



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

<sup>1</sup>Сумський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

<sup>2</sup>Сумський державний університет

## Ефективність антиретровірусної терапії ВІЛ-інфікованих в умовах обмеженої ресурсної бази

**Мета роботи** — визначити ефективність комбінованої антиретровірусної терапії (АРТ) ВІЛ-інфікованих в одному з регіонів України.

**Матеріали та методи.** Реєстрацію ВІЛ-інфікованих, обстеження, діагностику, лікування та аналіз його ефективності проводили в Сумському обласному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом. Аналітичною базою були форми звітності № 56, 57 та 2, затверджені наказом МОЗ України, № 182 від 21.03.2012 і № 180 від 05.03.2013. Концентрацію провірусної ДНК ВІЛ  $\leq 50$  копій/мл визнано порогом чутливості полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та ознакою повної супресії вірусної реплікації. Ефективність лікування визначали за імунологічними, вірусологічними та функціональними критеріями.

**Результати та обговорення.** АРВ-терапію в Сумській області України отримують понад 95 % ВІЛ-інфікованих осіб від тих, хто її потребує. Максимальний показник виживання через 12 міс (кількість осіб в когорті, які залишилися живими) склав 93,6 %. У 2006–2007 рр. пацієнти з обмеженою фізичною активністю та/або не здатні до самообслуговування становили 50–60 % пацієнтів, яким призначали АРТ, у 2010–2012 рр. таких пацієнтів було вже не більше 35,2 %. Фізичний стан пацієнтів поліпшується пропорційно до тривалості лікування. Якщо на початку терапії лише 65,4 % пацієнтів відповідали критеріям функціонального статусу «працездатний», то вже через 3–4 роки цей показник зріс до 94–96 %. Під впливом АРТ відновлюється імунна система: на початку лікування лише у 18,3 % 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 %. Супресія вірусної реплікації відбувається швидше, ніж відновлюється імунітет: на початку терапії лише у 0,7 % хворих не спостерігалася віремія, через півроку частка таких осіб становила вже 77 %. Максимального значення лікувальний ефект набуває через 2 роки, коли у 92 % хворих настає повна супресія вірусної реплікації. У решти осіб спостерігається часткова вірусологічна відповідь.

**Висновки.** Високоактивна (комбінована) 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, у мінорної популяції хворих спостерігається часткова вірусологічна відповідь.

### Ключові слова

ВІЛ-інфекція/СНІД, антиретровірусна терапія.

Коли у 80–90-х роках минулого століття нещодавно відкритий вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-1) почав тріумфальну ходу планетою, заражаючи і вбиваючи мільйони людей, здавалося, що у простій формули «інфекція →

→ хвороба → смерть» немає альтернативи. Впровадження високоактивної антиретровірусної терапії (АРТ) повернуло надію інфікованим і лікарям та внесло найсуттєвіші зміни в природний перебіг ВІЛ-інфекції.

Метою АРТ є пригнічення реплікації ВІЛ, зниження вірусного навантаження і відновлення імунної системи, що вкрай потрібно для запо-

бігання 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 не відповідали на лікування через резистентність вірусу або неадекватність терапії [3, 8, 16]. 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<sup>+</sup> Т-клітин у периферичній крові впаде нижче 350 кл/мкл, що є міжнародним стандартом, який визначає початок лікування [6, 9, 17]. Попри довічність лікування та значні фінансові витрати на його проведення, АРТ є єдиним способом поліпшити життя хворих на ВІЛ-інфекцію, дати їм змогу працювати та є основною складовою частиною реабілітації.

### Матеріали та методи

Реєстрацію ВІЛ-інфікованих, обстеження, діагностику, лікування та аналіз ефективності лікування проводили 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), виокремлені, 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 % оцінної кількості СІН, які вживають опіати (80 % оцінної кількості всіх СІН).

*Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР)* для визначення рівня віремії проводили 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 дає змогу 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

Кількість ВІЛ-інфікованих у 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

Таблиця 1. Загальна кількість ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, які отримують АРТ та потребують її, станом на 01.01.2014 р. у Сумській області

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

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 належать 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.

За рахунок Державного бюджету отримували терапію 332 особи (79 %), за рахунок Глобального фонду – 88 (21 %). Діти отримували 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 потребували, 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 %). Отримували 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 отримували АРТ, 398 (94,8 %) дорослих та 22 (5,2 %) дитини. За останніх 2 роки різко зросла частка осіб, які отримують АРТ, серед тих, хто її потребує. Нині вона перевищує 95 %, а серед дітей вже 3 роки становить 100 %.

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 % (враховано 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 категорії пацієнтів не тільки до АРТ, а й до медичної допомоги взагалі. Це пов'язано з їхнім асоціальним способом життя та браком готовності й 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 від 0,47 до 3,8 % тих СІН, що перебувають на диспансерному обліку). Частка СІН серед тих, хто отримує АРТ, зросла від 3,8 % у 2010 р. до 10,7 % у 2013 р., 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 прихильнос-

Таблиця 2. Активні СНІВ, залучені до програм замісної підтримувальної терапії та АРТ

| Показник   | 2010 р. | 2011 р. | 2012 р. | 2013 р. |
|--|---------|---------|---------|---------|
| Кількість активних СНІВ, за даними диспансерного та профілактичного обліку   | 1276    | 1236    | 1190    | 1190    |
| Оцінна кількість активних СНІВ у області   | 58000   | 58000   | 58000   | 58000   |
| Оцінна кількість активних СНІВ у області, які потребують ЗПТ   | 9928    | 9928    | 9928    | 9928    |
| Кількість осіб, що отримують ЗПТ   | 102     | 117     | 142     | 165     |
| З них ВІЛ-інфіковані   | 25      | 34      | 35      | 51      |
| З них перебувають на АРТ   | 6       | 9       | 18      | 26      |
| Готуються до АРТ   | 4       | 3       | 3       | 5       |
| Кількість активних СНІВ, які отримують АРТ та не беруть участі в програмах ЗПТ   | 6       | 12      | 26      | 45      |
| Відсоток активних СНІВ, що беруть участь у програмах ЗПТ (від офіційних даних щодо кількості активних СНІВ в області)                      | 8,0     | 9,5     | 11,9    | 13,9    |
| Відсоток активних СНІВ, що беруть участь у програмах ЗПТ (від оцінних даних щодо кількості активних СНІВ в області)                        | 11,8    | 22,0    | 2,5     | 2,8     |
| Відсоток активних СНІВ, які отримують АРТ та беруть участь у програмах ЗПТ (від активних СНІВ, які перебувають на диспансерному обліку)    | 0,47    | 0,73    | 1,5     | 2,2     |
| Відсоток активних СНІВ, які отримують АРТ та не беруть участі у програмах ЗПТ (від активних СНІВ, які перебувають на диспансерному обліку) | 0,47    | 0,97    | 2,2     | 3,8     |
| Відсоток активних СНІВ від загальної кількості осіб, які отримують АРТ   | 3,8     | 6,1     | 9,0     | 10,7    |

ті до АРТ у таких пацієнтів в області впроваджують замісну підтримувальну терапію. Станом на 01.01.2014 р. серед 165 осіб, залучених до програми ЗПТ, було 51 ВІЛ-інфікованих, з яких 26 призначено АРТ, а 5 готуються до неї (табл. 2). А втім, активних СНІВ, які приймають АРТ, але не беруть участі у програмі ЗПТ, в 1,7 разу більше від тих, хто отримує АРТ разом зі ЗПТ, що вказує на негативне ставлення частини цього контингенту хворих до ЗПТ.

Лікування ВІЛ-інфікованих осіб у області, як і на всій території держави, проводять відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Про затвердження клінічного протоколу АРТ ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків», в якому регламентують усі деталі лікувально-профілактичного процесу ВІЛ-інфікованих включно з протоколами АРТ, які загалом збігаються зі схваленими в 2011 р. у Женеві рекомендаціями щодо ведення хворих, включно зі схемами лікування в країнах з обмеженими ресурсами [19]. 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 [11]. В Україні нині дозволено до застосування 16 оригінальних монопрепаратів, представлених 87 комерційними клонами, і 6 комбінацій (23 торгові назви). Загалом в області для лікування використовують 13 схем 1-го та 5 схем 2-го ряду на основі 9 препаратів різних груп: абакавір, тенофовір, ламівудин, комбінація зидовудин/ламівудин,

комбінація тенофовір/емтрицитабін, ефавіренз, невірапін, комбінація лопінавір/ритонавір, етравірін. 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.

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 % хворих померли протягом року після початку лікування, 8,9 % перервали АРТ переважно з немедичних причин (рис. 1). Максимальний показник виживання через 12 міс (кількість осіб у когорті, які залишилися живими) становив 93,6 %. Узагальнені дані річних когорт представлено на рис. 2.

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 в 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 знову продовжилася.

За результатами узагальнених даних когортного аналізу в період від травня 2006 р. до груд-

Таблиця 3. Кількість пацієнтів із ВІЛ-інфекцією/СНІДом, які отримують лікування через 12 міс після початку АРТ, %

| Показник  | На 01.01.2011 р.       | На 01.01.2012 р.         | На 01.01.13 р.             | На 01.01.14 р.             |
|---|------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Призначено АРТ у попередньому році*   | 57                     | 54                       | 57                         | 105                        |
| Кількість осіб, переведених з іншого лікувального закладу                                 | 7                      | 0                        | 1                          | 5                          |
| Вибули за межі області  | 5                      | 2                        | 0                          | 5                          |
| Кількість хворих у когорті (склад когорти)  | 59                     | 52                       | 58                         | 105                        |
| Отримують АРТ через 12 міс після дати призначення   | 50                     | 42                       | 53                         | 88                         |
| Припинили АРТ   | 5                      | 8                        | 2                          | 10                         |
| Померли   | 4                      | 2                        | 3                          | 7                          |
| Кількість пацієнтів із ВІЛ/СНІДом, які отримують лікування через 12 міс після початку АРТ | 85<br>(Україна – 85 %) | 80,8<br>(Україна – 82 %) | 91,4<br>(Україна – 84,1 %) | 83,8<br>(Україна – 86,7 %) |

Примітка. \*Показник утримання на лікуванні розраховували через рік після призначення лікування, тобто станом на 01.01.2014 р. показник визначали у осіб, що лікувалися від 01.01.2012 р. до 31.12.2012 р.

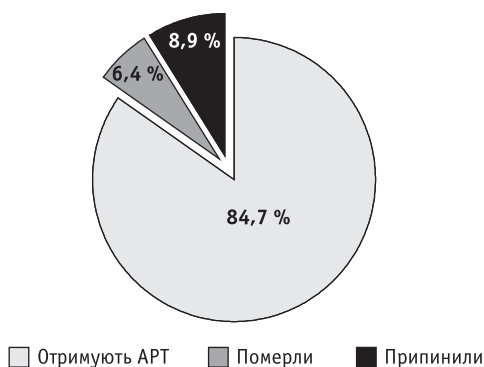


Рис. 1. Структура когорти через 12 міс лікування (узагальнені дані когорти із терміном лікування 12 міс, липень 2006 — грудень 2012 рр.)

ня 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 % із них продовжували приймати ті самі препарати.

Динаміку зміни розподілу схем АРТ за рядами представлено на рис. 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).

Моніторинг функціонального статусу є важливим елементом оцінки ефективності впливу

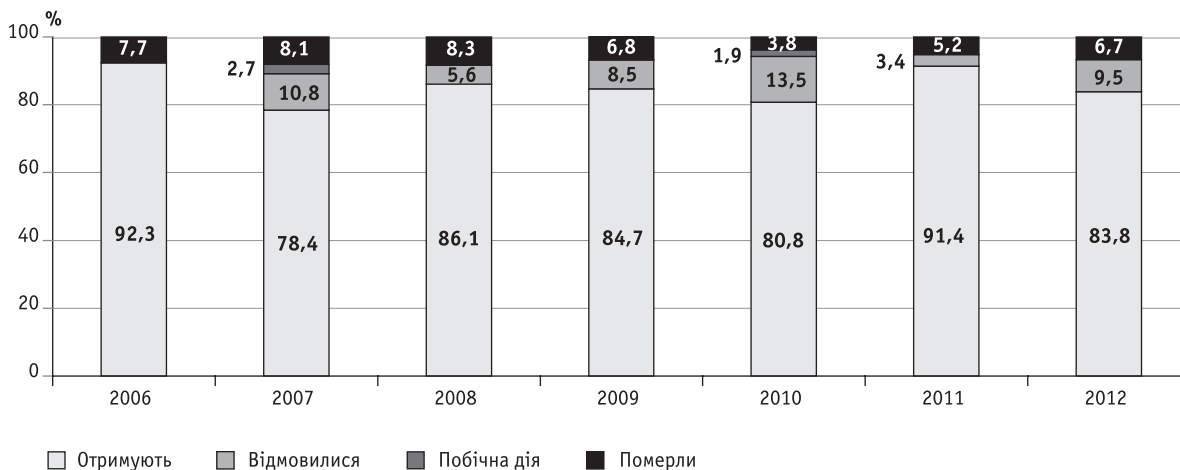


Рис. 2. Структура річних когорти через 12 міс після початку лікування

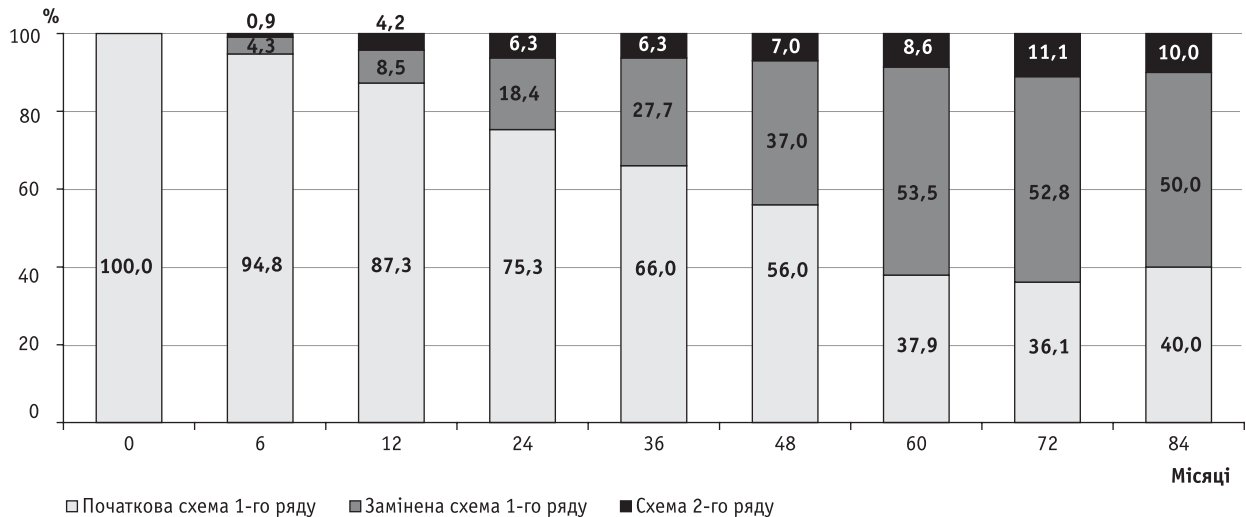


Рис. 3. Розподіл схем АРТ за рядами серед осіб когорти, які отримують терапію (агреговані дані всіх когорт за період від липня 2006 до січня 2014 р.)

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 пропорційно до 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 міс після початку лікування пов'язане з невеликою кількістю осіб у когорті (10, з яких 1 хворий з функціональним статусом «амбулаторний»).

Важливим індикатором стану імунної системи та критерієм успішності профілактики опортуністичних інфекцій є рівень кількості CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів. На рис. 7 представлено динаміку зміни вмісту клітин CD4<sup>+</sup> під впливом АРТ та рівень охоплення імунологічним обстеженням пацієнтів узагальноної когорти, які отримують терапію. Спостерігається чіткий прямий зв'язок між зростанням кількості імунокомпетентних клітин та тривалістю лікування. Зменшується частка пацієнтів з кількістю клітин CD4<sup>+</sup> до 350 кл/мкл. Якщо на початку лікування таких

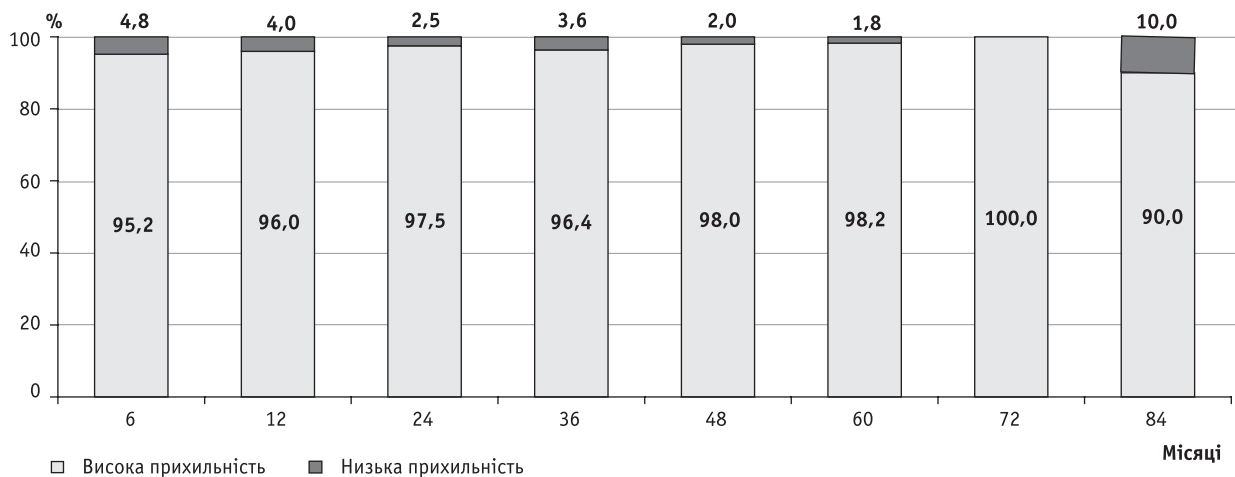


Рис. 4. Прихильність до АРТ (агреговані дані всіх когорт за період від липня 2006 до січня 2014 р.)

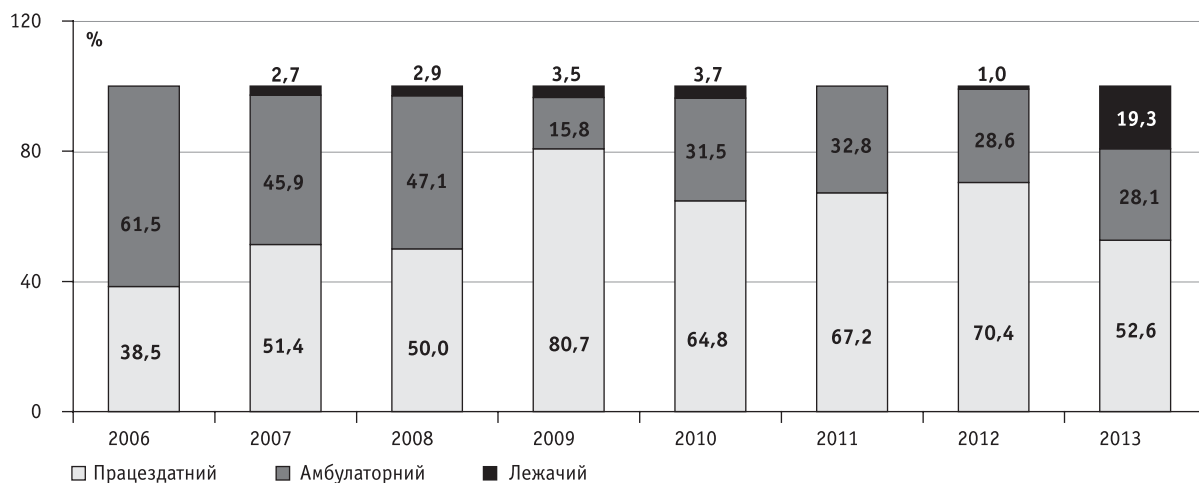


Рис. 5. Структура річних когорт за функціональним статусом на початку АРТ

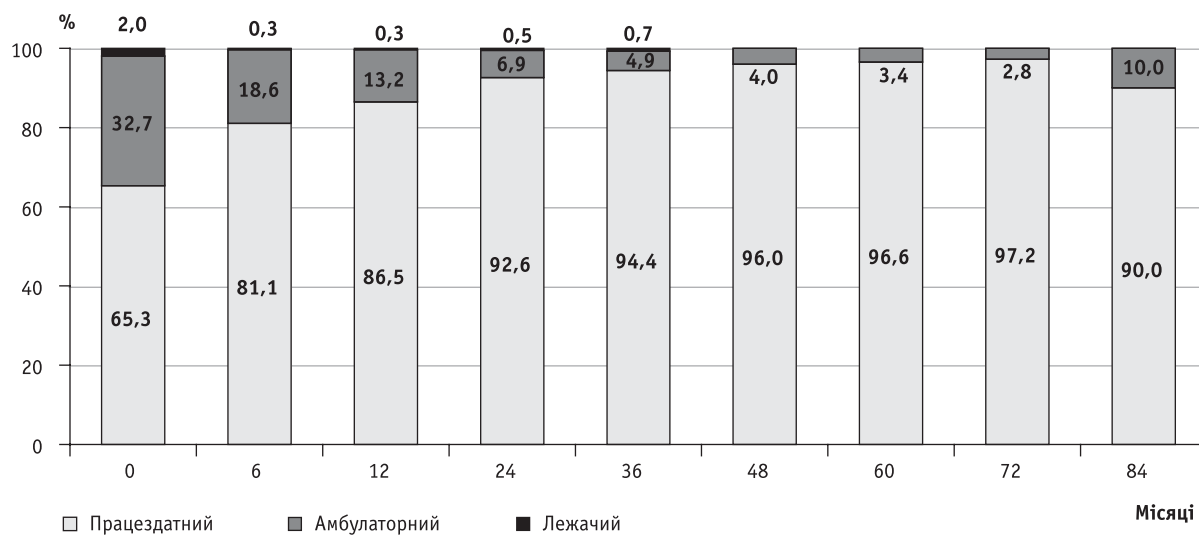


Рис. 6. Динаміка змін функціонального статусу пацієнтів під впливом АРТ (агреговані дані всіх когорт за період від липня 2006 до січня 2014 р.)

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).

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-ін-

фекцію. 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 потрапляють у «вікно часу» і їх не враховують 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

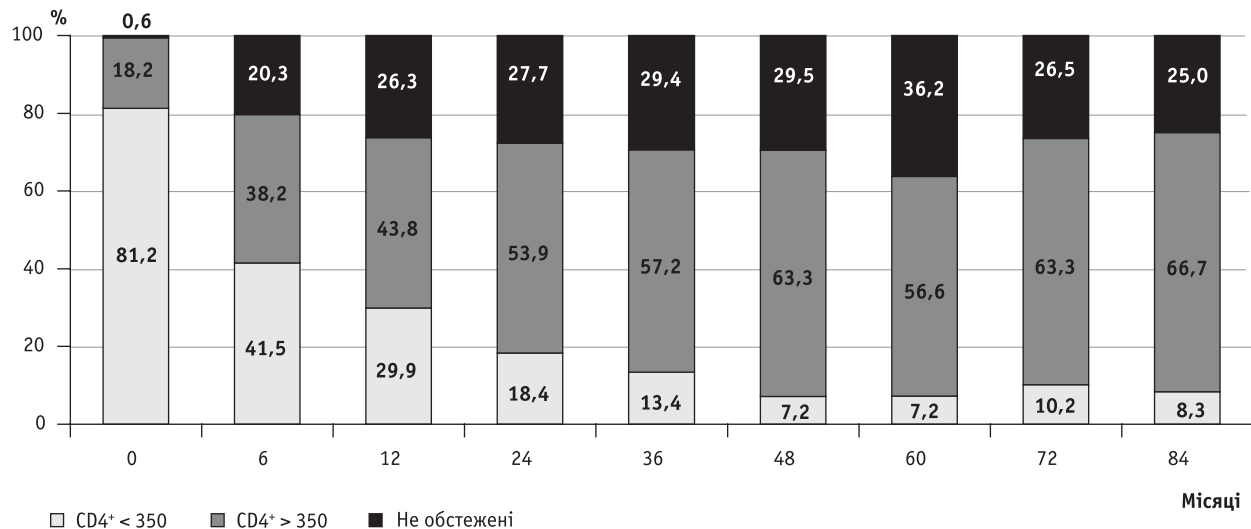


Рис. 7. Охоплення імунологічним обстеженням та рівень CD4<sup>+</sup>-клітин у крові пацієнтів, які отримують АРТ (агреговані дані всіх когорт за період від липня 2006 до січня 2014 р.)

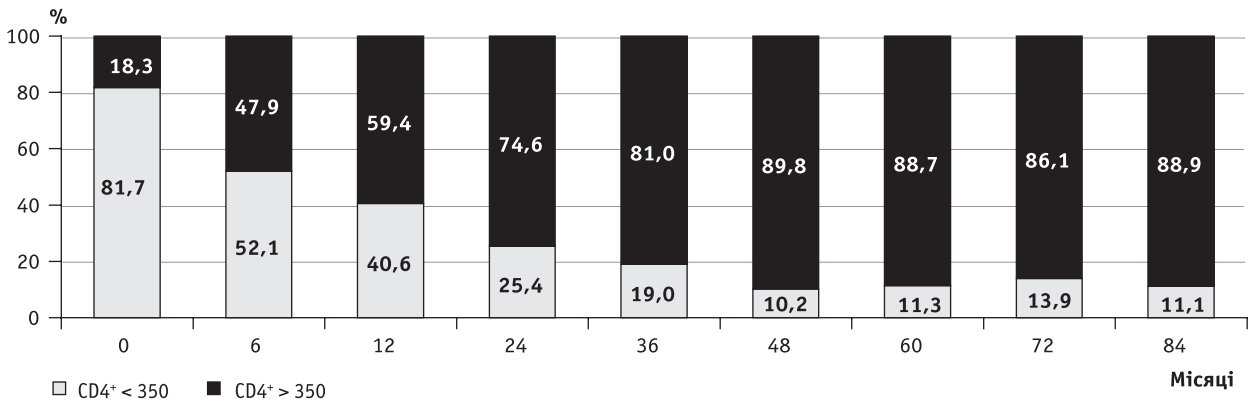


Рис. 8. Імунологічна ефективність АРТ (агреговані дані всіх когорт за період від липня 2006 до січня 2014 р.)

становила ( $2,3 \pm 0,12$ ;  $\sigma = 0,85$ ) та ( $2 \pm 0,09$ ;  $\sigma = 0,68$ ) рази на рік відповідно.

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.

### Обговорення

Стратегію 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 активізацію імунної системи, хоча проміжна мета — повна супресія вірусної



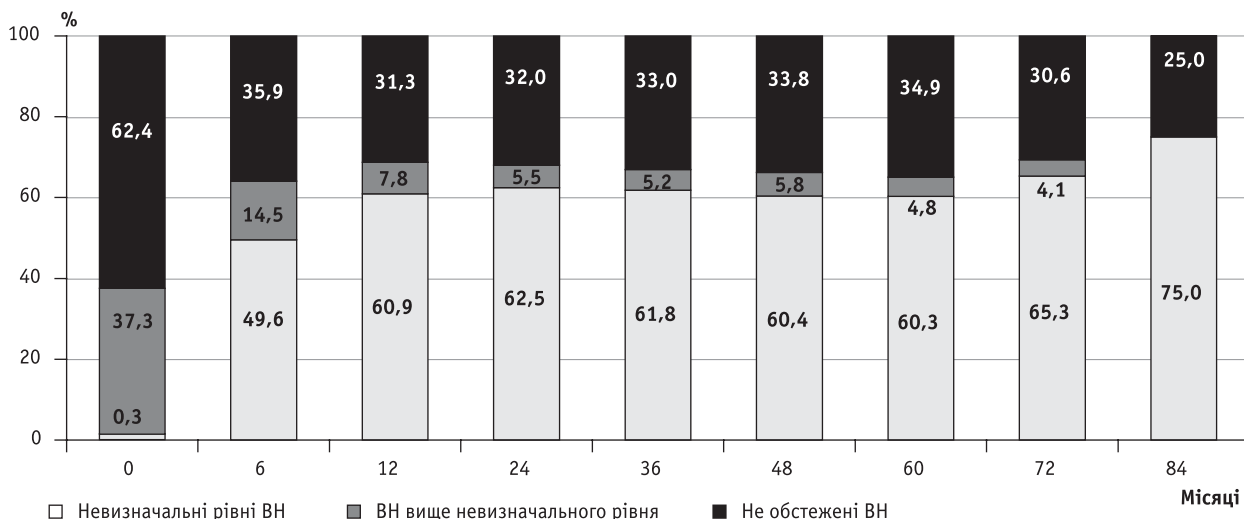


Рис. 9. Охоплення обстеженням та рівень вірусного навантаження у пацієнтів, які отримують АРТ (агреговані дані всіх когорт за період від липня 2006 до січня 2014 р.)

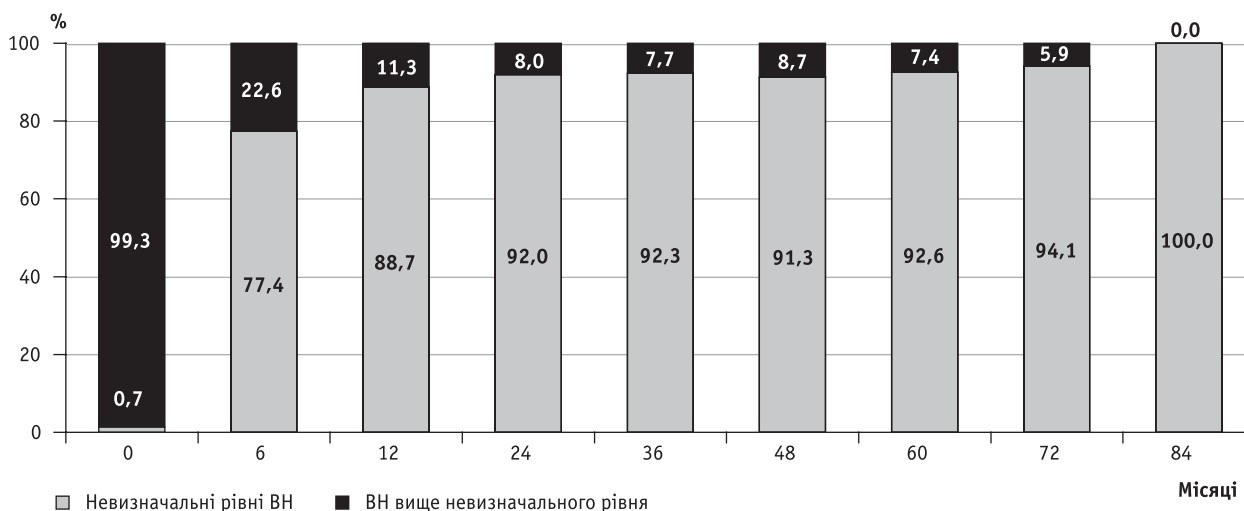


Рис. 10. Вірусологічна ефективність АРТ (агреговані дані всіх когорт за період від липня 2006 до січня 2014 р.)

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. Якщо на початку терапії лише дві третини їх 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 більшості осіб, які дотримують призначених схем лікування, спо-

стерігається 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 [3, 6, 9]. Під впливом АРТ також відновлюється ушкоджена ВІЛ-інфекцією імунна система. Протягом лікування частка осіб з кількістю CD4<sup>+</sup>-клітин до 350 в 1 мкл знижується від 80 % приблизно до 10 %. А втім, кількість CD4<sup>+</sup>-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 противірусну 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 противірусних 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 останніх 3 роки частка активних СІН, які отримують АРТ, від тих, що перебувають на диспансерному обліку, збільшилася від 0,47 до 3,8 %.

До слова, не дуже зрозуміло, чому СІН відокремлюють від інших осіб, що вживають наркотичні та психотропні речовини, точніше, останніх зовсім не згадують у регламентних 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 регламентних документів. Це змушує 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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-клітин.

Це дає змогу уникнути необоротних змін, спричинених вірусом, і розвитку опортуністичних інфекцій. Доведено також, що лікування пацієнтів з високим вмістом CD4<sup>+</sup> Т-клітин може знизити інфекційність, що має істотне значення стосовно профілактики трансмісії вірусу в популяції [7]. У численних публікаціях доведено, що ранній початок лікування дає змогу швидко підвищити вміст CD4<sup>+</sup> Т-клітин і підтримувати цей рівень протягом багатьох років, водночас як у разі відкладеного лікування не вдається істотно підвищити рівень клітин [2, 10, 14, 20]. Загальний висновок дослідників такий: ранній початок АРТ є сприятливішим для пацієнтів, 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 [12, 13, 15]. До того ж ранній початок лікування обмежує кількість латентно інфікованих клітин, зменшуючи латентні резервуари вірусу та прискорюючи їхній розпад [1, 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<sup>+</sup> Т-клітин та копій вірусної РНК проводять не завжди своєчасно (див. рис. 6, 8). Унаслідок цього результати не потрапляють до звітів, а лікарі можуть не помітити епізодів транзитної, спонтанної, немотивованої віремії (так звані вірусні бліпи), частота яких у популяції ВІЛ-інфікованих коливається від 3 до 10 % на рік [4, 5], або ж, навпаки, трактувати їх як вірусологічну невдачу з подальшою необґрунтованою зміною схеми лікування.

## Висновки

1. Високоактивна (комбінована) 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, спостерігається часткова вірусологічна відповідь. Не зареєстровано жодної вірусологічної невдачі в разі використання антиретровірусної терапії.

2. Антиретровірусна терапія також демонструє високу імунологічну ефективність, сприяючи відновленню імунного статусу, ознакою чого є зростання в крові кількості CD4<sup>+</sup> Т-клі-

тин. 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 і лікування. У

ВІЛ-інфікованих за межами обласного центру практично немає доступу до послуг з догляду та підтримки, які надають громадські організації. 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 закладах обласного центру негативно позначається на якості диспансерного спостереження за хворими.

## Список літератури

- Blankson J.N., Finzi D., Pierson T.C. et al. Biphasic decay of latently infected CD4<sup>+</sup> T cells in acute human immunodeficiency virus type 1 infection // *J. Infect. Dis.*— 2000.— Vol. 182.— P. 1636–1642.
- 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.— Vol. 148 (3).— P. 178–185.
- Cossarini E., Spagnuolo V., Gianotti N. et al. Management of HIV infection after triple class failure // *N. Microbiol.*— 2013.— Vol. 36.— P. 23–39.
- Di Mascio M., Markowitz M., Louie M. et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy // *J. Virol.*— 2003.— Vol. 77.— P. 12165–12172.
- Di Mascio M., Percus J.K., Percus O.E. et al. Duration of an intermittent episode of viremia // *Bull. Math. Biol.*— 2005.— Vol. 67.— P. 885–900.
- 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.— Vol. 197.— P. 1133–1144.
- 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.— Vol. 373 (9657).— P. 48–57.
- Gulick R.M., Lalezari J., Goodrich J. et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1429–1441.
- 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.— Vol. 360.— P. 1815–1826.
- Loka J.J., Boscha R.J., Benson C.A. et al. Long-term increase in CD4<sup>+</sup> T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection // *AIDS.*— 2010.— Vol. 24 (12).— P. 1867–1876. doi:10.1097/QAD.0b013e32833adbcbf.
- Lynch S., Ford N., van Cutsem G. et al. Getting HIV treatment to the most people // *Science.*— 2012.— Vol. 337 (6092).— P. 298–300.
- 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.
- 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.
- Phillips A.N., Gazzard B.G., Clumeck N. et al. When should antiretroviral therapy for HIV be started? // *BMJ.*— 2007.— Vol. 334.— P. 76–78.
- 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.— Vol. 48.— P. 350–361.
- 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.— Vol. 359.— P. 339–354.
- 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.— Vol. 373.— P. 1352–1363.
- 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.— Vol. 191.— P. 1410–1418.
- US Food and Drugs Administration. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection, 2012.
- Wood R., Lawn S.D. Should the CD4 threshold for starting ART be raised? // *Lancet.*— 2009.— Vol. 373.— P. 1314–1316.

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

<sup>1</sup>Сумський обласний центр по профілактиці та боротьбі со СПІДом

<sup>2</sup>Сумський державний університет

## Эффективность антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных в условиях ограниченной ресурсной базы

**Цель работы** — установить эффективность комбинированной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных в одном из регионов Украины.

**Материалы и методы.** Регистрации ВИЧ-инфицированных, обследование, диагностику, лечение и анализ его эффективности проводили в Сумском областном центре профилактики и борьбы со СПИДом. Аналитической базой были формы отчетности № 56, 57 и 2, утвержденные приказом Минздрава Украины, № 182 от 21.03.2012 и № 180 от 05.03.2013. Концентрацию провирусной ДНК ВИЧ ≤ 50 копий/мл признано порогом чувствительности полимеразной цепной реакции (ПЦР) и

признаком полной супрессии вирусной репликации. Эффективность лечения определяли по иммунологическим, вирусологическим и функциональным критериям.

**Результаты и обсуждение.** АРВ-терапию в Сумской области Украины получают более 95 % ВИЧ-инфицированных от тех, кто в ней нуждается. Максимальный показатель выживания через 12 мес (количество человек в когорте, оставшихся в живых) составил 93,6 %. В 2006–2007 гг. пациенты с ограниченной физической активностью и/или не способные к самообслуживанию составляли 50–60 % от всех больных, которым назначали АРТ, в 2010–2012 гг. их было уже не больше 35,2 %. Физическое состояние пациентов улучшалось пропорционально продолжительности лечения. Если в начале терапии лишь 65,4 % отвечает критериям функционального статуса «трудоспособный», то уже через 3–4 года этот показатель возрастает до 94–96 %. Под влиянием АРТ восстанавливается иммунная система: вначале лечения лишь у 18,3 % больных количество CD4<sup>+</sup>-клеток превышало 350 в 1 мкл, через 6 мес после начала терапии таких пациентов было уже почти половина. После 4 лет терапии часть таких пациентов стабилизировалась на уровне примерно 90 %. Супрессия вирусной репликации происходит быстрее, чем восстановление иммунитета: до начала лечения только у 0,7 % больных не наблюдалось вiremии, через полгода доля таких больных составляла уже 77 %. Максимального значения лечебный эффект достигает через 2 года, когда у 92 % пациентов наблюдается полная супрессия вирусной репликации. У остальных лиц регистрируется частичный вирусологический ответ.

**Выводы.** Высокоактивная (комбинированная) антиретровирусная терапия даже в условиях ограниченной ресурсной базы является чрезвычайно эффективным способом борьбы с ВИЧ-инфекцией. Она дает возможность достичь полной супрессии текущей вирусной репликации у большинства ВИЧ-инфицированных, у минорной популяции больных наблюдается частичный вирусологический ответ.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция/СПИД, антиретровирусная терапия.

S.L. Grabovyi<sup>1</sup>, A.G. Dyachenko<sup>2</sup>, O.P. Panchenko<sup>1</sup>, L.M. Panasenکو<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sumy Regional AIDS Profilaxis and Control Center, Sumy, Ukraine

<sup>2</sup>Sumy State University, Sumy, Ukraine

## Effectiveness of antiretroviral therapy of HIV infection in resource-limited settings

**Objective** – to determine the efficiency of combined antiretroviral therapy of HIV infection in the one of Ukrainian regions.

**Materials and methods.** The analysis of current and reporting documentation of the Sumy Regional AIDS Profilaxis and Control Centre for the period from 05.2006 till 12.2013 was carried out.

**Results and discussion.** The maximum survival rate across 12 months after treatment start (number of surviving patients in the cohort) was 93.6 %. The part of patients with disabilities and/or not capable to self-service in 2006–2007 was approximately 50–60 % of all patients, who were appointed ART; in 2010–2012 – only 35.2 %. The patients' condition improved according to the duration of treatment. If at the beginning of therapy only 65.4 % of patients met the criteria of functional status of «able-bodied», after 3–4 years the parameter increased to 94–96 %. ART stimulates restoration of the number of CD4<sup>+</sup> T cells in the blood of patients: at the beginning of the treatment only 18.3 % of patients demonstrated excess of the cell number over 350 in 1 ml, six months after initiation of ART percent of such patients rised to approximately 50 %, and after 4 years of therapy – approximately 90 %. Suppression of viral replication is faster than restoring of the immune system: before the treatment only 0.7 % of HIV-infected had no viraemia, six months later this percentage rises to 77. Maximum value of inhibiting effect was observed after 2 years, when 92 % of patients experience complete suppression of viral replication, the rest has partial virologic response.

**Conclusions.** Highly active (combined) antiretroviral therapy even in resource-limited conditions is very effective way for HIV infection control. Thus, the majority of patients achieved a complete suppression of the current cycles of virus replication, minor population of patients show a partial virologic response.

**Key words:** HIV infection/AIDS, antiretroviral therapy.

---

### Контактна інформація:

Дьяченко Анатолий Григорович, д. мед. н., проф. кафедры гігієни та екології з курсом мікробіології, вірусології та імунології 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. E-mail: ag\_dyachenko@list.ru

Стаття надійшла до редакції 31 березня 2014 р.