

ПРЕДИКТОРИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ

Н.В. Котова¹, Н.В. Грищенко², К.С. Ковалевська¹

Одеський національний медичний університет, Україна¹

Одеський міський центр профілактики та боротьби зі СНІДом, Україна²

Мета: виявити фактори ризику неефективності антиретровірусної терапії (АРТ) у ВІЛ-інфікованих дітей.

Пацієнти і методи. Проведено обсерваційне когортне дослідження 94 ВІЛ-інфікованих дітей віком 2–16 років, які спостерігаються в Одеському обласному і міському центрах СНІДу, з метою виявлення предикторів неефективності АРТ. До групи 1 включено 29 випадків вірусологічної неефективності АРТ, що потребувало заміни схеми лікування; до групи 2 включено 65 випадків ефективності АРТ щонайменше протягом 2 років спостереження. Фактори ризику неефективності АРТ виявлено шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Результати. Виявлено такі фактори ризику вірусологічної неефективності АРТ: на початку лікування вірусне навантаження (ВН) >6 log (ВШ 3,75); ВН визначається через 12 місяців після початку лікування (ВШ 16,5); виявляються «сплески» ВН (ВШ 7,63); нерегулярне медичне спостереження (ВШ 3,7), низька прихильність до АРТ (ВШ 9,75); схема АРТ з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази порівняно зі схемою з інгібіторами протеази (ВШ 2,6).

Висновки. Основною метою медичного спостереження за ВІЛ-інфікованою дитиною, яка отримує АРТ, є запобігання вірусологічній неефективності такої терапії. Для досягнення зазначеної мети слід своєчасно починати лікування дитини, проводити ретельний клініко-лабораторний моніторинг і виявляти ознаки неефективності АРТ, підтримувати високий рівень прихильності до лікування.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, діти, неефективність АРТ.

Вступ

Антиретровірусна терапія (АРТ) є невід'ємним компонентом комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям. Основною метою АРТ є збереження повноцінного та якісного здоров'я й подовження життя ВІЛ-інфікованої дитини [5–7]. Близько 3000 ВІЛ-інфікованих дітей в Україні отримують АРТ [2]. Постійний прийом антиретровірусних (АРВ) препаратів пригнічує реплікацію ВІЛ, а це, своєю чергою, сприяє зниженню вірусного навантаження (ВН — кількості копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові) до рівня, який не визначається сучасними методами ампліфікації нуклеїнових кислот. При рівні ВН, який не визначається, рівень CD4-лімфоцитів (відсоток та абсолютна кількість) підвищується і зберігається достатньо високим, тому знижується ризик захворювань і смертності внаслідок імунодефіциту. Лікування проводять протягом усього життя. Від ефективності АРТ залежить тривалість життя ВІЛ-інфікованих [5–7].

Неефективність АРТ зумовлена розвитком стійкості ВІЛ до АРВ-препаратів. Як наслідок резистентності вірусу до ліків реєструється вірусологічна неефективність лікування — ВН стійко визначається і перевищує 1 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми. Імунологічна неефективність може слідувати за вірусологічною неефективністю, але може виявлятися самостійно за такими критеріями: у дітей 2–5 років — абсолютне число CD4-лімфоцитів менше 200 в 1 мкл або відносний вміст CD4-лімфоцитів менше 10%; у дітей старше 5 років — абсолютне число CD4-лімфоцитів менше 100 в 1 мкл. Клінічна неефективність лікування — це поява нових епізодів захворювань, характерних для III–IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2006 р.). Робити висновки про неефективність схеми АРТ можна не раніше ніж через 6 місяців від початку лікування [5–7].

При вірусологічній неефективності лікування схема АРТ, що складається щонайменше з 3 препаратів, повністю замінюється на нову, не очікуючи розвитку імунологічної і тим паче клінічної неефективності. Якщо у дитини

виникають тяжкі або середньотяжкі токсичні реакції, то замінюють той АРВ-препарат, який спровокував побічну дію; така ситуація не вважається неефективністю і заміною схеми [5–7].

Вибір АРВ-препаратів та їх дитячих форм обмежений, тому дуже важливо, щоб обрана схема АРТ тривалий час була ефективною. Враховуючи, що ВІЛ швидко виробляє резистентність, усі АРВ-препарати, які входять до схеми АРТ, слід давати дитині в повній призначеній дозі, в точно визначений час, без пропусків і запізнень, із дотриманням рекомендацій щодо вживання їжі та інших препаратів, із правильним зберіганням ліків (у т.ч. під час поїздок). Правильний прийом АРВ-препаратів і узгодження способу життя з режимом АРТ називається прихильністю до АРТ [3, 4, 8, 9].

Дані окремих досліджень у дорослих свідчать, що низький рівень прихильності та токсичність АРВ-препаратів зумовлюють 28–40% випадків невдачі та/або переривання АРТ. При цьому вказується, що в одного пацієнта може бути декілька причин неефективності лікування [4]. Дані про причини і фактори ризику неефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей обмежені, тому слід вивчити це питання, що у подальшому допоможе спрогнозувати і запобігти невдачі лікування [3, 4, 6, 8, 9].

Мета дослідження — виявити фактори ризику неефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей.

Матеріал і методи дослідження

Обсерваційне когортне дослідження проведено у 94 ВІЛ-інфікованих дітей віком 2–16 років, які спостерігаються в Одеському обласному і міському центрах СНІДу та отримують АРТ. Ретроспективно проаналізовано карти диспансерного спостереження, обрані випадково. Для виявлення факторів ризику неефективності АРТ усі випадки поділено на дві групи. До групи 1 віднесено 29 випадків вірусологічної неефективності схеми АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей, що потребувало заміни схеми лікування у 28 дітей, 1 дитина померла через розвиток пневмоцистної пневмонії. До групи 2 включено 65 випадків

ефективності АРТ щонайменше протягом 2 років спостереження. Фактори ризику виявлено шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ). Статистичний аналіз проведено з використанням програми Statistica 5 та on-line калькулятора розрахунку ВШ.

Результати досліджень та їх обговорення

Групи порівняння не різнилися за статтю дітей – хлопчиків було 55% в групі 1 і 51,5% в групі 2. Першу схему отримували 72,2% дітей із групи 1 і 61,7% дітей із групи 2, при цьому в обох групах були діти, які отримували другу і третю схеми АРТ.

У когорті дослідження переважали діти з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції: 68% – у групі 1, 69,9% – у групі 2, частка дітей з IV клінічною стадією також була однаковою: 24% – у групі 1, 21,5% – у групі 2. Вік, у якому дітям розпочали першу схему АРТ, достовірно не різнився: у групі 1 – 44,3 (95% ДІ 26,8–61,8) місяця життя; у групі 2 – 50,3 (95% ДІ 42–59,1) місяця життя. Отримували першу схему з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (ННІЗТ): 71,4% дітей – у групі 1 (60% невірапін – NVP і 40% ефавіренз – EFV), 43,5% дітей – у групі 2 (50% NVP і 50% EFV). До першої схеми АРТ з інгібіторами протеази (ІП) у переважній більшості дітей входив лопінавір / ритонавір (LPV/r); нельфінавір (NFV), який був тимчасово відкликаний виробниками з використанням, усього – 5 дітей. Середня тривалість дії першої схеми АРТ до розвитку її неефективності та подальшої заміни у дітей групи 2 дорівнювала 32,6 (95% ДІ 24,4–40,9) місяця. Середня тривалість ефективної першої схеми у дітей групи 2 була достовірно довшою і сягала 49,8 (95% ДІ 41,5–58,1) місяця.

Друга схема АРТ призначалася дітям приблизно в однаковому віці у групах порівняння: у групі 1 – 71,8 (95% ДІ 41,8–100,8) місяця життя; у групі 2 – 93,3 (95% ДІ 72,2–114,8) місяця життя, що, ймовірно, обумовлено малою вибіркою. В обох групах були схеми АРТ і з ННІЗТ (з NVP або EFV майже у рівних долях), і з ІП (LPV/r). Розвиток вірусологічної неефективності не першої схеми АРТ варіював у межах 18–109 місяців (у середньому 57,3 місяця). При цьому в дітей групи 2 не перша схема АРТ залишалася ефективною 18–100 місяців (у середньому 60 місяців).

Тривалі або сильні токсичні реакції спостерігалися в 32,1% дітей із групи 1 і у 8,5% дітей із групи 2. Побічні

ефекти переважно були викликані препаратами групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), найчастіше зидовудином (анемія), ставудином і діданозином (ліподистрофія), а також NVP (висипка).

На початок АРТ в групі 1 було 60,9% дітей з тяжким ступенем ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, у групі 2 – 55,2% (p>0,05). Узагальнені дані щодо динаміки відновлення відносного рівня CD4-лімфоцитів під впливом АРТ наведено на рис. 1. Не виявлено достовірної різниці відносної кількості CD4-лімфоцитів, як на початку, так і через 6, 12, 18 і 24 місяці АРТ. Аналіз абсолютного рівня CD4-лімфоцитів утруднений різномірністю кожної групи за віковим складом. Відновлення середніх показників рівня CD4-лімфоцитів до нормальних меж зафіксовано через 12 місяців від початку АРТ; при цьому частка дітей, у яких зберігався важкий ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, була достовірно вищою у групі з неефективною АРТ: у 27,8% дітей із групи 1, 12,2% дітей із групи 2 (p<0,05).

На момент початку АРТ кількість дітей з ВН понад 1 млн (6 log) копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми була достовірно вищою в групі 1 (55,6%), ніж у групі 2 (25%). Узагальнені дані щодо динаміки зниження ВН під впливом АРТ наведено на рис. 2. Виявлено достовірну різницю ВН через 6, 12, 18 і 24 місяці АРТ. Зниження ВН до рівня, який не визначається, зафіксовано через 12 місяців від початку АРТ лише у 16,7% дітей із групи 1 і у 63,2% дітей із групи 2 (p<0,01).

Фактори ризику неефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей обрано евристичним шляхом і за результатами аналізу джерел літератури. Проаналізовано низку чинників, які можуть впливати на розвиток неефективності АРТ: соціально-біологічні фактори – вік дитини на момент початку АРТ, хто є опікуном; стан здоров'я на момент початку лікування – стадія захворювання, ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, рівень ВН (в log), наявність затримки фізичного або психомоторного розвитку; препарати, які входили до схеми лікування – схеми з ННІЗТ або ІП, заміни препаратів через виникнення тяжких побічних реакцій АРВ-препарату; динаміка показників кожні 6 міс. протягом 2 років від початку АРТ – захворювання, відсоток і абсолютна кількість CD4-лімфоцитів і ВН, виявлення «сплеску» ВН – одноразове підвищення ВН до 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл на фоні ВН, що не визначається; регулярність медичного спостереження, прихильність до лікування. Частота виявлення

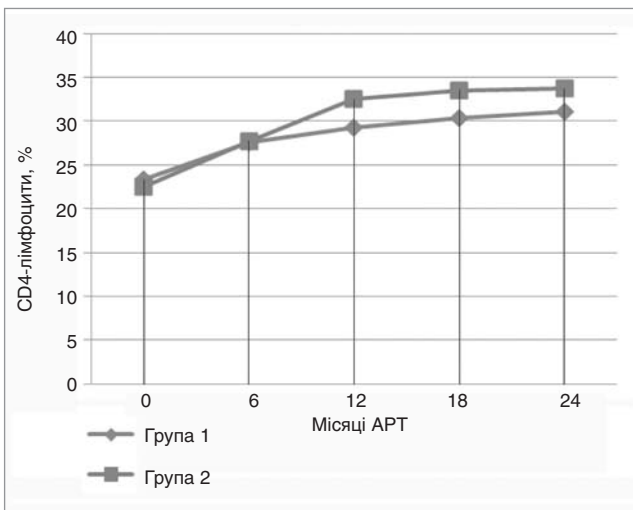


Рис. 1. Динаміка відновлення відносного вмісту CD4-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих дітей під впливом антиретровірусної терапії

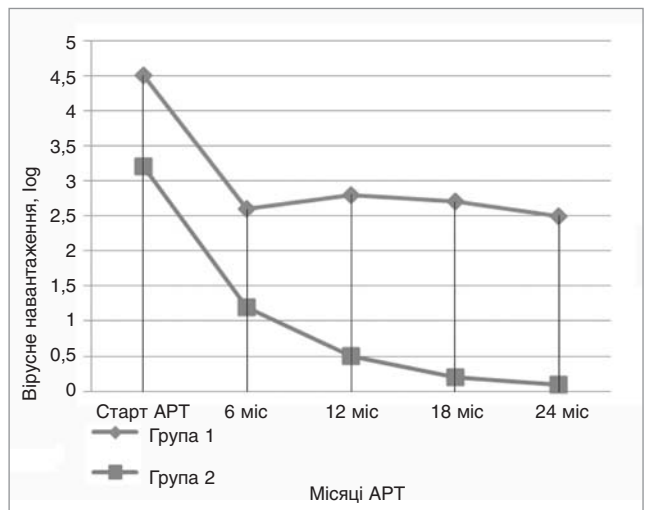


Рис. 2. Динаміка зниження рівня вірусного навантаження (в log) у ВІЛ-інфікованих дітей під впливом антиретровірусної терапії

Таблиця

Прогностична значущість факторів ризику неефективності антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих дітей

Фактор	Група 1	Група 2	ВШ (95% ДІ)
	так / ні (% так)	так / ні (% Так)	
Малюковий вік	5/24 (17,2)	16/49 (24,1)	0,64 (0,2–2,0)
Мешкає в області	19/10 (65,3)	42/23(64,6)	1,04 (0,41–2,61)
Не має біологічної матері (сирота, напівсирота, усиновлення, опіка)	0/29	5/60 (7,7)	–
<i>На момент початку АРТ</i>			
IV клінічна стадія	7/22 (24,0)	14/51 (21,5)	1,15 (0,41–3,2)
Тяжкий ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту	14/9 (60,9)	32/26 (55,2)	1,3 (0,45–3,4)
ВН >6 log	10/8 (55,6)	10/30 (25)	3,75 (1,2–12,1)*
Затримка фізичного розвитку	10/19 (34,5)	25/40 (38,5)	0,8 (0,34–2,10)
Затримка психомоторного розвитку	9/20 (31)	20/45 (30,8)	1,01 (0,39–2,61)
Схема з ННІЗТ	18/11 (62,1)	25/40 (38,5)	2,6 (1,06–6,44)*
Не перша схема АРТ	8/21 (27,6)	23/42 (35,4)	0,7 (0,27–1,8)
Більше, ніж друга схема АРТ	3/26 (10,3)	4/65 (6)	1,87 (0,39–8,96)
<i>Під час АРТ</i>			
ВН не досягло рівня, який не визначається, через 6 міс.	22/6 (78,6)	22/16 (57,2)	2,7 (0,88–8,08)
ВН не досягло рівня, який не визначається, через 12 міс.	22/2 (91,7)	16/24 (40)	16,5 (3,4–0,1)*
Тяжкий ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту через 6 міс.	9/9 (50)	20/24 (41,7)	1,2 (0,4–3,6)
Тяжкий ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту через 12 міс.	6/12 (33,3)	6/42 (14,3)	3,5 (1,0–12,9)
Токсичні дії АРВ-препаратів	9/20 (31)	12/53 (18,5)	1,98 (0,72–5,43)
«Сплески» ВН	15/14 (51,7)	8/57 (12,3)	7,63 (2,7–21,56)*
Нерегулярне медичне спостереження	8/21 (27,6)	6/59 (9,2)	3,7 (1,16–12,06)*
Недостатня прихильність до АРТ	13/16 (44,8)	5/60 (7,7)	9,75 (3,02–31,4)*
Туберкульоз	3/26 (10,3)	6/59 (9,2)	1,13 (0,26–4,89)

Примітка. * – відмінності достовірні.

ознак і результати розрахунків значущості факторів ризику неефективності АРТ наведено у таблиці.

Отримані дані свідчать, що вік дитини, сирітство і віддаленість від центру профілактики та боротьби зі СНІДом не впливають на ризик розвитку неефективності АРТ. Найбільш значущими прогностичними факторами неефективності АРТ слід вважати недосягнення мети лікування – рівня ВН, який не визначається, через 12 місяців, при цьому недосягнення завдання – відновлення імунітету через 12 місяців не є несприятливими прогностичними ознаками. Встановлено, що відсутність відновлення або зниження рівня CD4-лімфоцитів корелює із захворюванням на туберкульоз, але захворювання на туберкульоз не корелює з підвищеним рівнем ВН. «Сплески» ВН і нерегулярне медичне спостереження свідчать на користь недостатньої прихильності до АРТ, тісно пов'язані між собою, усі вони прогностично несприятливі. При схемах АРТ розвиток неефективності лікування більш ймовірний.

Висновки

1. Основною метою медичного спостереження за ВІЛ-інфікованою дитиною, яка отримує АРТ, є запобігання вірусологічній неефективності терапії. Для досягнення такої мети необхідно своєчасно починати лікування дитини, проводити ретельний клініко-лабораторний моніторинг і виявляти ознаки вірусологічної неефективності

АРТ, підтримувати високий рівень прихильності до лікування.

2. Рівень ВН >6 log на момент початку АРТ і недосягнення мети АРТ – рівня ВН, який не визначається, через 12 місяців від початку АРТ є предикторами неефективності АРТ.

3. Імунологічна невдача АРТ через 12 місяців від початку АРТ не є прогностичним фактором вірусологічної неефективності терапії; щоб виявити цю невдачу, слід додатково обстежити дитину, у т.ч. оцінити ризики та наявність проявів туберкульозу.

4. Прогностично несприятливими факторами неефективності АРТ є «сплески» ВН і пропуски рекомендованих диспансерних відвідувань закладу охорони здоров'я, оскільки вони вказують на недостатню прихильність до АРТ – одного з найважливіших факторів ризику вірусологічної неефективності зазначеної терапії.

5. Призначення схем АРТ на основі ННІЗТ потребує більш ретельного моніторингу і оцінки усіх прогностично значущих факторів вірусологічної неефективності АРТ, а також більш активного підходу до підтримки належного рівня прихильності до лікування, оскільки ризик розвитку неефективності у цих схем вищий, ніж у схем з ІІІ.

6. Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення причин недостатньої прихильності до АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей із виявленням предикторів порушення прихильності та розробкою стратегії щодо її підтримки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 36. — К., 2011. — 27 с.
3. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low-and middle-income countries / R. Vreeman [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. — 2008. — Vol. 8. — P. 686—691.
4. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management / J. Simoni [et al.] // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 119. — P. 1371—1383.
5. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, (Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council — OARAC). 2011 [Electronic resource]. — Access mode: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/45/whats-new-in-the-guidelines> — Title from screen.
6. HIV treatment and care for children Clinical Protocol for the WHO European Region (2012 revision) [Electronic resource]. — Access mode: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/168394/Paediatric-Protocol11-RU-2012-06-27.pdf. — Title from screen.
7. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of anti-retroviral therapy in paediatric HIV-1 infection // *HIV Medicine*. — 2009. — Vol. 10. — P. 591—613.
8. Reddi A. Antiretroviral therapy adherence in children: outcomes from Africa / A. Reddi, S.C. Leeper // *AIDS*. — 2008. — Vol. 22. — P. 906—907.
9. Zeichner S.L. Textbook of pediatric HIV care / S.L. Zeichner, J.S. Read. — Cambridge: Cambridge University Press. 2005.

ПРЕДИКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Н.В. Котова¹, Н.В. Грищенко², Е.С. Ковалевская¹

Одесский национальный медицинский университет, Украина¹

Одесский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, Украина²

Цель: определить факторы риска неэффективности антиретровирусной терапии (АРТ) у ВИЧ-инфицированных детей.

Пациенты и методы. Проведено обсервационное когортное исследование 94 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 2–16 лет, которые наблюдаются в Одесском областном и городском центрах СПИДа, с целью выявления предикторов неэффективности АРТ. В группу 1 включено 29 случаев вирусологической неэффективности АРТ, которые нуждались в замене схемы лечения; в группу 2 включено 65 случаев эффективности АРТ, по меньшей мере, на протяжении 2 лет наблюдения. Факторы риска неэффективности АРТ выявлялись путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты. Выявлены следующие факторы риска вирусологической неэффективности АРТ: на момент начала лечения вирусная нагрузка (ВН) >6 log (ОШ 3,75); ВН определяется через 12 месяцев после начала лечения (ОШ 16,5); имеют место «всплески» ВН (ОШ 7,63); нерегулярное медицинское наблюдение (ОШ 3,7), низкая приверженность к АРТ (ОШ 9,75); схема АРТ с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы по сравнению со схемой с ингибиторами протеазы (ОШ 2,6).

Выводы. Основной целью медицинского наблюдения за ВИЧ-инфицированным ребенком, который получает АРТ, является предотвращение вирусологической неэффективности такой терапии. Для достижения указанной цели необходимо своевременно начинать лечение ребенка, проводить тщательный клинико-лабораторный мониторинг и своевременно выявлять признаки неэффективности АРТ, а также поддерживать высокий уровень приверженности к лечению.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, неэффективность АРТ.

PREDICTORS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY FAILURE IN HIV-INFECTED CHILDREN

N.V. Kotova¹, N.V. Gryshenko², K.S. Kovalevska¹

Odessa national medical university, Ukraine¹

Odessa city AIDS centre, Ukraine²

Purpose: To identify risk factors of ineffectiveness of the antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected children.

Study design. An observational cohort study was carried out in 94 HIV-positive children of the age of 2 to 16, who are followed up in the regional and city AIDS centers for ART failure predictors. Out of 94, 29 cases were included in the group I as ART virological failure, resulted in ART regimen replacement; group II consisted of 65 ART effective cases during at least 2 years of the follow-up. Risk factors of ART failure were revealed by calculation of the odds ratio (OR) to 95% of the confidence interval.

Results. There were identified the following risk factors of ART virological failure: viral load (VL) in the beginning of treatment >6 log (OR 3.75); VL, which is defined after 12 months of ART (OR 16.5); there are VL «blips» (OR 7.63); irregular follow up (OR 3.7), low adherence to ART (OR 9.75); ART scheme with NNRTIs compared with the with PIs (OR 2.6).

Conclusions. The medical follow-up for HIV-infected children who receives ART, are aimed to prevent ART virological failure. In order to achieve the goal, it is required to start the therapy on time, carry out the proper clinical and laboratory monitoring, detection signs of ART failure in due time, maintain a high level of ART adherence.

Key words: HIV, children, ART failure.