

Гордон Е.О.¹, Ястребова Е.Б.^{2,3}, Подымова А.С.¹.

Анализ применения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей Свердловской области и достижение глобальной цели «90-90-90»

¹ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», г. Екатеринбург, ² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ³ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Санкт-Петербург

Gordon E.O., Yastrebova E.B., Podymova A.S.

Analysis of the antiretroviral therapy in the HIV-positive children of the Sverdlovsk region and achievement of the “90-90-90” goal

Резюме

В статье представлены результаты длительного наблюдения за ВИЧ-инфицированными детьми, получающими антиретровирусную терапию (АРВТ), на примере высокопораженного ВИЧ-инфекцией региона Российской Федерации - Свердловской области. На основе выполненного анализа опыта лечения ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 0 до 18 лет получена оценка достижения показателей по критериям глобальной цели ЮНЭЙДС и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ограничению ВИЧ/СПИД - «90-90-90». Цель исследования - провести анализ эффективности антиретровирусной терапии и причин смены схем лечения у ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области с оценкой по критериям ВОЗ. Методы. Выполнен ретроспективный анализ 948 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 0 до 18 лет, состоящих на учете и получающих АРВТ. История АРВТ (линии, схемы) анализировалась за период с 2001 по 2019 гг., эффективность АРВТ - с 2010 по 2019 гг. Осуществлен расчет показателей стратегии ВОЗ «90-90-90». Результаты. Оценка результатов по критериям достижения цели «90-90-90» среди детей от 0 до 18 лет показала: знают о своем статусе - 86,8% пациентов, охват лечением - 93,5%, уровень неопределяемой вирусной нагрузки (ВН) в крови - 90%. Большинство детей (56%) получают 1 схему АРВТ. Основными причинами смены АРВТ явились: нежелательные явления (28,4%), отсутствие препаратов (28,3%), развитие резистентных штаммов ВИЧ (18,6%). Формирование резистентных штаммов ВИЧ оценивалось по косвенному показателю распределения пациентов по количеству линий АРВТ, который составил: первая линия АРВТ - 88,8%, вторая и более линий - 11,2% детей. Заключение. Изучение результатов АРВТ в отдельно взятой диспансерной группе ВИЧ-инфицированных пациентов детей в возрасте 0-18 лет позволило выявить проблемные позиции, требующие решения для достижения показателей «90-90-90» стратегии ВОЗ по ограничению распространения ВИЧ-инфекции

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция, дети, причины смены антиретровирусной терапии

Для цитирования: Гордон Е.О., Ястребова Е.Б., Подымова А.С. Анализ применения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей Свердловской области и достижение глобальной цели «90-90-90», Уральский медицинский журнал, №04 (187) 2020, с. 30—35, DOI 10.25694/URMJ.2020.04.05

Summary

The article presents the results of long-term monitoring of HIV-infected children receiving antiretroviral therapy (ARVT), using the example of a highly infected region of the Russian Federation-the Sverdlovsk region. Based on the analysis of the experience of treatment of HIV-infected children aged 0 - 18 years, an assessment of the achievement of indicators according to the criteria of the Global goal of the UNAIDS and World Health Organization (WHO) to limit HIV/AIDS - "90-90-90" was obtained. The purpose of the study is to analyze the effectiveness of antiretroviral therapy and the reasons for changing treatment regimens in HIV - infected children in the Sverdlovsk region with an assessment based on who criteria. Methods. A retrospective analysis of 948 outpatient cards of HIV-infected children aged 0 - 18 years, registered on 01.01.2020 and receiving ARVT. The history of ARVT

(lines, schemes) was analyzed for the period from 2001 to 2019, the effectiveness of ARVT - from 2010 to 2019. Indicators of the WHO strategy "90-90-90" were calculated. Results. Evaluation of the results according to the criteria for achieving the goal "90-90-90" among children at the age of 0 - 18 y. showed: 86.8% of patients know about their status, 93.5% are of treatment coverage, and 90% are of undetectable viral load in the blood. The majority of children (56%) get 1 scheme of ARVT. The main reasons for changing ARVT were: adverse events (28.4%), lack of medication (28.3%) and the development of resistant HIV strains (18.6%). The formation of resistant HIV strains was assessed by an indirect indicator of the distribution of patients by the number of ARVT lines, which was: the first ARVT line – 88.8%, the second or more lines - 11.2% of children. Conclusion. The study of the results of ARVT in a separate dispensary group of HIV-infected children aged 0-18 years revealed problems that need to be solved in order to achieve the indicators "90-90-90" of the WHO strategy to counteract HIV infection

Key words: antiretroviral therapy, HIV infection, children, reasons for changing the antiretroviral therapy

For citation: Gordon E.O., Yastrebova E.B., Podymova A.S., Analysis of the antiretroviral therapy in the HIV-positive children of the Sverdlovsk region and achievement of the "90-90-90" goal, Ural Medical Journal, №04 (187) 2020, p. 30—35, DOI 10.25694/URMJ.2020.04.05

Введение

Свердловская область – один из регионов России, в которых эпидемия ВИЧ-инфекции находится на генерализованной стадии (по критериям ВОЗ). Благодаря антиретровирусной терапии (АРВТ) ВИЧ-инфекция стала контролируемым заболеванием. Принимая современные препараты для лечения ВИЧ-инфекции, продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного взрослого человека ожидается примерно такой же, как и без нее [1]. В отношении ВИЧ-инфицированных детей пока таких данных нет. Согласно современным рекомендациям, дети с ВИЧ-инфекцией должны получать АРВТ с первых месяцев жизни [2,3,4]. Правильно подобранная первая линия АРВТ при сформированной приверженности к лечению позволяет ребенку принимать ее долгие годы, тем самым избежать формирования резистентных штаммов ВИЧ и снизить риск развития нежелательных явлений АРВТ. Необходимо стремиться к индивидуализированной АРВТ с учетом сопутствующих заболеваний, образа жизни и особенностей пациента [5,6]. Возможно, это позволит ребенку с перинатальной ВИЧ-инфекцией иметь продолжительность жизни такую же, как у ребенка без ВИЧ.

Стратегия ЮНЭЙДС и ВОЗ «90-90-90» [7], направленная на прекращение эпидемии СПИДа, подразумевает не только такие количественные показатели, как доля людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), знающих о своем статусе и получающих лечение, но и качество проводимого лечения - у 90 % людей, получающих АРВТ, должна наблюдаться вирусная супрессия. Определение целевых показателей стратегии «90-90-90» глобальной цели ликвидации распространения ВИЧ важно не только на уровне субъектов РФ, но и на более узких группах. В связи с этим представляется актуальным изучение результатов наблюдения за ВИЧ-инфицированными детьми, длительно получающими АРВТ, на примере Свердловской области, которая относится к высокопораженным ВИЧ-инфекцией регионам Российской Федерации. Цель исследования - провести анализ эффективности антиретровирусной терапии и причин смены схем лечения у ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области с оценкой по критериям ВОЗ.

Материалы и методы

Проведена оценка невыявленных больных ВИЧ-инфекцией в возрасте до 18 лет в соответствии с методическими рекомендациями «Формирование системы оценочных данных распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» [8]. Для расчета первого показателя глобальной цели «90» («знают о своем статусе») определено число невыявленных ЛЖВ в возрасте от 0 до 18 лет (с расчетом ранга больного), общее оценочное число ЛЖВ в возрасте от 0-18 лет и охват диспансерным наблюдением. Для оценки показателей эффективности АРВТ выполнен ретроспективный анализ 948 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 0 - 18 лет, получающих АРВТ и состоящих на учете в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД» на 01.01.2020 г. История АРВТ (линии, схемы) анализировалась за период с 2001 по 2019 гг., эффективность АРВТ - с 2010 по 2019 гг. В соответствии с терминологией, используются такие понятия как схема АРВТ (любая комбинация антиретровирусных препаратов) и линия АРВТ (схемы АРВТ первого, второго, и т.д. ряда) [9].

Схемы терапии у детей включали два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) и третий препарат, которым мог быть нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибитор протеазы (ИП) или ингибитор интегразы (ИИ).

Статистический анализ выполнен с применением программы STATISTICA 10, использовались параметрические методы, вычислялись выборочные средние, стандартные отклонения, стандартные ошибки и границы доверительного интервала.

Результаты и обсуждение

На диспансерном учете в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД» на 01.01.2020 г. состояли 1014 детей 0-18 лет с ВИЧ-инфекцией, что составило - 1,5% от общей популяции ЛЖВ в Свердловской области. Выполненный расчет показателей, характеризующих достижение цели «90-90-90», свидетельствует, что по первому показателю «ЛЖВ, знающие о своем диагнозе» среди детей достигнуто значение охвата диспансерным наблюдением 86,8%.

Второй показатель глобальной цели «получают

АРВТ от числа состоящих на диспансерном учете» составил 93,5% (948) детей. Доля детей, получающих АРВТ, растет ежегодно, и выросла в 1,5 раза по сравнению с 2010 годом (62,2%). По данным анализа первичной медицинской документации, среди детей, состоящих на диспансерном учете и получающих АРВТ, распределение по возрасту следующее: до 1 года – 18 (1,9%) детей, от 1 до 3 лет – 62 (6,5%), 3 - 7 лет – 228 (24,1%) детей, от 7 до 10 лет – 143 (15,1%), от 10 до 17 лет – 497 (52,4%) детей. Средняя продолжительность АРВТ составила 6,2±0,14 лет (95% ДИ 5,9–6,5). Схемы с использованием ИП+2НИОТ получали 620 (65,4%) детей, ННИОТ+2НИОТ – 209 (22%) детей, 2НИОТ+ИИ – 113 (12%) детей. Шесть детей получали нестандартные схемы (0,6%). Нестандартные схемы были представлены следующими комбинациями: 3ТС+NVP+LPV/r, DRV/r+DTG, DRV/r+ABC+3ТС+RAL, RAL+LPV/r, RAL+3ТС.

По третьему показателю – доля детей, получающих АРВТ более 24 недель и имеющих неопределяемую вирусную нагрузку (РНК ВИЧ), составила 90%. Дети, находящиеся на лечении, получали различные комбинации препаратов, в связи с чем, эффективность проводимой АРВТ оценивали в зависимости от схемы АРВТ. Схемы с ИП+2НИОТ получали 620 (65,4%) детей, и эффективность составила 87,2%; схемы ННИОТ+2НИОТ – 209 (22%) пациентов, и эффективность составила 95%; схемы 2НИОТ+ИИ были у 113 детей (12%) с эффективностью 96,1%; нестандартные схемы назначены 6 детям (0,6%) с эффективностью 83%. Более низкая эффективность лечения отмечалась при использовании схем на основе ИП+2НИОТ с использованием ИП, как препарата выбора, в условиях сомнительной или низкой приверженности к лечению.

Прием АРВТ 1 раз в сутки получали 223 (23,5%), и эффективность составила 92,9% (выше среднеобластного, составивший 90%). Упрощение режима лечения – еще один способ повышения приверженности к лечению, особенно у подростков [10].

Достижение показателей в соответствии со стратегией «90-90-90» при изучении узкой группы (дети от 0 до 18 лет) в Свердловской области представлено на рисунке 1.

Следует отметить, что первый показатель среди детского населения можно увеличить до 90% и выше при достижении аналогичного показателя не менее 90% среди взрослого населения, для последующей своевременной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (до наступления беременности) и обследования старших детей в семье при выявлении ВИЧ-инфекции у женщины. По показателю неопределяемой вирусной нагрузки уровень 90% можно и нужно увеличивать до 95%.

При анализе длительного приема АРВТ у детей (2001 по 2019 гг.) нами рассмотрено количество схем АРВТ у отдельно взятого пациента с целью определения причин смены лечения, а также линии АРВТ с целью оценки формирования резистентных штаммов ВИЧ на примере когорты детей в возрасте от 0 до 18 лет. Если смена АРВТ происходит по причине неэффективности первой линии АРВТ (схемы АРВТ первого ряда), то па-

циент начинает получать 2 линию АРВТ, а далее 3 и т.д. Если же смена АРВТ проводится по какой либо другой причине (нежелательное явление, оптимизация и т.д.), то пациент продолжает получать первую линию АРВТ. Анализ показал, что большинство детей (56%) получают 1 схему АРВТ (таблица 1).

Основные причины, повлекшие смену АРВТ у детей, получающих 2 и более схемы, представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, наибольшее количество смен схемы АРВТ (28,4%) происходило по причине нежелательных явлений, а в структуре нежелательных явлений – по причине дислипидемий (25,8%), которые связаны как препаратами из группы ИП, так и из группы ННИОТ [11,12,13]. В структуре причины «гепатотоксичность» на гепатиты приходилось 37,5% (15 случаев), гипербилирубинемия, не связанную с атазанавиром – 50% (20 случаев), желтуху – 12,5% (5 случаев). Гематологические причины на 85,7% (24 случая) обусловлены анемией, нейтропения отмечена в 10,7% (3 случая), иммунологическая неэффективность – 3,6% (1 случай). Среди аллергических реакций реакция гиперчувствительности составила 50% (8 случаев) и токсико-аллергический дерматит – 50% (8 случаев).

Смена схемы АРВТ по причине отсутствия (28,3%) в основном обусловлена снятием препаратов с производства и переходом на более современные и безопасные антиретровирусные препараты (нелфинавир, детская форма фосампренавира, диданозин, ставудин).

По причине резистентности (18,6%) в 69,7% случаев смена лечения проводилась после выполнения анализа на лекарственную устойчивость. В 30,3% случаях данный анализ не был проведен в связи с отсутствием тест-систем для выявления мутаций резистентности ВИЧ (у пациентов, которым изменяли схему лечения до 2008 года). В ранее проведенном исследовании на более малочисленной группе детей Свердловской области доля резистентности как причины смены АРВТ составляла 33% [14].

Смена схемы АРВТ по причине оптимизации/упрощения (17,8%) в основном наблюдалась у детей подросткового возраста с целью упрощения режима приема АРВТ.

Отказ от АРВТ или снятие ребенка с лечения по решению врачебной комиссии (ВК) (3,8%) как причина смены схемы лечения отмечалось в связи с отсутствием приверженности к лечению, предварительно выполнялось тестирование на лекарственную устойчивость. В дальнейшем, АРВТ возобновлялась либо в прежней схеме, либо схема АРВТ менялась.

Отказ от компонента схемы (1,7%) был связан с непереносимостью органолептических свойств жидких форм лопинавира/ритонавира и фосампренавира. По причине нежелательного взаимодействия с другими лекарственными препаратами, изменение схемы АРВ отмечено в 1,4% случаях.

Распределение по линиям АРВТ, косвенно характеризующим формирование резистентных штаммов ВИЧ, и длительность терапии у детей представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, основная доля детей полу-

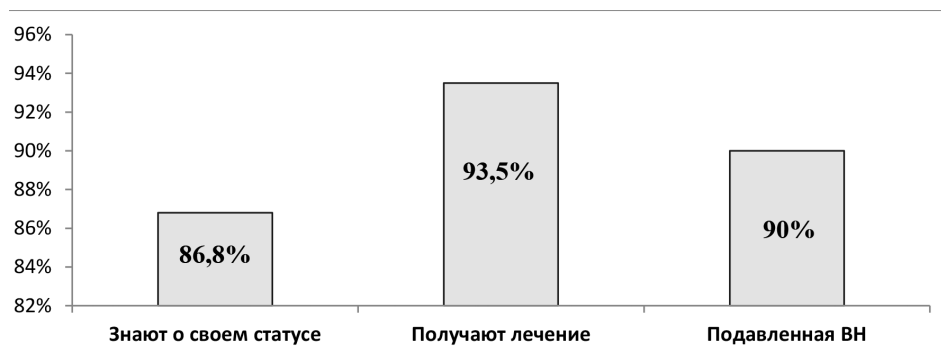


Рисунок 1. Достижение показателей стратегии «90-90-90» среди ВИЧ-инфицированных детей 0 - 18 лет в Свердловской области

Таблица 1. Распределение количества схем АРВТ у ВИЧ-инфицированных детей в Свердловской области (2001-2019 гг)

Схемы АРВТ	Количество детей	
	Абс.	%
1 схема	531	56,01
2 схема	262	27,64
3 схема	110	11,60
4 схема	34	3,59
5 схема	5	0,53
6 схема	5	0,53
7 схема	1	0,11

Таблица 2. Распределение основных причин смены АРВТ у детей, %

Причина	Кол-во смен АРВТ, абс.(%)	Причина	Кол-во смен АРВТ, абс.(%)
Нежелательные явления	182 (28,4%)	дислипидемия	47 (25,8%)
		гепатотоксичность	40 (22%)
		липодистрофия	35 (19,2%)
		гематологические	28 (15,4%)
		аллергические реакции	16 (8,8%)
		нежелательные явления со стороны ЖКТ	10 (5,5%)
		нежелательные явления со стороны ЦНС	3 (1,6%)
		остеопения и остеопороз	1 (0,5%)
		нефротоксичность	1 (0,5%)
		гинекوماстия	1 (0,5%)
Отсутствие препаратов	181 (28,3%)		
Резистентность	119 (18,6%)	Резистентность, подтвержденная тестом	83 (69,7%)
		Резистентность без теста	36 (30,3%)
Оптимизация/упрощение	114 (17,8%)		
Отказ/снят с АРВТ по решению ВК	24 (3,8%)		
Отказ от компонента схемы (непереносимость органолептических свойств препарата)	11 (1,7%)		
Взаимодействие с другими препаратами	9 (1,4%)		
Итого	640		

Таблица 3. Распределение по линиям АРВТ и длительность терапии у детей (n=948)

Линия АРВТ	Количество детей		Длительность АРВТ, годы	
	абс.	%	М±m	ДИ 95%
1 линия	842	88,8%	5,6±0,14	5,3-5,9
2 линия	97	10,2%	10,9±0,4	10,1-11,6
3 линия	7	0,7%	11,2±1,4	7,8-14,6
4 линия	1	0,1%	11,9±0,14	-
5 линия	1	0,1%	11,8±0,14	-

часть первую линию АРВТ – 88,8%, вторую и более линии получают 11,2% детей, что может свидетельствовать о формировании резистентных штаммов. Это те дети, для которых в дальнейшем могут потребоваться назначения более новых и эффективных антиретровирусных препаратов, перекрывающих профиль резистентности уже активно используемых на сегодняшний день у детей (ННИ-ОТ, ИП, ИИ).

Выводы

1. В Свердловской области охват детей АРВТ увеличился с 62,2% в 2010г. до 93,5% в 2019г., превысив целевой показатель глобальной цели ВОЗ 90%.

2. Правильно подобранная первая схема АРВТ дает наилучший результат как в эффективности, так и в безопасности, и ребенок может успешно лечиться долгие годы. Основная доля детей получают первую схему терапии (56%). а основной причиной смены АРВТ являются нежелательные явления.

3. Первую линию АРВТ получают 88,8% детей, а показатель смены линий АРВТ в детской когорте и фор-

мирования резистентных штаммов ВИЧ составил 11,2%. В этой группе детей может в дальнейшем потребоваться назначение более новых и эффективных антиретровирусных препаратов, перекрывающих профиль резистентности активно используемых в настоящий период препаратов. ■

Гордон Евгения Олеговна – врач-инфекционист ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», **Ястребова Елена Борисовна** – д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; в.н.с. ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, **Подымова Анжелика Сергеевна** – д.м.н., главный врач ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД». Автор, ответственный за переписку: Гордон Е. О. 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, стр. 46, (343) 286-30-14; e-mail: gordonevgeniya@mail.ru

Литература:

- Trickey A., May MT., Vehreschild JJ., Obel N., Gill MJ., Crane HM. et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017 Aug;4(8):349-356.
- «ВИЧ-инфекция у детей»: Клинические рекомендации МЗ РФ, М., 2017. 47с.
- Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med*. 2015; 19(1): 1– 42.
- Беляков Н.А., Рассохин В.В. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть I. Основные проблемы.- СПб: Балтийский медицинский образовательный центр; 2018.
- Рахманина Н.Ю. Оптимизация фармакотерапии ВИЧ-инфекции у детей и подростков. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011; 3 (2): 7-22.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90-90-90 an ambitious target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS, 2014.
- Воронин Е.Е., Попова А.Ю., Васильева И.А., Сон И.М., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Формирование системы оценочных данных распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2019.
- Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015;6 (приложение).
- Воронин Е.Е., Латышева И.Б., Муссини К. Дети с ВИЧ-инфекцией – особая группа пациентов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018; 3:71-75.
- Гордон Е.О., Ястребова Е.Б., Подымова А.С. Метаболические нарушения у ВИЧ-инфицированных детей на фоне антиретровирусной терапии. *Журнал инфектологии*. 2019; 11 (3): 23-27.
- Darena M., Jimenez B., Noguera-Julian A., Soler-

- Palacin P., Fortuny C., Lahoz R et al. Metabolic disorders in vertically HIV-infected children: future adults at risk for cardiovascular disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(5-6):529-35.*
13. *Aldrovandi GM., Lindsey JC., Jacobson DL., Zadzilka A., Sheeran E., Moye J. et al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. AIDS. 2009; 23(6):661-72.*
14. *Вольнская М.М, Гордон Е.О., Подымова А.С, Кива Л.Д. Опыт первой линии АРВТ у ВИЧ-инфицированных детей. Актуальные вопросы передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Материалы Международной научно-практической конференции. 2015г. Санкт-Петербург:53-57.*