и недостатки, которые могут влиять на результаты антиретровирусной терапии.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в Днепропетровском областном центре СПИДа находилось 450 больных, которым была назначена антиретровирусная терапия в 2010 г. Наблюдение проводили на протяжении 5 лет.

Результаты. Проведенный анализ на основе наблюдения и мониторинга 450 больных на ВИЧ-инфекцию в Днепропетровском областном центре СПИДа, которым было назначено антиретровирусную терапию в 2010 г., на протяжении 5 лет. Выявлены дополнительные факторы и недостатки, которые могут влиять на результаты антиретровирусной терапии.

Выводы. Большинство больных начало терапию в сроки до 5 лет установления диагноза ВИЧ-инфекция, из которых 51 % – в стадии СПИД, что свидетельствует об определенных недостатках в отношении выявления больных на ВИЧ-инфекцию на первых стадиях заболевания, что может привести к прогрессированию болезни и смертности от проявлений оппортунистических болезней и СПИДа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ-инфекция; антиретровирусная терапия; CD4⁺ Т-лимфоциты; оппортунистические инфекции.

ISSUES OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-INFECTED PATIENTS

L.R. Shostakovych-Koretskaya, O.V. Sheveleva, O.O. Volikova, K.Y. Lytvyn, O.A. Kushnerova
Dnipropetrovsk Medical Academy

Purpose: Based on observations of 450 patients with HIV infection during 5 years (2010–2015) who were prescribed antiretroviral therapy we evaluated the efficiency of therapy prescribed schemes and found out additional factors and disadvantages which could influence on its results.

Materials and Methods. 450 patients who were prescribed antiretroviral therapy in 2010 were under our observation in Dnipropetrovsk Regional AIDS Centre. Supervision was conducted during 5 years.

Results and Discussion. The analysis on the basis of observation and monitoring of 450 patients with HIV in Dnipropetrovsk region AIDS Centre, who were prescribed antiretroviral therapy in 2010 over 5 years. Additional factors and deficiencies that may affect the results of antiretroviral therapy were identified.

Conclusions. Majority of patients began therapy up to 5 years after diagnosis of HIV infection, 51 % of whom were in stage of AIDS, indicating that certain disadvantages in identifying patients with HIV infection at the early stages of the disease, which can lead to progression of disease and mortality from opportunistic diseases and AIDS.

KEY WORDS: HIV; antiretroviral therapy; CD4 + T-lymphocytes; opportunistic infections.

Рукопис надійшов до редакції 02.10.2017 р.

Відомості про авторів:

Шостакович-Корецька Людмила Романівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб ДЗ «ДМА МОЗ України»; тел. +38(056) 726-44-71.

Шевельова Олена Володимирівна – асистент кафедри інфекційних хвороб ДЗ «ДМА МОЗ України»; тел. +38(056) 726-44-71.

Волікова Ольга Олександрівна – асистент кафедри інфекційних хвороб ДЗ «ДМА МОЗ України»; тел. +38(056) 726-44-71.

Литвин Катерина Юріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб ДЗ «ДМА МОЗ України»; тел. +38(056) 726-44-71.

Кушнерова Олена Анатоліївна – асистент кафедри інфекційних хвороб ДЗ «ДМА МОЗ України»; тел. +38(056) 726-44-71.