

# ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В УМОВАХ ОБМЕЖЕНОЇ РЕСУРСНОЇ БАЗИ

С.Л. Грабовий<sup>1</sup>, А.Г. Дьяченко<sup>2\*</sup>, О.П. Панченко<sup>1</sup>, Л.М. Панасенко<sup>1</sup>

Коли у 80-90-х роках минулого століття нещодавно відкритий вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-1) почав свою тріумфальну ходу планетою, заражаючи і вбиваючи мільйони людей, здавалося, що у простої формули «інфекція→хвороба→смерть» немає альтернативи. Впровадження високоактивної антиретровірусної терапії (АРТ) повернуло надію інфікованим і лікарям та внесло найбільші зміни в природний перебіг ВІЛ-інфекції.

Метою АРТ є пригнічення реплікації ВІЛ, зниження вірусного навантаження і відновлення імунної системи, що вкрай потрібно для запобігання опортуністичним та іншим інфекціям. Суттєвими елементами ефективної програми АРТ є вчасне запровадження, суворе дотримання протоколу лікування, доступність АРВ-препаратів і простота їх застосування, постійний вірусологічний та імунологічний моніторинг. Завдяки використанню новітніх антиретровірусних сполук вірусологічний успіх досяжний у більшості пацієнтів, у т.ч. тих, які раніше не відповідали на лікування через резистентність вірусу або неадекватність терапії [1-3]. Поява відносно дешевих АРВ-препаратів (т.з. генериків) стала ще одним важливим кроком у боротьбі з ВІЛ/СНІДом у країнах з обмеженими ресурсами. Сучасна АРТ дає змогу інфікованим людям вести майже нормальний спосіб життя. При цьому вдається досягти і підтримувати майже повну супресію вірусу. СНІД-асоційовані інфекції та злоякісні новоутворення нині досить рідкісна подія у пацієнтів, які розпочинають АРТ до того, як вміст CD4+ Т-клітин у периферичній крові впаде нижче 350 кл/мкл, що є міжнародним стандартом, який визначає початок лікування [4-6]. Попри довічність лікування та значні фінансові витрати на його проведення, АРТ є єдиним способом покращити життя хворих на ВІЛ-інфекцію, надати їм змогу працювати та є основною складовою частиною реабілітації.

## Методи

Реєстрація ВІЛ-інфікованих, обстеження, діагностика, лікування та аналіз ефективності лікування проводилися в Сумському обласному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом. Аналітичною базою були форми звітності № 56 «Звіт про надання антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованим» та № 57 «Звіт про дорослих та дітей, які розпочали антиретровірусну терапію у когорті та лікуються 6, 12, 24, 36 ... місяців», затверджені наказом МОЗ України № 182 від 21.03.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації і звітності з питань моніторингу лікування ВІЛ-інфікованих осіб та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрованого в Міністерстві юстиції 18.05.2012 за № 798/21111 (далі – наказ МОЗ № 182), та № 2 «Звіт про осіб зі станом та

хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)», затверджені наказом МОЗ України № 180 від 05.03.2013.

### **Терміни та скорочення**

*Споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН)* – особи, які вживають, або вживали наркотичні речовини ін'єкційним шляхом. *Активні споживачі ін'єкційних наркотиків (активні СІН)* – особи, котрі епізодично чи систематично вживають ін'єкційні наркотики. СІН, які перебувають у програмі замісної підтримувальної терапії (ЗПТ) відокремлені, оскільки вважаються такими, що не вживають наркотики ін'єкційним шляхом.

Для оцінки кількості споживачів ін'єкційних наркотиків (*оцінна кількість СІН*) використовувались результати досліджень «Оцінка чисельності груп підвищеного ризику інфікування ВІЛ в Україні» станом на 2012 рік, яка проводилась МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІДу в Україні». Оцінна кількість осіб, які потребують ЗПТ становить 20% від оцінної кількості СІН, які вживають опіати (80% від оцінної кількості всіх СІН).

*Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)* для визначення рівня віремії проводилася на базі ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України» за допомогою наборів фірми Abbott відповідно до інструкції виробника. Чутливість реакції становила  $\leq 40$  копій ВІЛ РНК/мл, не визначальний поріг віремії прийнятий  $\leq 50$  копій/мл.

Результати лікування оцінювали шляхом когортного аналізу через 6, 12, 24, 36 і т.д. місяців від початку лікування. Відповідно до наказу МОЗ № 182, *когорта* – це група ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД осіб, які розпочали АРТ протягом одного місяця, за якими встановлено постійне медичне спостереження з метою контролю за ефективністю лікування. Постійне медичне спостереження дозволяє оцінити ефективність лікування у когорті за визначеними проміжками часу.

Відповідно до названого вище наказу, функціональний статус «*працездатний*» означає, що фізична активність пацієнта не обмежена, він може виконувати регулярну роботу та повсякденну діяльність; «*амбулаторний*» - фізична активність обмежена, не здатний до виконання регулярної праці, здатний до самообслуговування; «*лежачий*» - фізична активність значно обмежена, не здатний до самообслуговування, потребує сторонньої допомоги.

*Активна диспансерна група* – кількість ВІЛ-інфікованих осіб, які пройшли медичне обстеження не менше, ніж один раз у звітному році.

### **Результати досліджень**

Кількість ВІЛ-інфікованих в Сумській області, які перебувають на диспансерному обліку, на 01.01.2014 р. становила 1026 осіб. Серед них 336 (32,7%) заразилися внаслідок уведення наркотичних речовин ін'єкційним шляхом. Активна диспансерна група складається з 657 хворих на ВІЛ (за винятком дітей віком до 18 міс, у яких ВІЛ-статус остаточно не встановлено, та осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі). Впровадження АРТ у Сумській області розпочато в червні 2006 р. Загалом потребують АРТ в області станом на 01.01.2014 р. 435 осіб, отримують її 420 осіб (табл.1), з них

123 (28,3 %) – особи, інфіковані внаслідок уведення наркотичних речовин (НР) ін'єкційним шляхом (до цієї групи відносяться активні споживачі НР, та СІН, які перебувають на ЗПТ, а також особи, які раніше вживали НР, а тепер це заперечують). Тобто АРВ-лікуванням охоплено 63,9 % осіб, які входять до складу активної диспансерної групи або 42,4% зареєстрованих ВІЛ-інфікованих.

**Таблиця 1. Загальна кількість ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, які отримують та потребують антиретровірусну терапію в Сумській області, станом на 01.01.2014 р.**

Категорія осіб	2010		2011		2012		2013	
	Отримують АРТ	Готуються до АРТ	Отримують АРТ	Готуються до АРТ	Отримують АРТ	Готуються до АРТ	Отримують АРТ	Готуються до АРТ
<b>Усього, у тому числі:</b>	<b>159</b>	<b>88</b>	<b>197</b>	<b>84</b>	<b>289</b>	<b>23</b>	<b>420</b>	<b>15</b>
<i>дорослі</i>	<i>144</i>	<i>85</i>	<i>178</i>	<i>84</i>	<i>269</i>	<i>23</i>	<i>398</i>	<i>15</i>
<i>чоловіки</i>	<i>69</i>	<i>55</i>	<i>84</i>	<i>49</i>	<i>135</i>	<i>13</i>	<i>190</i>	<i>9</i>
<i>жінки</i>	<i>75</i>	<i>30</i>	<i>94</i>	<i>35</i>	<i>134</i>	<i>10</i>	<i>208</i>	<i>6</i>
<i>діти</i>	<i>15</i>	<i>3</i>	<i>19</i>	<i>0</i>	<i>20</i>	<i>0</i>	<i>22</i>	<i>0</i>
<i>хлопчики</i>	<i>8</i>	<i>3</i>	<i>11</i>	<i>0</i>	<i>12</i>	<i>0</i>	<i>14</i>	<i>0</i>
<i>дівчатка</i>	<i>7</i>	<i>0</i>	<i>8</i>	<i>0</i>	<i>8</i>	<i>0</i>	<i>8</i>	<i>0</i>
<b>зі статусом активний ТБ</b>	<i>11</i>	<i>16</i>	<i>16</i>	<i>11</i>	<i>21</i>	<i>8</i>	<i>14</i>	<i>8</i>
<b>зі статусом активний СІН</b>	<i>6</i>	<i>4</i>	<i>12</i>	<i>9</i>	<i>26</i>	<i>6</i>	<i>45</i>	<i>5</i>
<b>зі статусом активний ВГ</b>	<i>5</i>	<i>4</i>	<i>18</i>	<i>7</i>	-	-	-	-
% осіб, які отримують АРТ від тих, хто її потребує	<b>64,4</b> (Україна – 72,3)		<b>70,1</b> (Україна – 69,9)		<b>92,6</b> (Україна – 90,4)		<b>96,6</b> (Україна – 93,2)	
% дорослих, які отримують АРТ від тих, хто її потребує	<b>62,9</b> (Україна – 70,6)		<b>67,9</b> (Україна – 68,3)		<b>92,1</b> (Україна – 90,1)		<b>96,4</b> (Україна – 92,9)	
% дітей, які отримують АРТ від тих, хто її потребує	<b>83,3</b> (Україна – 94,5)		<b>100</b> (Україна – 94,3)		<b>100</b> (Україна – 96,5)		<b>100</b> (Україна – 97,9)	

За рахунок Державного бюджету отримують терапію 332 особи (79%), за рахунок Глобального фонду – 88 (21%). Діти отримують АРТ лише за рахунок коштів державного бюджету. Серед тих, хто не отримував, але потребував АРТ, 15 осіб, які перебували під активним диспансерним спостереженням у кабінетах інфекційних захворювань (КІЗ).

Таким чином, на 01.01.2014 р. АРТ отримували 96,6% осіб, які її потребують, у т.ч. 96,4% дорослих та 100% дітей, що майже не відрізняється від ситуації минулого року. Серед тих, кому була потрібна АРТ, 213 чоловіків (49%) та 222 жінки (51%). Отримують АРТ 208 чоловіків (48,6%) та 212 жінок (51,4%), що свідчить про відсутність гендерного вектора на сучасному етапі поширення інфекції та однаковий доступ чоловіків і жінок до АРТ. Серед осіб, які отримують АРТ, 398 дорослих (або 94,8%) та 22 дитини (або 5,2%). За останні 2 роки спостерігається різке збільшення частки осіб, які отримують

АРТ, від тих, хто її потребує. Зараз вона на загал перевищує 95%, а серед дітей вже 3 роки становить 100%.

**Таблиця 2. Активні СІН, залучені до програм замісної підтримуючої терапії та АРТ**

№		2010 рік	2011 рік	2012 рік	2013 рік
1	Кількість активних СІН за даними диспансерного та профілактичного обліку	1276	1236	1190	1190
2	Оцінна кількість активних СІН в області*	5800	5800	5800	5800
3	Оцінна кількість активних СІН, які потребують ЗПТ, в області	928	928	928	928
4	Кількість осіб, що отримують ЗПТ	102	117	142	165
5	З них ВІЛ-інфіковані	25	34	35	51
6	З них знаходяться на АРТ	6	9	18	26
7	Готуються до АРТ	4	3	3	5
8	Кількість активних СІН, які отримують АРТ та не беруть участь у програмах ЗПТ	6	12	26	45
9	% активних СІН, що беруть участь в програмах ЗПТ (від офіційних даних щодо кількості активних СІН в області)	8,0	9,5	11,9	13,9
10	% активних СІН, що беруть участь в програмах ЗПТ (від оцінних даних щодо кількості активних СІН в області)	1,8	2,0	2,5	2,8
11	% активних СІН, які отримують АРТ та беруть участь у програмах ЗПТ (від активних СІН, які знаходяться на диспансерному обліку)	0,47	0,73	1,5	2,2
12	% активних СІН, які отримують АРТ та не беруть участь у програмах ЗПТ (від активних СІН, які знаходяться на диспансерному обліку)	0,47	0,97	2,2	3,8
13	% активних СІН, серед загальної кількості осіб, які отримують АРТ	3,8	6,1	9,0	10,7

Попри значну роль СІН у розвитку епідемії в області, частка активних СІН серед осіб, які отримують АРТ, становить лише 10,7%, в Україні вона дорівнює 11,3% (даний показник не враховує пацієнтів, які водночас з АРТ отримують ЗПТ). Частка активних СІН серед офіційно зареєстрованих осіб, які потребують АРТ, становить 11,5%, що свідчить про обмежений доступ зазначеної категорія пацієнтів не тільки до АРТ, але й до медичної допомоги взагалі. Це пов'язано з їх асоціальним способом життя та відсутністю готовності та прихильності до АРТ. Проте спостерігається позитивна динаміка у залученні СІН до лікування ВІЛ-інфекції. За аналізований період зросла кількість активних СІН, які отримують АРТ (відповідно з 0,47 до 3,8% тих СІН, що знаходяться на диспансерному обліку). Частка СІН серед тих, хто отримує АРТ зросла з 3,8% у 2010 р. до 10,7% у 2013, а серед тих, хто очікує АРТ, – від 4,5 до 11,5%.

Для максимального залучення до АРВ-лікування хворих з поєднаною патологією ВІЛ-інфекція/наркоманія та формування прихильності до АРТ у таких пацієнтів в області впроваджують замісну підтримувальну терапію. Станом на 01.01.2014 серед 165 осіб, залучених до програми ЗПТ, було 51 ВІЛ-інфікованих, з яких 26 призначена АРТ, а 5 готуються до неї (табл.2). А втім, кількість активних СІН, які приймають АРТ, але не беруть участі у програмі

ЗПТ, в 1,7 рази більше від тих, хто отримує АРТ разом зі ЗПТ, що вказує на негативне ставлення частини цього контингенту хворих до ЗПТ.

Лікування ВІЛ-інфікованих осіб в області, як і на всій території держави, проводиться відповідно до наказу МОЗ України №551 від 12.07.2010 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків», в якому регламентують всі деталі лікувально-профілактичного процесу ВІЛ-інфікованих, включно з протоколами АРТ, які загалом збігаються зі схваленими у 2011 р. в Женеві рекомендаціями щодо ведення хворих, включно зі схемами лікування в країнах з обмеженими ресурсами [7]. До 2012 р. у Федеральному Агентстві США з контролю за лікарськими засобами (FDA) було зареєстровано та дозволено до застосування 27 АРВ препаратів, які мають в якості мішені 5 різних етапів життєвого циклу ВІЛ [8]. В Україні нині дозволені до застосування 16 оригінальних монопрепаратів, представлених 87 комерційними клонами, і 6 комбінацій (23 торгові назви). Загалом в області для лікування використовують 13 схем першого ряду та 5 схем другого ряду на основі 9 препаратів різних груп: абакавір, тенофовір, ламівудин, комбінація зидовудин/ламівудин, комбінація тенофовір/емтрицитабін, ефавіренз, невірапін, комбінація лопінавір/ритонавір, етравирин. Схеми АРТ 1-го ряду в області отримує 400 осіб (95,2%), схеми АРТ 2-го ряду – 20 осіб (4,8%), схеми порятунку не використовували.

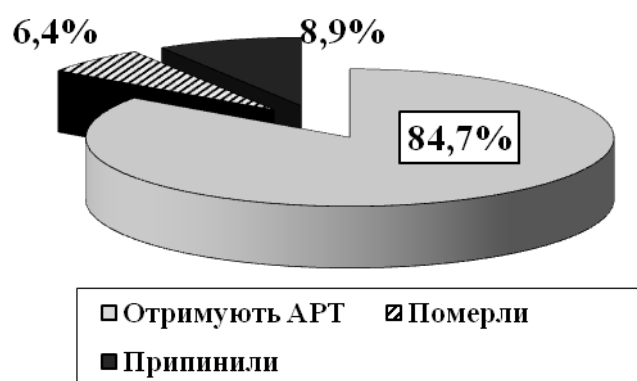
Частка осіб із ВІЛ-інфекцією, які отримують лікування через 12 міс після його початку, доволі висока, коливається у межах 80-90% (табл.3), і не відрізняється від показника по Україні загалом.

**Таблиця 3. Відсоток людей із ВІЛ-інфекцією/СНІДом, які отримують лікування через 12 місяців після початку АРТ**

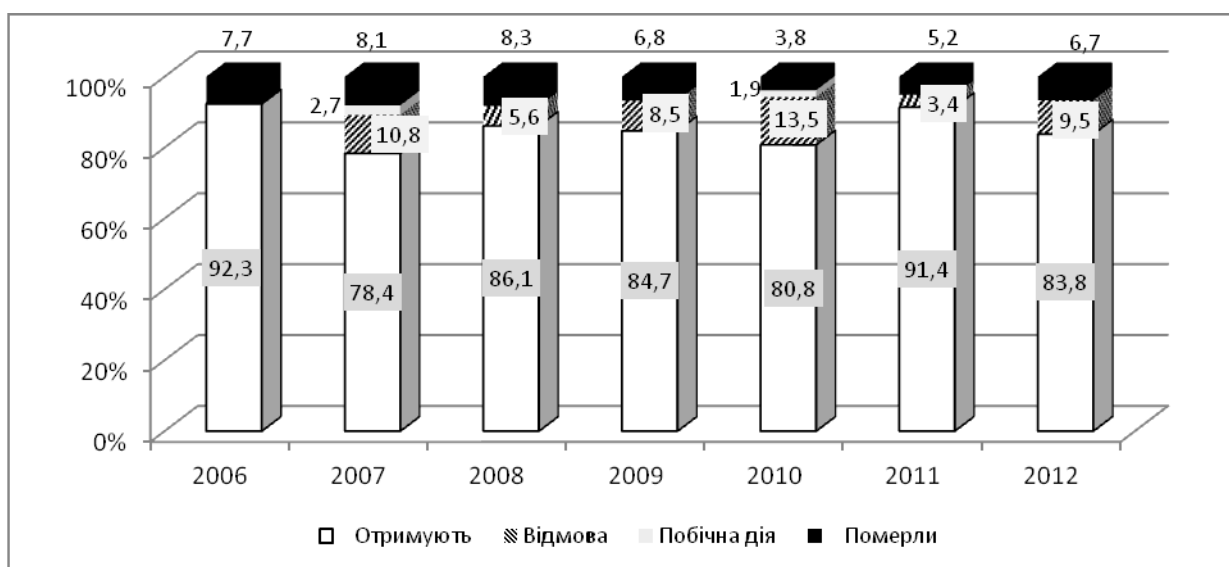
№		На 01.01.11	На 01.01.12	На 01.01.13	На 01.01.14
1	Призначено АРТ у попередньому році*	57	54	57	105
2	Кількість осіб, що були переведені з іншого лікувального закладу	7	0	1	5
3	Вибули за межі області	5	2	0	5
4	Кількість хворих у когорті (склад когорти), всього	59	52	58	105
2	Отримують АРТ через 12 місяців від дати призначення	50	42	53	88
3	Припинили АРТ	5	8	2	10
4	Померли	4	2	3	7
6	Відсоток осіб із ВІЛ/СНІДом, які отримують лікування через 12 місяців після початку АРТ	85% (Україна – 85%)	80,8 (Україна – 82%)	91,4 (Україна – 84,1%)	83,8 (Україна – 86,7%)

\* Показник утримання на лікуванні розраховувався через рік після призначення лікування, тобто станом на 01.01.2014 показник розраховувався серед осіб, розпочавших лікування за період з 01.01.2012 по 31.12.2012

Узагальнені дані когортного аналізу за період від травня 2006 р. по грудень 2012 р. засвідчили, що через 12 міс лікування 84,8% осіб, які розпочинали АРТ в когортах, продовжували її отримувати (мінімальний показник виживання), 6,4% померли протягом року після початку лікування, 8,9% - перервали АРТ переважно з немедичних причин (рис.1). Максимальний показник виживання через 12 місяців (кількість осіб в когорті, які залишилися живими) склав 93,6%. Узагальнені дані річних когорт представлено на рис. 2.



**Рисунок 1.** Структура когорти через 12 місяців лікування (узагальнені дані когорт с терміном лікування 12 міс., період 07.2006– 12.2012)

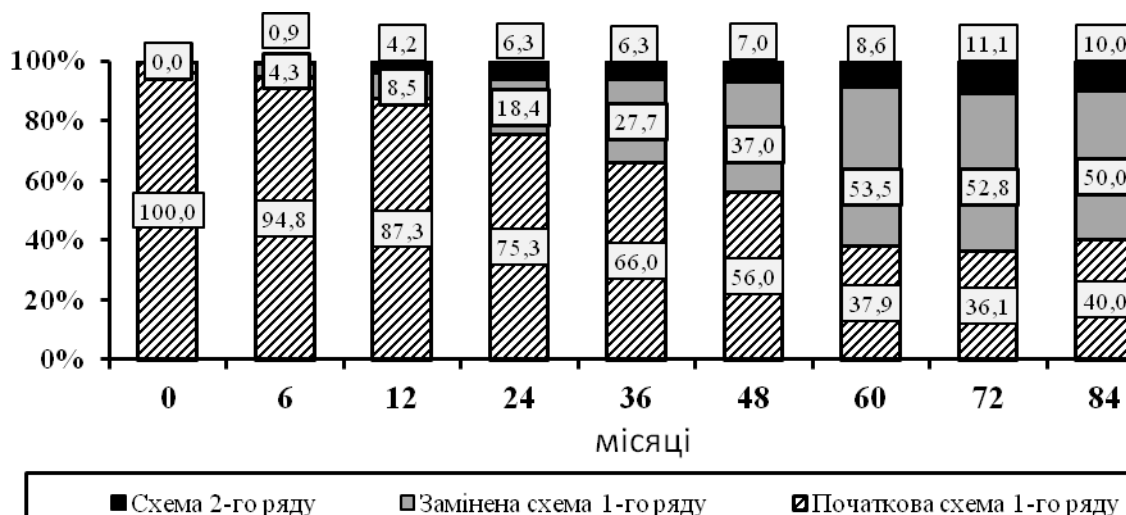


**Рисунок 2.** Структура річних когорт через 12 місяців після початку лікування

Отже, відсоток осіб, які отримують АРТ, в когортах щорічно знижувався до 2010 р. з різким зростанням показника у 2011 р. та поверненням до попередньої лінії тренду у 2012 р. До 2010 р. знижувався відсоток померлих і паралельно зростав відсоток осіб, які перервали терапію самостійно. Питома вага відмов від АРТ у когорті 2011 р. зменшилася майже

в 4,5 разу порівняно з когортою 2010 р., але у 2012 р. тенденція щодо відмов знов продовжилася.

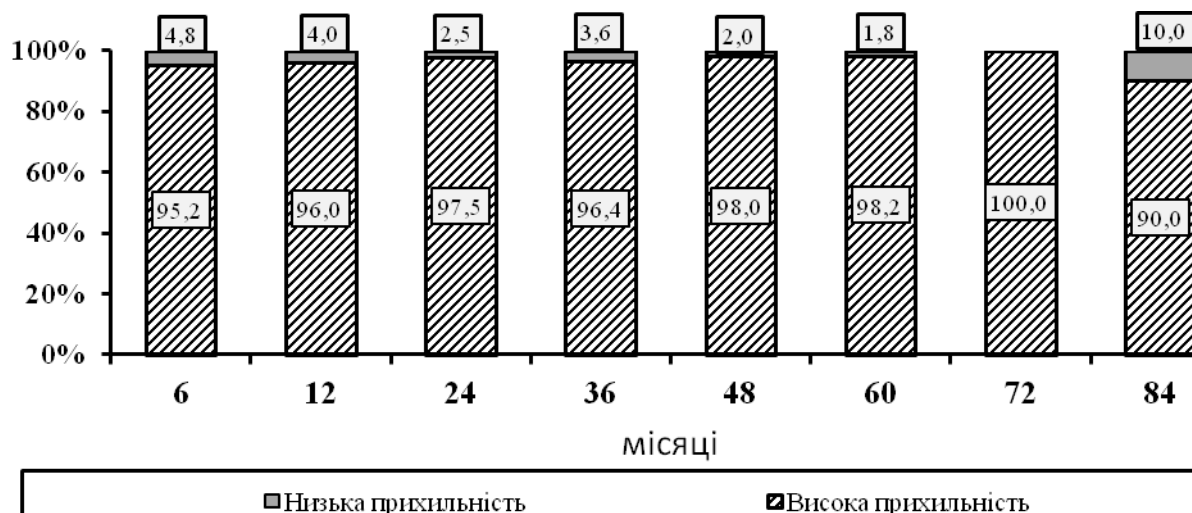
За результатами узагальнених даних когортного аналізу в період від травня 2006 р. до грудня 2012 р., через 12 міс лікування за схемами АРТ 1-го ряду продовжували отримувати 87,3% пацієнтів, які розпочали АРТ у когорті. При цьому 97,6% з них продовжували приймати ті самі препарати.



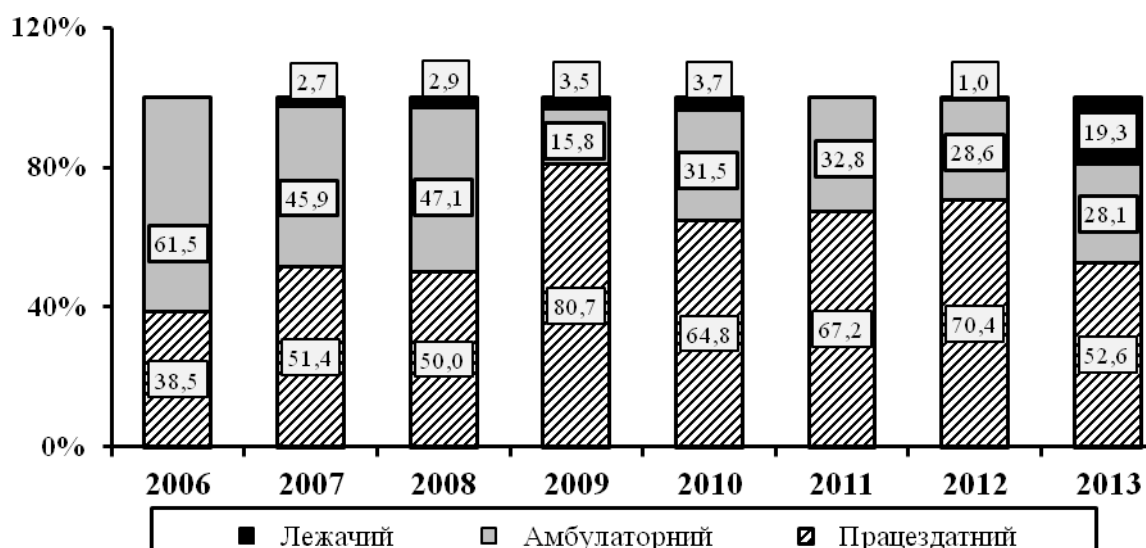
**Рисунок 3.** Розподіл схем антиретровірусної терапії за рядами серед осіб когорти, які отримують терапію (агреговані дані всіх когорт за період 07.2006 – 01.2013 )

Динаміка зміни розподілу схем АРТ за рядами представлена на рисунку 3. Через 5 років від початку АРТ отримують схеми 1-го ряду 91,4% осіб із загальної кількості, які продовжують отримувати терапію, схеми 2-го ряду отримує 8,6% пацієнтів, схеми порятунку не призначали.

Як видно з рис. 4, висока прихильність до лікування в когортах тих, хто продовжує приймати АРТ, зберігається протягом усього періоду лікування і становить від 95,2 % у осіб, яким АРТ нещодавно призначено, до 100% тих, хто отримує препарати 6 років. 90% прихильність у когорті 84 міс пояснюється малою вибіркою (10 осіб). Слід зазначити, що в наведених даних не враховано тих, хто перервав лікування (померлі, відмови, побічна дія).



**Рисунок 4.** Прихильність до АРТ (агреговані дані всіх когорт за період 07.2006 – 01.2013)



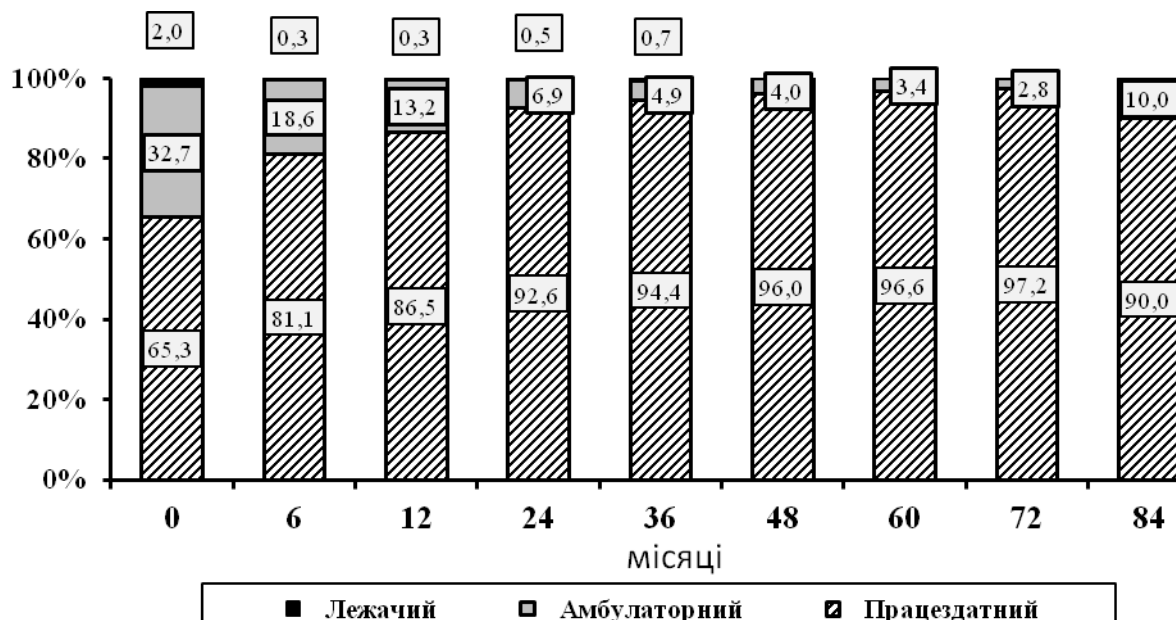
**Рисунок 5.** Структура річних когорт за функціональним статусом на початку антиретровірусної терапії

Моніторинг функціонального статусу є важливим елементом оцінки ефективності впливу АРТ на стан здоров'я пацієнтів. На рис. 5 представлено розподіл пацієнтів за функціональним статусом на момент початку АРТ з розбивкою за річними когортами. Якщо в 2006-2008 рр. пацієнти, чия фізична активність не була обмеженою, становили від 38,5 до 51,4% від усіх, кому призначали АРТ, то у 2010-2012 рр. частка таких пацієнтів зросла до 64,8 – 70,4%. Тенденція порушилася у 2013 р. коли 52,6% хворих на початок терапії були повністю працездатними.

На рис. 6 наведено динаміку зміни функціонального статусу пацієнтів під впливом АРТ на початку лікування та через 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84



міс. Спостерігається чітка тенденція до поліпшення фізичного стану пацієнтів пропорційно тривалості лікування. Якщо на початку терапії лише 65,3% пацієнтів відповідали критеріям функціонального статусу «працездатний», то вже через 3-4 роки цей показник зріс до 94,4-96%. У когорті 2006 р. зниження частки «працездатних» через 84 місяці після початку лікування пов'язане з невеликою кількістю осіб в когорті (10, з яких 1 хворий з функціональним статусом «амбулаторний»).



**Рисунок 6.** Динаміка змін функціонального статусу у пацієнтів під впливом антиретровірусної терапії (агреговані дані всіх когорт за період 07.2006 – 01.2013)

Важливим індикатором стану імунної системи та критерієм успішності профілактики опортуністичних інфекцій є рівень кількості CD4+ Т лімфоцитів. На рис. 7 представлено динаміку зміни вмісту клітин CD4+ під впливом АРТ та рівень охоплення імунологічним обстеженням пацієнтів узагальненої когорти, які отримують терапію. Спостерігається чіткий прямий зв'язок між зростанням кількості імунокомпетентних клітин та тривалістю лікування. Зменшується частка пацієнтів з кількістю клітин CD4+ до 350 кл/мкл. Якщо на початку лікування таких пацієнтів було 81,2%, то через 12 міс – 29,9%, а через 4 роки – 7,2%. На жаль, частина пацієнтів (від 20 до 36%) обстежується не вчасно. Якщо не враховувати тих, хто не був обстежений вчасно в межах своєї когорти, то картина імунологічного відновлення внаслідок АРТ вражає: на початку лікування лише у 18,2% пацієнтів кількість CD4+ клітин перевищувала 350 в 1 мкл, через 6 міс після початку терапії таких пацієнтів було вже майже половина. Після 4 років терапії частка таких пацієнтів стабілізується на рівні майже 90 % (рис.8).

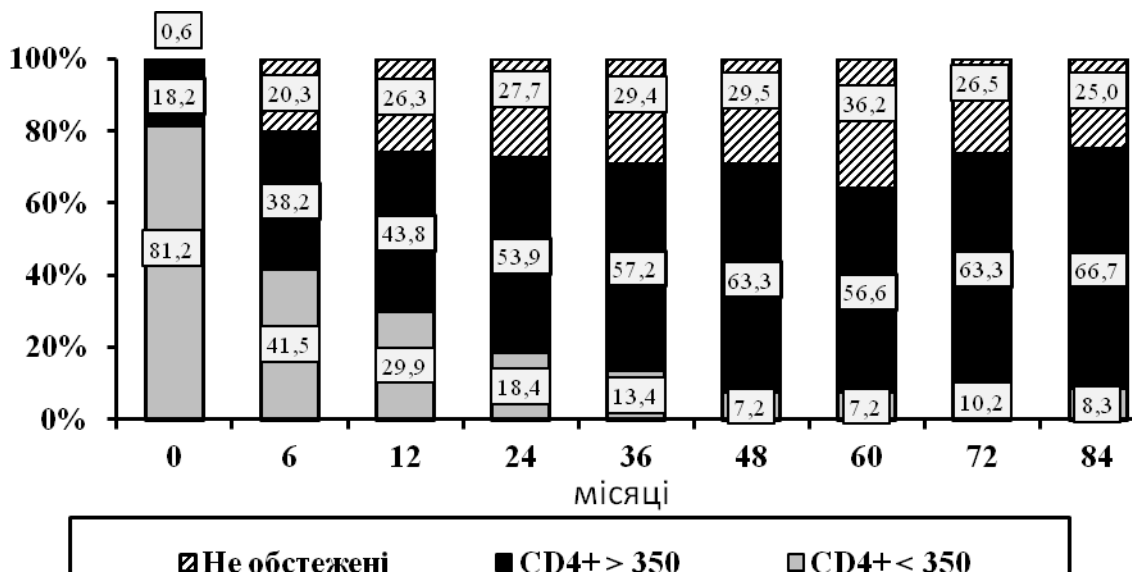


Рисунок 7. Охоплення імунологічним обстеженням та рівень CD4+ клітин в крові пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ) (агреговані дані всіх когорт за період 07.2006 – 01.2013)

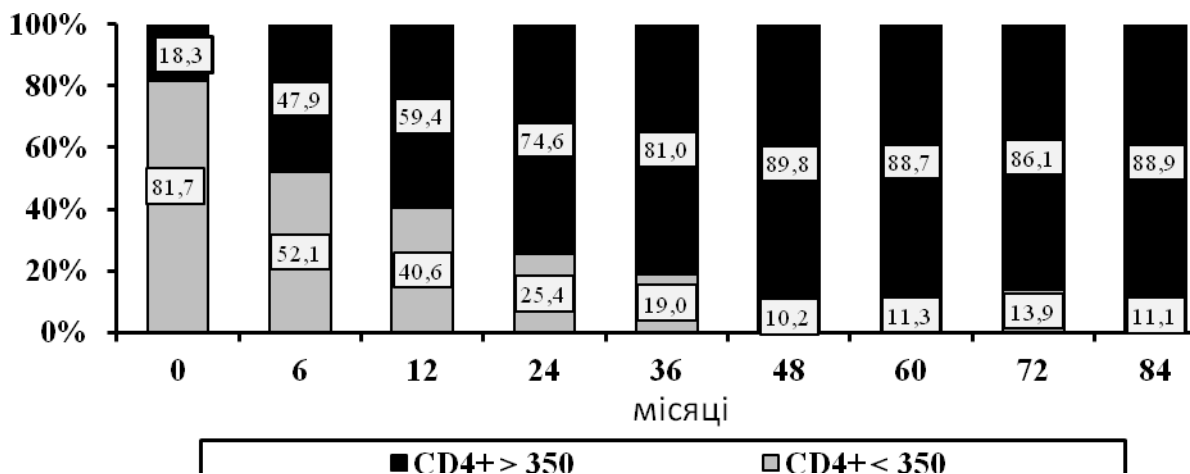


Рисунок 8. Імунологічна ефективність антиретровірусної терапії (агреговані дані всіх когорт за період 07.2006 – 01.2013)

Найважливішим критерієм ефективності АРТ досі вважають здатність її пригнічувати реплікацію вірусу. Наші дані свідчать про швидку супресію вірусної реплікації та як наслідок – вірусного навантаження у крові хворих на ВІЛ-інфекцію. Так, якщо на початку АРТ невизначуваний рівень вірусного навантаження зафіксовано менше ніж у 1% хворих, то вже через півроку лікування вірусна РНК не визначалася у 49,6%, а через рік і більше у понад 60% хворих віремія була нижчою за поріг визначення (рис.9). Досить висока частка (~30%) необстежених пацієнтів також пояснюється обмеженнями когортного аналізу та значним проміжком часу від початку обстеження до отримання результатів, унаслідок чого вони часто не попадають у «вікно часу» і не враховуються у звітах, а також несвоєчасним зверненням пацієнтів

для обстеження. На підставі вибіркової перевірки 30 амбулаторних карток пацієнтів, які приймають АРТ, визначено середню кратність обстеження хворих, щодо рівня CD4+ клітин та віремії за два останніх роки. Вона становила  $(2,3 \pm 0,12, \sigma = 0,85)$  та  $(2 \pm 0,09, \sigma = 0,68)$  разу на рік відповідно.

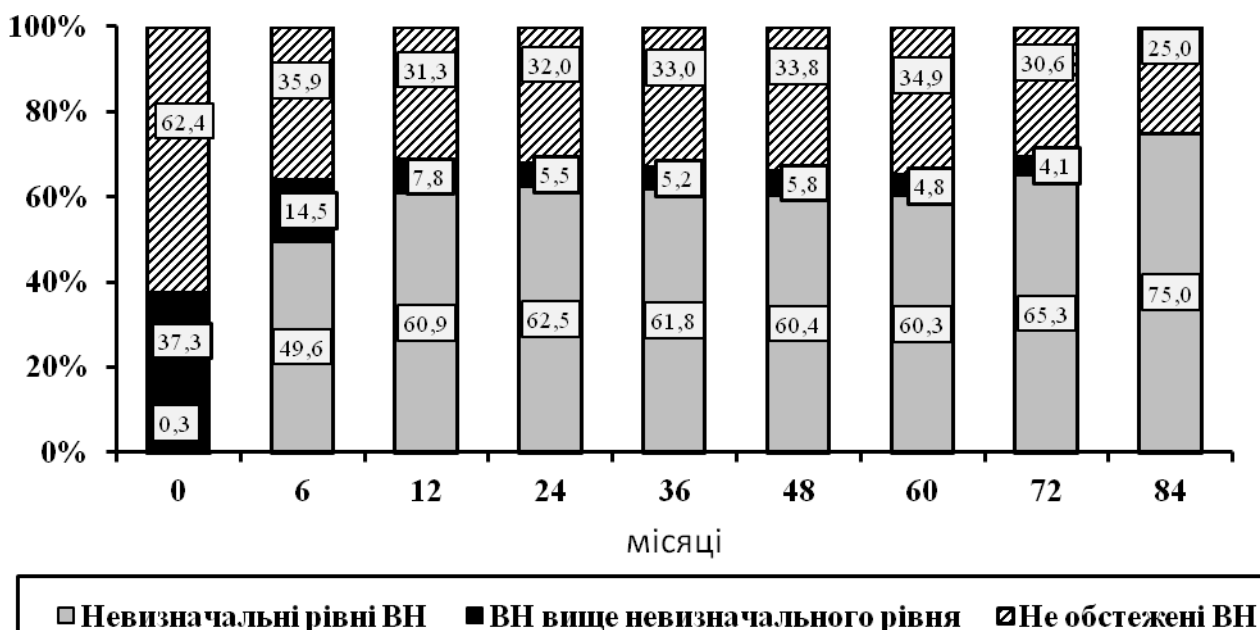


Рисунок 9. Охоплення обстеженням та рівень вірусного навантаження серед пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ) (агреговані дані всіх когорт за період 07.2006 – 01.2013 )

Оцінюючи вірусологічну ефективність АРТ у осіб, обстежених вчасно в межах своєї когорти, слід зазначити, що зниження вірусного навантаження відбувається значно швидше, ніж відновлення імунітету. Так, якщо на початку терапії лише 0,7 % хворих мали невизначувані рівні вірусного навантаження, то вже через півроку повна вірусологічна відповідь на АРТ спостерігається у 77,4 % хворих. Максимальний ефект спостерігається через 2 роки, коли у 92 % хворих відбувається повна супресія вірусної реплікації (рис. 10).

Слід зазначити, що використаний дизайн аналізу залишає питання щодо фактичної вірусологічної ефективності АРТ, адже обліковують лише факт наявності чи відсутності віремії. Однак насправді навіть за наявності віремії її рівень значно менший, ніж до початку лікування, тобто спостерігається часткова вірусологічна відповідь. У разі відсутності вірусологічного успіху схему лікування змінювали, після чого вірусне навантаження також починало знижуватися.

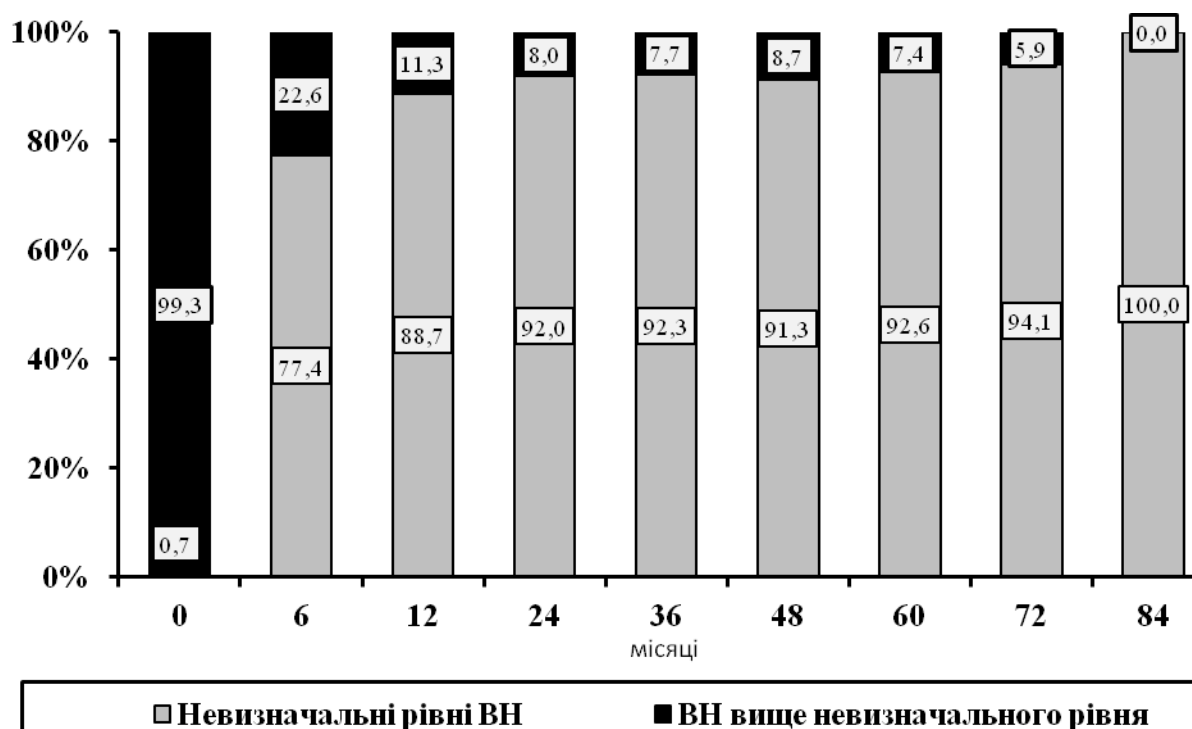


Рисунок 10. Вірусологічна ефективність АРТ (агреговані дані всіх когорт за період 07.2006 – 01.2013 )

### Обговорення результатів

Стратегія боротьби з ВІЛ/СНІДом у нашій країні, принаймні, у тій частині, що стосується лікування, можна визначити як «not everything but everybody» (не все, що можливо, але всім). На прикладі Сумської області продемонстровано доцільність та ефективність цієї стратегії. Відомо, що сучасна АРТ не може зумовити ерадикацію ВІЛ-інфекції з видаленням вірусу з організму хворого через латентні вірусні резервуари та хронічну активацію імунної системи, хоча проміжна мета – повна супресія вірусної реплікації, часткове відновлення імунного стану, запобігання ВІЛ/СНІД-асоційованим хворобам, фізична та соціальна реабілітація ВІЛ-інфікованих – є цілком реальною. Наведені вище узагальнені показники, зокрема виживання, утримання на АРТ, вказують на той беззаперечний факт, що навіть в умовах обмеженої ресурсної бази медичним працівникам області вдається підтримувати високий рівень медичної допомоги хворим. Особливо вражають результати реабілітації хворих. Якщо на початку терапії лише дві третини пацієнтів відповідали критеріям функціонального статусу «працездатний», то вже через 3-4 роки лікування цей показник зріс до 94-96%. Слід сказати також про високий ступінь вірусологічної відповіді на АРТ. У переважній більшості осіб, які дотримують призначених схем лікування, спостерігається повна вірусологічна відповідь, цебто 100%

супресія поточної репродукції вірусу. У 5-7% пацієнтів рівень віремії значно знижується, але залишається вищим від порога чутливості методу визначення, тобто спостерігається часткова вірусологічна відповідь. У рідкісних випадках повної вірусологічної невдачі зміна схеми лікування у рамках 1-го ряду препаратів або ж заміна на схеми 2-го супроводжувалася вірусологічним успіхом. Отримані нами дані щодо високої супресорної ефективності АРВ-терапії збігаються з літературними [1,5,6]. Під впливом АРТ відновлюється ушкоджена ВІЛ-інфекцією імунна система. Протягом лікування частка осіб з кількістю CD4+ клітин до 350 в 1 мкл знижується від 80% до приблизно 10%. А втім, кількість CD4+лімфоцитів ніколи не повертається до рівня, який передував захворюванню, тобто до показників здорових людей.

Проведений аналіз висвітлює також низку проблем, розв'язання яких може поліпшити якість лікування та життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Хоча ці проблеми можна умовно поділити на об'єктивні та суб'єктивні, вони досить тісно пов'язані між собою.

Треба зауважити, що лише 42,4% ВІЛ-інфікованих, які перебувають на диспансерному обліку, отримують протівірусну терапію. Хоча б раз на рік відвідують лікаря-інфекціоніста (активна диспансерна група) лише 63,9%. Зрозуміло, що найбільші проблеми виникають під час лікування СІН. У Сумській області зареєстровано 336 СІН. З них 123 лікуються. Більша частина ВІЛ-інфікованих СІН, на жаль, не приймає протівірусних препаратів, що робить цю популяційну групу найбільшим резервуаром ВІЛ-інфекції та джерелом її поширення. Таким чином, прихильність до АРТ цієї групи пацієнтів зростає, хоча й дуже повільно. Так, за останні 3 роки частка активних СІН, які отримують АРТ, від тих, що перебувають на диспансерному обліку, збільшилася від 0,47 до 3,8%. Проте слід з обережністю відноситися до цих цифр, оскільки кількість СІН за даними диспансерного та профілактичного обліку за останні 4 роки майже не змінилась (табл.2), тобто рівень поширеності вживання ін'єкційних наркотиків залишається сталим, в той час як оцінна кількість СІН та оцінна кількість СІН, які потребують ЗПТ, в області за цей проміжок часу скоротилися майже вдвічі. Вважаємо, що існуючі методики оцінки кількості СІН не адекватно віддзеркалюють реальну ситуацію, що, в свою чергу, приводить до подальших розрахункових помилок. До слова, не дуже зрозуміло, чому СІН відокремлюють від інших осіб, що вживають наркотичні та психотропні речовини, точніше, останніх зовсім не згадують у регламентуючих документах. Ін'єкційний спосіб вживання наркотиків відіграє величезну роль з епідеміологічної точки зору, як один із основних шляхів трансмісії вірусу, але не відрізняється від інших способів споживання наркотиків з точки зору лікування ВІЛ-інфекції. Прихильність до лікування та утримання на АРТ визначаються лише етапом наркозалежності, кількістю, частотою вживання та фармакологічними особливостями наркотичних речовин тощо.

Працюючи в умовах обмежених ресурсів, лікар повинен суворо дотримувати наказу №551 та інших регламентуючих документів. Це звужує

роль лікаря в лікувальному процесі, обмежує його професійну компетентність та здатність самостійно приймати адекватні рішення стосовно ситуації, що змінюється. Так, згідно з наказом №551, рівень CD4+ клітин у крові вищий за 350 в 1 мкл означає, що показань для початку АРТ немає (звісна річ, якщо немає клінічних виявів інфекції). Слід наголосити, що це сакральне число не має будь-якого патогенетичного підґрунтя, а є результатом компромісу між бажаним та можливим. У літературі в останні роки все частіше йдеться про доцільність більш раннього початку лікування, тобто за більшої концентрації CD4+ клітин. Це дає змогу уникнути необоротних змін, спричинених вірусом, і розвитку опортуністичних інфекцій. Доведено також, що лікування пацієнтів з високим вмістом CD4+ Т клітин може знизити інфекційність, що має істотне значення стосовно профілактики трансмісії вірусу в популяції [9]. У численних публікаціях доведено, що ранній початок лікування дає змогу швидко підвищити вміст CD4+ Т клітин і підтримувати цей рівень протягом багатьох років, водночас як у разі відкладеного лікування не вдається істотно підвищити рівень клітин [10-13]. Загальний висновок дослідників такий: ранній початок АРТ є сприятливішим, лікування слід починати при концентрації клітин принаймні понад 350 в 1 мкл або навіть вищій за 500 клітин/мкл. Ця точка зору знаходить своє відображення в останніх клінічних рекомендаціях [14-16]. До того ж ранній початок лікування обмежує число латентно інфікованих клітин, зменшуючи латентні резервуари вірусу та прискорюючи їхній розпад [17,18]. Тому на часі, з нашої точки зору, внести корективи у чинні національні рекомендації щодо лікування ВІЛ-інфекції.

Обмеженість ресурсів скорочує спектр лабораторних досліджень та їхню частоту. Навіть найважливіші для цієї патології дослідження кількості CD4+ Т клітин та копій вірусної РНК проводяться не завжди своєчасно (рис.6,8). Унаслідок цього результати не потрапляють до звітів, а лікарі можуть не помітити епізодів транзиторної, спонтанної, немотивованої віремії (так звані вірусні бліпи), частота яких у популяції ВІЛ-інфікованих коливається від 3 до 10% на рік [19,20], або ж, навпаки, трактувати їх як вірусологічну невдачу з подальшою необґрунтованою зміною схеми лікування.

### **Висновки**

1. Високоактивна (комібнована) антиретровірусна терапія навіть в умовах обмеженої ресурсної бази є надзвичайно ефективним засобом боротьби з ВІЛ-інфекцією. Вона дає змогу досягти повної супресії поточної вірусної реплікації у переважній кількості ВІЛ-інфікованих осіб. Лише у невеликої частки (5-7%) осіб, які перебувають на антиретровірусній терапії, відзначається часткова вірусологічна відповідь. Не зареєстровано жодної вірусологічної невдачі при використанні антиретровірусної терапії.

2. Антиретровірусна терапія також демонструє високу імунологічну ефективність сприяючи відновленню імунного статусу, ознакою чого є

зростання в крові кількості CD4+ Т клітин. А втім, повернення до нормального рівня не спостерігається.

3. Виявлено окремі недоліки в організації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим, але вирішення цього питання лежить за межами компетентності практичної ланки системи. Зокрема, територіальна віддаленість Сумського обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом від північних та західних районів області обмежує доступ хворих до лабораторних методів контролю за перебігом хвороби та лікування. У ВІЛ-інфікованих за межами обласного центру практично немає доступу до послуг з догляду та підтримки, які надаються громадськими організаціями. Це своєю чергою негативно впливає на формування прихильності, особливо в роки, коли доступ до антиретровірусної терапії значно розширився. Брак кабінетів довіри у більшості центральних районних лікарень та деяких амбулаторно-поліклінічних закладів обласного центру негативно позначається на якості диспансерного спостереження за хворими.

### **Список використаної літератури**

1. Cossarini F., Spagnuolo Vol. , Gianotti N. et al. Management of HIV infection after triple class failure // N. Microbiol.-2013.- Vol. 36.- P. 23-39.
2. Gulick R.M., Lalezari J., Goodrich J. et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection// N. Engl. J. Med.- 2008.- V.359.-P.1429–41.
3. Steigbigel R.T., Cooper D.A., Kumar P.N. et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection// N. Engl. J. Med.- 2008.-V.- 359.- P.339–354.
4. Sterne J.A., May M., Costagliola D. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies// Lancet.- 2009.-V.373.-P.1352–1363.
5. Kitahata M.M., Gange S.J., Abraham A.G. et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival// N. Engl. J. Med.- 2009.- V.360.-P.1815–1826.
6. Emery S., Neuhaus J.A., Phillips A.N. et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study// J. Infect. Dis.- 2008.-V.197.-P1133–1144.
7. US Food and Drugs Administration. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection, 2012.
8. Lynch S., Ford N., van Cutsem G. et al. Getting HIV treatment to the most people// Science.-2012.- V.337(6092).-P.298-300.
9. Granich R.M., Gilks C.F., Dye C. et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model// Lancet.- 2009.- V.373(9657).-P.48–57.
10. Phillips A.N., Gazzard B.G., Clumeck N. et al. When should antiretroviral therapy for HIV be started? // BMJ.- 2007.- V. 334.-P.76–78.

11. Braithwaite R.S., Roberts M.S., Chang C.C. et al. Influence of alternative thresholds for initiating HIV treatment on quality-adjusted life expectancy: a decision model// *Ann. internal med.*- 2008.- V.148(3).-P.178–85.
12. Wood R., Lawn S.D. Should the CD4 threshold for starting ART be raised? // *Lancet.*- 2009.- V. 373.-P.1314–1316.
13. Loka J.J., Boscha R.J., Bensonb C.A. et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection // *AIDS.*- 2010.- V.24(12).-P.1867–1876. doi:10.1097/QAD.0b013e32833adbcf.
14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Washington, DC: Dept. Health and Human Services; November 3, 2008. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents; p. 1-139.
15. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Dept. of Health and Human Services; December 1, 2009. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents; p. 1-161.
16. Robbins G.K., Spritzler J.G., Chan E.S. et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384// *Clin. Infect. Dis.*- 2009.- V.48.-P.350–361.
17. Blankson J.N., Finzi D., Pierson T.C. et al. Biphasic decay of latently infected CD4+ T cells in acute human immunodeficiency virus type 1 infection// *J. Infect. Dis.*- 2000.- V.182.-P.1636–1642.
18. Strain M.C., Little S.J., Daar E.S. et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1// *J. Infect. Dis.*- 2005.- V.191.-P.1410–1418.
19. Di Mascio M., Markowitz M., Louie M. et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy// *J. Virol.*- 2003.- V.77.-P.12165–12172.
20. Di Mascio M., Percus J.K., Percus O.E. et al. Duration of an intermittent episode of viremia// *Bull. Math. Biol.*- 2005.- V.67.-P.885–900.

Ефективність антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції в умовах обмеженої ресурсної бази [Текст] / С.Л. Грабовий, А.Г. Дьяченко, О.П. Панченко, Л.М. Панасенко // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* - 2014. - № 2(17). - С. 31-42.