

УДК [616.98:578.828ВІЛ]-085.281.1-036-07(477.54)

К.В. Юрко

Харківський національний медичний університет

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИЙ МОНІТОРИНГ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Проаналізовано клініко-імунологічні та вірусологічні результати антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих хворих у Харківській області. Описано основні схеми антиретровірусної терапії, їхню ефективність. Проаналізовано клініко-імунологічні показники залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія, моніторинг.

Пандемія ВІЛ-інфекції/СНІДу є однією з глобальних проблем світової охорони здоров'я. Україна – одна із країн Європи, яка очолює сумний рейтинг за кількістю виявлених ВІЛ-інфікованих та осіб, що захворіли на СНІД та померли від цієї хвороби [1–4].

Незважаючи на величезні зусилля світової спільноти, пандемію ВІЛ-інфекції зупинити не вдається. Єдиним способом лікування хворих на ВІЛ-інфекцію є призначення антиретровірусної терапії (АРТ), яка потрібна ВІЛ-інфікованим протягом усього життя. Використання даної терапії суттєво покращує стан хворих та дозволяє подовжити життя. Але АРТ пов'язана з важкими побічними ефектами, такими як дисліпідемія, інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, підвищення рівня вільних жирних кислот та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності [5–7]. Крім того, вказана терапія супроводжується утворенням стійких форм вірусу. Саме тому ми вирішили провести клініко-лабораторний моніторинг АРТ у Харківській області.

Матеріал і методи. Для оцінювання ефективності програм лікування ВІЛ/СНІДу в Україні за рекомендаціями ВООЗ у 2008 році було запроваджено єдину систему моніторингу за пацієнтами, які отримували АРТ. Дана система базується на когортному принципі спостереження. Всі дані для аналізу отримано на підставі форм № 56 «Звіт про надання АРТ ВІЛ-інфікованим і хворим на СНІД» та № 57 «Звіт про дорослих та дітей,

які розпочали АРТ у когорті та лікуються 6, 12, 24 та 36 міс», затверджених наказом МОЗ України від 07.04.08 № 187 «Про затвердження тимчасових форм обліку та звітності з питань моніторингу лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу та інструкцій щодо їх заповнення».

Нами був проведений ретроспективний та проспективний аналіз клініко-імунологічних і вірусологічних результатів АРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію за період 2005–2012 років. Упровадження АРТ у Харківській області розпочалося з травня 2005 року. Станом на 01.10.12 АРТ постійно отримують 829 хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД (788 дорослих та 41 дитина). Серед дорослих найбільша група – пацієнти з III клінічною стадією захворювання – 461 особа (58,5 %). Більшість дорослих хворих, яким призначена АРТ, мають III клінічну стадію захворювання, 27,4 % – IV стадію. У 2011 році АРТ отримали 92 % хворих, які мали показання для призначення лікування.

Для оцінки ефективності АРТ був проведений розподіл хворих на когорти залежно від тривалості лікування. В когорті входили хворі з різними клінічними стадіями захворювання, які розпочали АРТ протягом одного місяця. З метою оцінки впливу АРТ на стан здоров'я пацієнтів виконано моніторинг їх функціонального статусу. Крім того, було проаналізовано причини припинення лікування у хворих на ВІЛ-інфекцію.

Результати. Розраховані коефіцієнти співвідношення кількості осіб, які отримують

протівірусне лікування та потребують АРТ, на 100 випадків захворювання СНІДом показують, що по Харківській області на 100 випадків захворювання СНІДом АРТ отримують 270 осіб, а потребують 295 (середньоукраїнські показники: 134 особи отримують, 197 осіб потребують АРТ). Тобто до отримуючих АРТ і до «списку очікування» входять не тільки особи зі СНІДом (клінічними проявами), а й інші, які також мають показання до АРТ, визначені клінічними протоколами МОЗ.

За узагальненими даними когортного аналізу за період з травня 2005 року по серпень 2012 року, через 12 місяців лікування 81,0 % осіб, які розпочинали АРТ у когортах, продовжували її отримувати (мінімальний показник виживання), 8,5 % осіб померли протягом року після початку лікування та 10,5 % перервали АРТ переважно з немедицих причин. Крім того, кількість хворих, які отримували АРТ більш ніж 24 місяці, суттєво не змінювалась ($p > 0,05$). Найбільше скорочення кількості хворих, які отримували АРТ, спостерігається у перші 12 місяців терапії ($p < 0,05$), що пов'язано з розвитком ускладнень СНІДу, припинення лікування з різних причин або смертю хворого.

За результатами когортного аналізу зміни функціонального статусу у пацієнтів під впливом АРТ на початку лікування та через 6, 12, 24, 36, 48, 60 та 72 місяці, спостерігається чітка тенденція до покращання фізичного стану пацієнтів, які отримували АРТ, прямо пропорційно до тривалості лікування. Якщо на початку АРТ лише 60 % пацієнтів відповідали критеріям функціонального статусу

«Працездатний», то через 6 років відсоток зростає до 88 %.

Невід'ємною складовою успіху АРТ є забезпечення прихильності до лікування, тобто дотримання чітких рекомендацій щодо своєчасності та правильності прийому антиретровірусних препаратів. Прихильність до режиму АРТ формується протягом перших 6–12 місяців лікування. В когорті пацієнтів, які отримують АРТ 6 років, 96 % хворих демонструють високу прихильність до АРТ, що є необхідною умовою забезпечення ефективності лікування та попередження розвитку резистентності ВІЛ до лікарських засобів. Через 6 років від початку АРТ продовжують її отримувати майже 77 % пацієнтів, з них 88 % мають функціональний статус «працездатний», що свідчить про позитивний соціально-економічний вплив АРТ. Наведені узагальнені показники, зокрема виживання, утримання на АРТ, вказують на позитивні тенденції в системі надання допомоги хворим і в той же час підкреслюють важливість забезпечення доступу до лікування для всіх, хто його потребує, а також важливість клінічного стану на початку протівірусного лікування.

Нами був проведений аналіз причин припинення лікування у хворих на ВІЛ-інфекцію. Було встановлено, що з початку застосування протівірусної терапії в Харківській області з 2005 по 2012 рік 271 особа припинила лікування з різних причин. Результати аналізу чинників, які зумовили припинення лікування, подано в табл. 1.

Високий відсоток відмов від лікування активних споживачів наркотиків (39,1 %) вказує

Таблиця 1. Аналіз причин відмови пацієнтів від прийому АРТ

Причини припинення АРТ	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
Зловживання наркотиками, алкоголем	106	39,1
Стигма, негативний вплив оточуючих, страх відкриття ВІЛ-статусу	1	0,35
Погіршення самопочуття, припинення АРТ через розвиток побічних ефектів з ініціативи хворого, у тому числі депресія (не за медичними показаннями)	40	14,8
Небажання продовжувати лікування (письмова відмова хворого)	7	2,6
Релігійні переконання	1	0,35
Смерть хворого	94	34,7
Вибуття в іншу область країни	22	8,1
Всього	271	100

на необхідність розширення замісної підтримуючої терапії з метою покращання прихильності ВІЛ-інфікованих споживачів ін'єкційних наркотиків до лікування.

З метою клініко-лабораторного моніторингу ефективності АРТ пацієнтам проводили імунологічні та вірусологічні дослідження. Вірусне навантаження (ВН) у пацієнтів, які отримували АРТ більше 6 місяців, та у ВІЛ-інфікованих вагітних визначали на базі вірусологічної лабораторії Українського центру профілактики та боротьби зі СНІДом МОЗ України та з грудня 2010 року – на базі Харківського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом. З числа осіб, що отримують АРТ більше 6 місяців, у 2011–2012 роках було обстежено 1200 осіб, з них у 36 осіб ВН було більше 1000 РНК-копій/мл (неефективність АРТ становила 3,0 %). За результатами аналізу причин неефективності АРТ у 25 [(4,7±1,2) % $p=0,05$] осіб проведено заміну терапії на схеми 2-го ряду.

Станом на 01.12.12 отримують схеми: АРТ 1-го ряду 720 (86,8 %) ВІЛ-інфікованих хворих, 2-го ряду – 83 (10,0 %) хворих. Схеми АРТ 1-го ряду на основі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази отримують 429 (59,6 %) осіб та на основі інгібіторів протеази – 214 (40,1 %) осіб. Серед схем АРТ 1-го ряду найчастіше вживаними комбінаціями є: зидовудин (AZT) + ламівудин (3ТС) + ефавіренс (EFV) – 274 (38,0 %) особи; AZT + 3ТС + лопіновір/ретоновір (LPV/r) – 162 (22,5 %) особи; тенофовір (TDF) + 3ТС + LPV/r – 55 (7,6 %) осіб; TDF + 3ТС + EFV – 55 (7,6 %) осіб; AZT + 3ТС + нелфіновір (NVP) – 21 (2,9 %) особа; ставудин (D4T) + 3ТС + EFV – 16 (2,2 %) осіб. Серед схем 2-го ряду найчастіше призначають комбінації: TDF + 3ТС + LPV/r (42,2 %), TDF + абакавір (ABC) + LPV/r (7,2 %), ABC + 3ТС + LPV/r (21,6 %), AZT + 3ТС + ABC (6,0 %).

Серед хворих, які отримують схеми 2-го ряду, – 76 % – на основі інгібіторів протеази, 16,8 % – на основі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, 8,4 % – на основі трьох нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази. Показники утримання ВІЛ-інфікованих пацієнтів на АРТ і на схемах 1-го ряду через 12 місяців на рівні 83 та 82 % відповідно вказують на використання належних схем лікування та прихильність до

стандартних протоколів лікування. Забезпечення високого рівня утримання пацієнтів на ефективних схемах АРТ 1-го ряду не лише є економічно обґрунтованим, а й служить профілактикою розвитку та поширення резистентності ВІЛ до лікарських засобів.

Таким чином, запроваджена в Україні система моніторингу лікування ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД дозволяє визначати регіональні показники для продовження АРТ, формувати потребу у продовженні АРТ. Щорічно зростає кількість ВІЛ-інфікованих осіб, що отримують АРТ. Але для досягнення впливу АРТ на перебіг епідемії існує суттєва необхідність у вчасному виявленні осіб, які можуть бути інфікованими, але ще не обізнані щодо свого статусу і, відповідно, несвоєчасно звертаються за медичною допомогою (кожного року зростає кількість зареєстрованих в області хворих на пізні стадії ВІЛ-інфекції: з 37,7 % у 2007 році від усіх уперше встановлених діагнозів до 53 % у 2012 році).

Виникає необхідність регулярного диспансерного спостереження за ВІЛ-інфікованими, які перебувають на диспансерному обліку та можуть потребувати противірусного лікування. Беручи до уваги необхідність високого комплаєнсу до лікування та низьку прихильність серед хворих із наркотичною залежністю, виникає потреба у розширенні замісної підтримуючої терапії з метою покращання прихильності серед цієї групи хворих.

З метою оцінки клінічної ефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих хворих залежно від імунологічних і клінічних показників нами був проведений ретроспективний та проспективний аналіз клініко-імунологічних і вірусологічних результатів АРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію, які мали повний комплекс досліджень за період 2005–2012 років залежно від початкових рівнів CD4-клітин і ВН (табл. 2).

Результати ретроспективного когортного дослідження такі. У хворих, які отримують АРТ, спостерігається достеменно підвищення абсолютних і відносних показників Т-хелперів (CD4⁺) на 36-му та 48-му тижнях лікування ($p<0,05$), у той же час визначається зменшення ВН після 24 тижнів терапії ($p<0,05$), табл. 2. При аналізі динаміки абсолютних і відносних показників CD4⁺-лім-

Таблиця 2. Клініко-вірусологічні показники у хворих на ВІЛ-інфекцію на тлі АРТ

Режим АРТ, тижні	CD4 ⁺ -лімфоцити		ІРІ (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	ВН, Іg	Позитивний результат ПЛР ВІЛ, %
	%	абс.			
1	12,2±4,1	125±22	0,2±0,1	4,8±0,9	100
12	14,0±4,8	185±20	0,32±0,10	—	—
24	20,3±3,7	232±32	0,36±0,10	1,5±0,9	9,4
36	21,4±4,2	330±21	0,43±0,10	1,3	3,75
48	23,1±3,5	370±36	0,9±0,1	—	—
72	32,3±3,5	423±35	1,20±0,12	—	—
96	37,3±5,1	450±28	1,2±0,1	—	—
120	38,2±4,6	443±33	1,7±0,2	—	—

фоцитів та імунорегуляторного індексу (ІРІ) встановлено тенденцію до збільшення індексу протягом 24 тижнів терапії, що пов'язано з відновленням рівня Т-хелперів у пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції. Швидкість зростання рівня Т-хелперів розрізнялась відповідно до клінічної стадії захворювання, початкового рівня CD4⁺-лімфоцитів та наявності СНІД-індикаторного захворювання.

Якісні зміни виникали у хворих після 48-го тижня лікування. У хворих, які отримували АРТ, відмічалось покращання клінічних проявів і лабораторних показників. У хворих зі стійкою вірусологічною відповіддю спостерігалось відновлення рівня Т-хелперів і, відповідно, ІРІ ($p < 0,05$).

Зменшення ВН до невизначеного рівня (<30 копій/мкл) спостерігалось у 90,6 % хворих протягом перших 24 тижнів лікування. У подальшому періоді при спостереженні 56 хворих відмічались негативні результати ПЛР (<30 копій/мкл) протягом 120 тижнів спостереження. У хворих цієї групи рівень CD4⁺-лімфоцитів зберігався в межах 450–680 клт/мкл ($M=450\pm 54$ клт/мкл).

Таблиця 3. Динаміка рівня CD4⁺-лімфоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію на тлі АРТ

Режим АРТ, тижні	Стадія захворювання		
	II (n=27)	III (n=100)	IV (n=30)
0	252±15	159±27	115±25
12	292±20*	198±21	135±21
24	319±17*	286±21*	158±30
36	379±18	284±22	204±18*
48	379±20 [#]	364±23 [#]	284±17 [#]
72	419±17 [#]	386±20 [#]	294±19 [#]

Примітка. $p < 0,05$; достовірна різниця при порівнянні показника до початку лікування та такого: * на 12-му тижні терапії; [#] на 24-му тижні терапії.

та імунологічного статусу. У хворих з IV клінічною стадією при рівні Т-хелперів (45 ± 12) клт/мкл (тобто група хворих з $CD4^+$ -лімфоцитів менше 100 клт/мкл) спостерігається найнижчий результат терапії з тривалим приростом рівня Т-хелперів. Так, до 48-го та 78-го тижнів лікування кількість Т-хелперів зростала лише до (178 ± 15) і (220 ± 22) клт/мкл відповідно ($p < 0,05$) при умові повної вірусної супресії за даними показників ВН.

При рівні Т-хелперів 100–250 клт/мкл спостерігається більш швидка динаміка відновлення імунологічного статусу порівняно з такою при рівні менш ніж 100 клт/мкл. Найбільш значні клінічні результати спостерігалися у хворих з високими показниками $CD4^+$ -лімфоцитів (300–350 клт/мкл і більше). Клінічна та імунологічна ефективність АРТ залежить від клінічної стадії, при якій було розпочато протівірусне лікування, імунологічних показників і рівня ВН. Найбільше зростання спостерігається у перші 12 тижнів лікування, потім збільшується кількість клітин (50–150 клт/рік). У перші 24 тижні терапії у 90,6 % хворих визначається супресія вірусу за даними ПЛР, але кількість $CD4^+$ -лімфоцитів залишається нижче критичної (до 200 клт/мкл) у хворих з початково низьким рівнем Т-хелперів. Тому оптимальним варі-

антом призначення АРТ є застосування лікування на ранніх стадіях захворювання ($CD4^+$ -лімфоцити – більше 350 клт/мкл).

Висновки

У хворих, які отримують АРТ, спостерігається достеменно підвищення абсолютних і відносних показників Т-хелперів ($CD4^+$) на 36-му та 48-му тижнях лікування ($p < 0,05$) та зменшення вірусного навантаження після 24 тижнів терапії ($p < 0,05$). Проаналізовано динаміку абсолютних і відносних показників $CD4^+$ -лімфоцитів та імунорегуляторного індексу і показано тенденцію до збільшення індексу протягом 24 тижнів терапії, що пов'язано з відновленням рівня Т-хелперів у пацієнтів з різними клінічними стадіями ВІЛ-інфекції. Швидкість зростання рівня Т-хелперів розрізнялась відповідно до клінічної стадії захворювання, початкового рівня $CD4^+$ -лімфоцитів та СНІД-індикаторного захворювання.

Якісні зміни виникали у хворих після 48-го тижня лікування. У хворих, які отримували АРТ, відмічалось покращання клінічних проявів і лабораторних показників. У хворих зі стійкою вірусологічною відповіддю спостерігалось відновлення рівня Т-хелперів і, відповідно, імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Характеристика епідемії ВІС-інфекції в Україні / В. Н. Козько, М. І. Краснов, Е. В. Юрко, Т. В. Давыдова // Провізор. – 2010. – № 23. – С. 7–12.
2. Щербінська А. М. Методичні аспекти проблеми ВІЛ/СНІД в Україні / А. М. Щербінська // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2 (28). – С. 14–16.
3. Мороз Л. В. Стан печінки у хворих з синдромом набутого імунодефіциту людини на фоні високоактивної антиретровірусної терапії / Л. В. Мороз, О. С. Андросова // Гепатологія. – 2011. – № 2. – С. 57–64.
4. Early initiation of treatment for HIV infection / A. Phillips, D. Costagliola, C. Sabin, J. Sterne // Lancet. – 2010. – V. 375. – P. 639.
5. Johnson M. Definition and epidemiology of late presentation in Europe / M. Johnson, C. Sabin, E. Girardi // Antiviral Therapy. – 2010. – V. 15, suppl. 1. – S. 3–8.
6. Methabolic syndrom in HIV-positive person with antiretroviral therapy / M. Krasnov, K. Goidenko, K. Zadorognaiy, G. Velykodoranov // Arh. Med. Sci. – 2009. – № 5, suppl. 2. – S. 117.
7. Jain V. When to start antiretroviral therapy? / V. Jain, S. G. Deeks // Curr. HIV/AIDS Rep. – 2010. – V. 7, № 2. – P. 60–68.

Е.В. Юрко

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Проанализированы клинико-иммунологические и вирусологические результаты антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных в Харьковской области. Описаны основные схемы антиретровирусной терапии, их эффективность. Проанализированы клинико-иммунологические показатели в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, мониторинг.

К. V. Iurko

CLINICAL AND LABORATORY MONITORING ANTIRETROVIRAL THERAPY IN KHARKIV REGION

The clinical and immunological and virological results of antiretroviral therapy in HIV-infected patients in the Kharkiv region are analyzed. Basic schemes of antiretroviral drugs their efficacy are described. Clinical and immunological parameters were analyzed according to the clinical stage of HIV-infection.

Key words: HIV-infection, antiretroviral therapy, monitoring.

Поступила 05.09.13