



О.В. Шевельова, Л.Р. Шостакович-Корецька,
К.Ю. Литвин, О.А. Кушнерова
Дніпровський державний медичний університет

Вплив віддаленого терміну початку антиретровірусного лікування у хворих з ВІЛ-інфекцією

Мета роботи - проаналізувати вплив часу від моменту інфікування до призначення антиретровірусного лікування хворим на ВІЛ-інфекцію на тлі прийому антиретровірусної терапії як фактора прогнозу несприятливого перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективне та проспективне дослідження серед когорти ЛЖВ, до якої було включено 450 хворих. Спостереження тривало 60 місяців. Статистична обробка результатів проводилась з використанням пакету прикладних програм STATISTICA v.6.1.

Результати та обговорення. За результатами кореляційного аналізу клініко-лабораторних показників когорти ВІЛ-інфікованих пацієнтів-було відібрано 10 основних факторів ризику серед яких віддалений термін початку антиретровірусного лікування. Через 5 років спостереження основною причиною втрати пацієнтів із когорти виявилось припинення прийому терапії – 69 (15,3%) осіб, 63 (14,0%) померли від причин, пов'язаних з ВІЛ, а 14 (3,1%) померли від причин, не пов'язаних з ВІЛ і СВІС. Причини, пов'язані із небажаними ефектами АРТ відмічалися у 30,4% осіб — алергійні реакції, прийом терапії разом із проти туберкульозною терапією, свою чергу призводило до розвитку СВІС та посилення небажаних явищ.

Висновки. Проведений аналіз свідчить про те, що, не зважаючи на високу ефективність призначених первинних схем лікування хворих на ВІЛ-інфекцію, такий фактор як віддалений термін початку АРТ, має значний негативний вплив на подальший перебіг ВІЛ-інфекції і розвиток несприятливих подій, погіршуючи прогноз захворювання

Ключові слова

ВІЛ-інфекція, прогнозування, антиретровірусна терапія.

Проблема інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) належить до актуальних у світовій сучасній медицині, що зумовлено високим рівнем захворюваності та смертності внаслідок СНІД. За оцінками об'єднаної програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД (UNAIDS), у світі понад 37 млн людей живуть із ВІЛ (ЛЖВ), щорічна кількість нових випадків становить близько 2 млн, близь-

ко 1 млн осіб помирають від хвороб, пов'язаних зі СНІД [1, 4, 10]. Пізнє встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, захворюваність на СНІД і смертність від хвороб, зумовлених СНІД, утруднюють боротьбу з епідемією ВІЛ-інфекції.

Ефективність антиретровірусної терапії (АРТ) залежить від багатьох чинників. Зокрема до чинників, здатних вплинути на імунологічну відповідь на АРТ, за даними літератури [2, 4, 6, 8], можна віднести вихідні рівні CD4⁺ Т-лімфоцитів та вірусного навантаження РНК ВІЛ, тривалість ВІЛ-інфекції до початку АРТ, вік, стать, генетичну схильність, вживання ін'єкційних наркотиків,

ко-інфекцію ВІЛ і вірусних гепатитів В та С, наявність вторинних і супутніх захворювань, супутню терапію інтерфероном, наявність опортуністичних інфекцій [5].

Середня тривалість ВІЛ-інфекції за відсутності АРТ від моменту інфікування до смерті становить 10–11 років. Ускладнює ситуацію пізнє встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. Так, за результатами поглиблених досліджень в Україні, про ВІЛ-позитивний статус знає не більше половини інфікованих осіб [1, 4, 7, 10], і саме ця категорія є неконтрольованим резервуаром інфекції та становить потенційну загрозу для населення. У разі пізньої діагностики чи пізнього звернення по медичну допомогу осіб з відомим ВІЛ-статусом ефективність АРТ низька. За даними закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), які здійснюють медичний нагляд за ЛЖВ, у 2021 р. на тлі зменшення кількості випадків захворювання на СНІД зареєстроване зменшення кількості смерті від СНІД. Порівняно з 2020 р. показники захворюваності на СНІД зменшилися з 23,7 до 19,5 випадку на 100 тис. населення, смертності від хвороб, спричинених СНІД, — з 10,4 до 8,3 % на 100 тис. населення [1, 4].

Мета роботи — проаналізувати вплив тривалості періоду від моменту інфікування до призначення антиретровірусного лікування хворим на ВІЛ-інфекцію як чинника прогнозу несприятливого перебігу захворювання.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне та проспективне дослідження. До загальної когорти залучено 450 хворих. Спостереження за пацієнтами тривало 60 міс. Протягом цього періоду частина ВІЛ-інфікованих була втрачена зі спостереження через об'єктивні причини: 63 пацієнти померли від причин, пов'язаних з ВІЛ, 14 — від причин, не пов'язаних із ВІЛ і синдромом відновлення імунної системи (СВІС, синдром імунної реконституції), 69 хворих припинили АРТ з різних причин. На кінець періоду спостереження залишилися 304 пацієнти, які продовжували прийом АРТ.

Проведено кореляційний аналіз 22 клініко-лабораторних показників ВІЛ-інфікованих пацієнтів, за результатами якого відібрано 10 основних чинників ризику, зокрема прихильність до АРТ та пізнє призначення лікування.

Критерієм вірусологічної ефективності відповідно до наказу МОЗ України від 05.06.2019 № 1292 «Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» є зниження рівня РНК ВІЛ до 4–8-го тижня після початку лікування у майже

Таблиця. Початкові соціально-демографічні та лабораторні характеристики ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Показник	Чоловіки (n = 194)	Жінки (n = 256)	p
Вік, роки *	36,0 (32,0—44,0)	32,0 (27,0—37,0)	0,000
<i>Клінічна стадія</i>			
2	17 (8,8 %)	59 (23,0 %)	0,000
3	58 (29,9 %)	86 (33,6 %)	0,406
4	119 (61,3 %)	111 (43,4 %)	0,000
Початковий рівень CD4 ⁺ -лімфоцитів кл/мкл*	153,0 (71,0—250,0)	206,56 (119,5—267,0)	0,001
Початкове вірусне навантаження ВІЛ, РНК, Іg*	5,1 (4,4—5,6)	4,6 (4,1—5,3)	0,000
Парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції	130 (67,0 %)	77 (30,1 %)	0,000
Статевий шлях передачі ВІЛ-інфекції	64 (33,0 %)	179 (69,9 %)	0,000

Примітка. * Дані наведено як медіану та інтервал між 25-м і 75-м процентилями (Q3—Q1).

10 разів, до 12–16-го тижня — < 400 копій/мл, а через 24 тиж — 50 копій/мл [3, 9].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica v.6.1. Для прогнозування перебігу захворювання застосували однофакторний регресійний аналіз і логістичну регресію. Критичний рівень статистичної значущості при перевірці усіх гіпотез приймали < 5 % (p < 0,05).

Результати та обговорення

На початку дослідження проведено аналіз базових (на момент призначення АРТ) соціально-демографічних і клініко-лабораторних показників ВІЛ-інфікованих пацієнтів (n = 450) з урахуванням гендерної структури та шляхів інфікування ВІЛ (таблиця).

Установлено (див. таблицю), що чоловіки були статистично значущо старшими за жінок (медіана — 36,0 і 32,0 роки відповідно, p = 0,000).

У більшості осіб обох статей на момент призначення АРТ діагностовано 4-ту клінічну стадію захворювання (див. таблицю), але у чоловіків її діагностували в 1,4 разу частіше, ніж у жінок (p = 0,000). У жінок статистично значущо частіше діагностували 2-гу клінічну стадію (у 2,6 разу, p = 0,000), що свідчить про ранішу діагностику ВІЛ-інфекції в жіночій популяції.

Вихідний рівень CD4⁺-лімфоцитів на момент призначення лікування в обох підгрупах був низьким (≤ 200 клітин/мкл), що характерно для

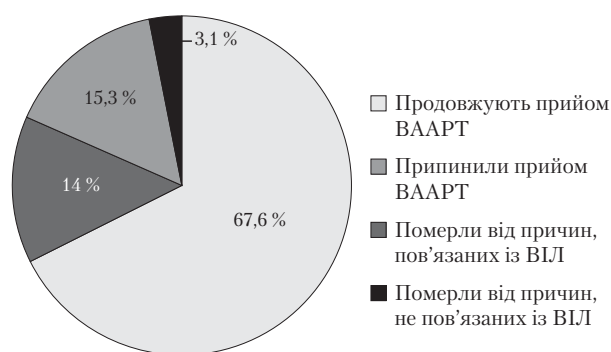


Рис. 1. Зміни у когорті хворих через 5 років спостереження

тяжкої імуносупресії. У пацієнтів чоловічої цієї показник був статистично значущо ($p < 0,001$) нижчим, ніж у жінок (див. таблицю). Рівень базового вірусного навантаження РНК ВІЛ у групі чоловіків був статистично значущо ($p = 0,000$) вищим.

У чоловіків майже вдвічі частіше реєстрували парентеральний шлях передачі ВІЛ-інфекції ($p = 0,000$), у жінок у 2,1 разу – статевий ($p = 0,000$) (див. таблицю).

Основними ко-інфекціями у ВІЛ-інфікованих пацієнтів були хронічні вірусні гепатити В і С, зокрема практично у половини чоловіків діагностували хронічний гепатит С, що у 2,1 разу частіше, ніж у жінок ($p = 0,000$) і мікст-гепатити хронічні В + С – у 2,8 разу ($p = 0,000$). Це пояснюється переважанням у чоловіків парентерального шляху інфікування при вживанні ін'єкційних наркотиків (67,0 %). Хронічний гепатит В діагностували рідше – у 5,7 % чоловіків і 6,6 % жінок, без особливих гендерних відмінностей.

Після призначення АРТ за пацієнтами проводили спостереження протягом 5 років. Наприкінці першого року спостереження АРТ отримували 404 (89,7 %) особи, наприкінці 2-го року – 373 (82,8 %), наприкінці 3-го – 340 (75,5 %), наприкінці 4-го – 317 (70,4 %), наприкінці 5-го – 304 (67,6 %). Найбільша втрата пацієнтів зафіксована наприкінці 1-го року – вибули 10,3 % пацієнтів, з них 8,4 % – за перше півріччя. У подальшому втрата пацієнтів дещо зменшилася і становила від 2,9 до 7,3 % на рік (рис. 1).

Через 5 років спостереження основною причиною втрати пацієнтів із когорти було припинення терапії – 69 (15,3 %) осіб, 63 (14,0 %) померли від причин, пов'язаних з ВІЛ, 14 (3,1 %) – від причин, не пов'язаних з ВІЛ і СВІС, у 30,4 % осіб відзначено небажані ефекти АРТ, зокрема алергійні реакції, прийом АРТ разом із протитуберкульозною терапією, що призвело до розвитку СВІС та посилення небажаних явищ.

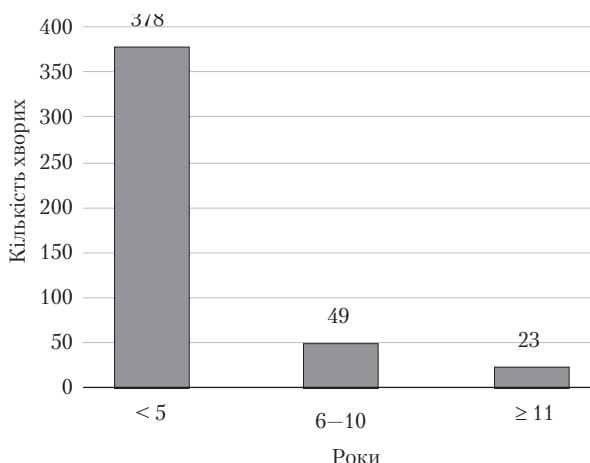


Рис. 2. Зміни у когорті хворих через 5 років спостереження

Частка хворих (10,1 %) самостійно припинили лікування через «значне поліпшення стану і самопочуття», мотивуючи це тим, що препарати мають багато несприятливих ефектів і слід використовувати короткочасні курси лікування.

Своєчасний початок АРТ є надзвичайно важливим для досягнення контрольованого перебігу захворювання, зменшує вірогідність погіршення стану хворого, розвитку СВІС, сприяє зниженню вірусного навантаження ВІЛ, і відповідно поліпшує імунний статус, збільшує тривалість життя та поліпшує його якість у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Для оцінки своєчасності призначення АРТ як чинника, що впливає на прогресування хвороби і якість життя хворих, проведено аналіз тривалості періоду між встановленням ВІЛ-статусу та початком лікування (рис. 2).

Згідно з отриманими даними (рис. 2), більшість хворих (378 (84 %)) розпочинали АРТ протягом 5 років після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. Це може свідчити про те, що нині недостатньо ефективно реалізується програма ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та раннього доступу хворих до АРТ. Також це підтверджено результатами аналізу когорти за клінічними стадіями ВІЛ-інфекції. Лише 17 % хворих розпочинали АРТ на 2-й клінічній стадії захворювання. Таким чином, пізні призначення АРТ є важливим негативним чинником для прогнозу виживання пацієнтів.

Для детальнішого аналізу впливу терміну призначення АРТ на ризик несприятливого перебігу у ВІЛ-інфікованих побудовано модель пропорційних ризиків.

Рис. 3. Ризик несприятливого прогнозу ВІЛ-інфекції у разі призначення антиретровірусної

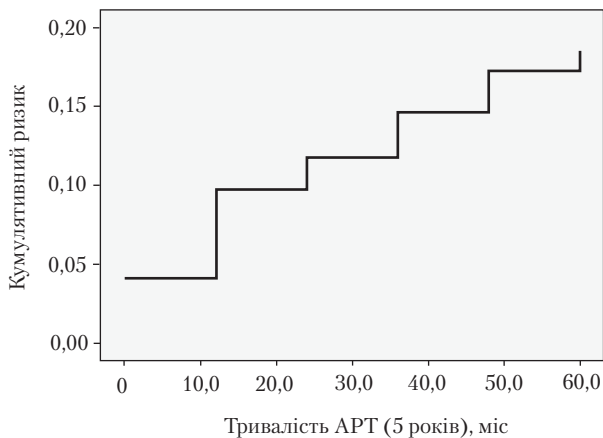


Рис. 3. Ризик несприятливого прогнозу ВІЛ-інфекції у разі призначення антиретровірусної терапії протягом 5 років після встановлення ВІЛ-статусу

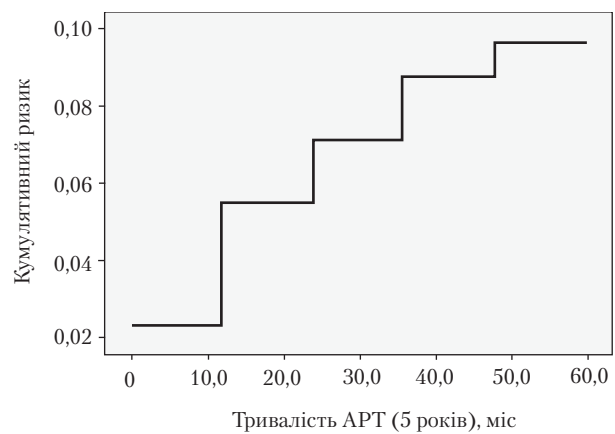


Рис. 4. Ризик несприятливого прогнозу ВІЛ-інфекції у разі призначення антиретровірусної терапії протягом 6—10 років після встановлення ВІЛ-статусу

терапії протягом 5 років після встановлення ВІЛ-статусу

Ризик несприятливого прогнозу ВІЛ-інфекції у пацієнтів, які розпочали АРТ протягом 5 років після встановлення ВІЛ-статусу, у перший рік спостереження становив 5,0 %, на другий рік — збільшився вдвічі (10,0 %), протягом наступних трьох років встановлено стрімке зростання кумулятивного ризику — 12,0; 15,0 та 17,0 % (рис. 3).

Кумулятивний ризик несприятливого перебігу у пацієнтів, які перебували під спостереженням від 6 до 10 років (рис. 4), у перший рік призначення АРТ становив 2,0 %, на другий рік —

зростав майже втричі ($p < 0,116$), на третій та четвертий рік — становив 7,0 і 9,0 % відповідно, на п'ятий рік — 10,0 %.

Висновки

Незважаючи на високу ефективність первинних схем лікування хворих на ВІЛ-інфекцію, такий чинник, як пізній початок терапії, має значний вплив на перебіг захворювання і розвиток несприятливих подій. Пізнє призначення терапії є одним із предикторів, що значно погіршує виживання пацієнтів і прогнозує несприятливий клінічний перебіг у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:

Шевельова О.В. - клінічна частина дослідження, систематизацію та аналіз даних,

Шостакович-Корецька Л.Р. - аналіз та інтерпретацію даних,

Литвин К.Ю. - участь у клінічній частині дослідження,

Кушнерова О.А. - підготовка статті до друку.

Список літератури

1. ВІЛ інфекція в Україні / Центр громадського здоров'я МОЗ України // Інформаційний бюлетень. — К., 2021. — № 52. — 87 с.
2. Литвин К. Ю. ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження головного мозку: клініко-імунологічні, морфологічні характеристики, діагностика та лікування // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2018. — № 3. — С. 58–64.
3. Наказ МОЗ України від 05.06.2019 № 1292 «Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції».
4. Степаненко В. І., Іванов С. В., Каменев В. І. Стратегія планування боротьби з епідемією ВІЛ/СНІДу в Україні: огляд літератури // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2021. — № 4. — С. 61–77. doi: 10.30978/UJDVK2021-4-61.
5. Шостакович-Корецька Л.Р., Шевелева Е.В., Лопатенко А.А. Прогнозування ризику розвитку неблагоприятного исхода у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне приема высокоактивной антиретровирусной терапии // Клин. инфектол. и паразитол. — 2019. — № 1. — С. 15–23.
6. Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю. та ін. Рівень сироваткового бета-2-мікроглобуліну і його зв'язок з імунологічними та гематологічними показниками при прогресуванні ВІЛ-інфекції // Інфекційні хвороби. — 2017. — № 3. — С. 18–23.
7. Bhaskaran K., Hamouda O., Sannes M. et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population // JAMA. — 2008. — Vol. 300 (1). — P. 51–59. doi: 10.1001/jama.300.1.51.
8. Eisinger R. W., Dieffenbach C. W., Fauci A. S. HIV viral load and transmissibility of HIV infection: undetectable equals untransmittable // JAMA. — 2019. — Vol. 321 (5). — P. 451–452. doi: 10.1001/jama.2018.21167.
9. Stelzle D., Tanaka L. F., Lee K. K., et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV // Lancet Glob. Health. — 2021. — Vol. 9 (2). — P. 161–169. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30459-9.
10. UNAIDS (2020). Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.

O.V. Shevelova, L.R. Shostakovich-Koretskaya, K.Yu. Lytvyn, O.A. Kushnierova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Influence of long-term initiation of antiretroviral treatment in HIV patients

At present, the spread of human immunodeficiency virus (HIV) infection has become a large-scale epidemic. Complicating the situation is the late diagnosis of HIV infection as one of the main predictors of adverse disease. It is the hidden sources of infection that are the «uncontrolled reservoir of infection» and pose a potential threat to the population. A retrospective and prospective study was conducted. among the cohort of PLHIV, which included 450 patients. The observation lasted 60 months. According to the results of correlation analysis of clinical and laboratory parameters of the cohort of HIV-infected patients, 10 main risk factors were selected, including adherence to antiretroviral therapy and late treatment. The analysis shows that, despite the high efficiency of the primary treatment regimens for HIV patients, such a factor as the long duration of ART has a significant negative impact on the further course of HIV infection and the development of adverse events, worsening the prognosis.

Keywords: HIV infection, diagnosis, prognosis, antiretroviral therapy.

Дані про
автора

Контактна інформація:

E-mail: shev3007@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Шевельова О.В., Шостакович-Корецька Л.Р., Литвин К.Ю., Кушнієрова О.А. Вплив віддаленого терміну початку антиретровірусного лікування хворих з ВІЛ-інфекцією // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2022. – № 3 – С. 5–30. doi: 10.30978/TB-2022-3-5.
- Shevelova OV, Shostakovich-Koretskaya LR, Lytvyn KYu, Kushnierova OA. Influence of long-term initiation of antiretroviral treatment in HIV patients. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;3:5-30. doi:10.30978/TB-2022-3-5.