

УДК 616.98:578.828-036.22-085.281.8

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И НЕОБХОДИМОСТЬ ОБНОВЛЕНИЯ СТАНДАРТОВ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

С.В. Минаева, В.В. Шкарин, ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Минаева Стелла Валерьевна – e-mail: mistella@yandex.ru

Проанализирована динамика демографических и иммунологических показателей больных, начинающих антиретровирусную терапию (АРВТ), в течение эпидемии ВИЧ-инфекции. За годы широкого применения АРВТ (2006–2010 гг.) выявлены достоверные различия в демографических показателях пациентов: они менялись соответственно эпидемиологическим. Уменьшилась доля больных с низкими показателями иммунитета (уровень CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл), что привело к снижению числа и доли больных, умерших в течение 12 месяцев после начала лечения. Увеличилась доля женщин и больных старше 40 лет, имеющих сопутствующие хронические заболевания, нарушения липидного обмена, что потребовало использования ингибиторов протеаз. Необходимо ежегодно корректировать стандарты лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, стандарты лечения, демографические и иммунологические показатели.

We analyzed and compared demographics, HIV-specific laboratory data, and HAART use in HIV-infected patients during the HAART era (2006 - 2010). During the years of wide use of HAART patients' demographics have been changing alongside with patients' epidemiological characteristics. The proportion of patients with low immunity decreased that led to a decrease in number and rate of patients who died within 12 months after HAART initiation. The share of women and patients older than 40 with dyslipidemia and other comorbidities and thus the number of patients who received protease inhibitors have increased. The HAART standards should be annually revised to meet the treatment needs of HIV patients.

Key words: HIV-infection, antiretroviral therapy, treatment standards, demographic and immunologic indicators.

Введение

Несмотря на предпринимаемые усилия на уровне государств, медицинских, социальных и образовательных учреждений, эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает распространяться. Хотя в мировых масштабах есть признаки стабилизации эпидемии – в течение ряда лет число случаев ВИЧ-инфекции сохраняется на уровне 33,5 миллионов человек – ежегодно инфицируются не менее 2,5 миллионов и умирает 2 миллиона человек [1]. Это достигается в наибольшей степени расширением применения специфической антиретровирусной терапии (далее АРВТ) для лечения больных ВИЧ-инфекцией, результатом которой является улучшение иммунологических и вирусологических показателей и, как следствие, замедление развития заболевания к терминальной стадии – СПИДа и уменьшению смертности больных [2, 3]. Так, в Европе через четыре года после начала применения АРВТ регистрация случаев стадии СПИДа у больных ВИЧ-инфекцией сократилась более чем в 10 раз – с 30,7 до 2,5% [4].

Не подлежит сомнению, что в настоящее время АРВТ – единственная возможность продлить жизнь больного ВИЧ-инфекцией. Тем не менее, до сих пор обсуждаются вопросы, когда начинать лечение, какие лекарственные препараты должны быть назначены в качестве «первой линии» наивным пациентам. В России еще в 1994 году рекомендовалось применять противовирусные препараты, тогда в виде монотерапии Азидотимидином, при снижении числа CD4+ лимфоцитов менее 500 кл/мкл, курсами по 3 месяца, а при снижении менее 200 кл/мкл – постоянно [5]. За время эпидемии ВИЧ и накопления опыта и знаний в лечении инфекции, появления новых лекарственных препаратов пороговый уровень CD4+ лимфоцитов для начала АРВТ по отечественным и международным рекомендациям (Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Министерства здравоохранения США DHHS, Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом EACS) сначала составлял 200 кл/мкл, затем был увеличен до 350 кл/мкл, а в настоящее время при ряде показаний – до 500 кл/мкл [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Что касается конкретных групп препаратов при выборе в начале терапии, врач в России основывается на стандарте, утвержденном приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 09.07.2007 г. № 474 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)».

Цель исследования: оценить динамику демографических и иммунологических показателей больных, начинающих АРВТ, в течение эпидемии ВИЧ-инфекции в Нижегородской области с учетом действующего стандарта лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Проанализированы динамика структуры по полу, возрасту вновь выявленных больных ВИЧ-инфекцией и пациентов, начавших АРВТ, показатели иммунитета, время от даты выявления и начала АРВТ, препараты применяемые при лечении больных в 1999 (начало применения АРВТ в Нижегородской области), 2006 (начало широкого применения АРВТ) и 2010 г. (широкое применение АРВТ). Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы Biostat, использовался критерий Стьюдента с достоверностью 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

В Нижегородской области за 20 лет эпидемии ВИЧ-инфекции (с 1991 по 2010 г.) выявлено 8528 ВИЧ-инфицированных, распространенность на 100 тысяч населения составляет – 225,8, женщины составляют 33,8% от числа зарегистрированных. При этом за годы эпидемии их доля постоянно увеличивалась и в 2010 году составила 41% от числа зарегистрированных больных. Кроме феминизации эпидемии, в последние годы в регионе отмечается рост удельного веса инфицировавшихся при половых контактах и людей старшего возраста (рис. 1, 2, 3).

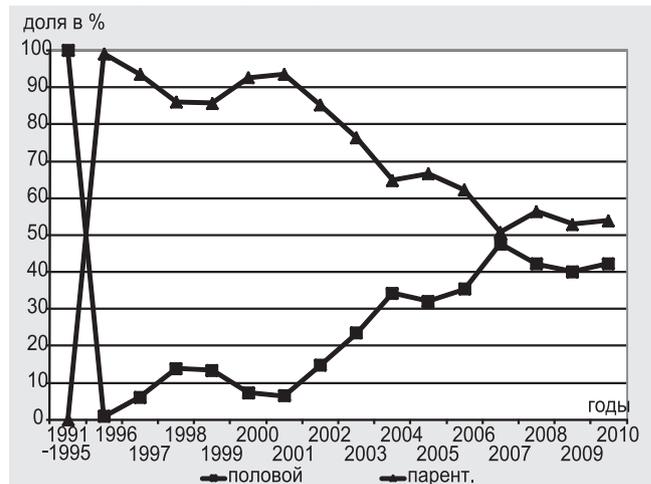


РИС. 1. Динамика путей заражения ВИЧ-инфекцией в Нижегородской области с 1991 по 2010 г.

В течение эпидемии произошел значительный рост доли инфицированных при половых контактах, в 2007 году она почти достигла доли инфицировавшихся при парентеральных контактах (введение наркотических препаратов внутривенно) – 47,6% и 50,8% соответственно. В последние годы сохраняются примерно равные относительные показатели основных путей инфицирования при значительном росте абсолютного числа инфицированных ВИЧ (как половым, так и парентеральными путями) и собственно заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Нижегородской области. В 2010 году рост этого показателя составил 33,8 на 100 тысяч населения (в 2009 г. – 25,3, в 2008 г. – 21,5, в 2007 г. – 16,5).

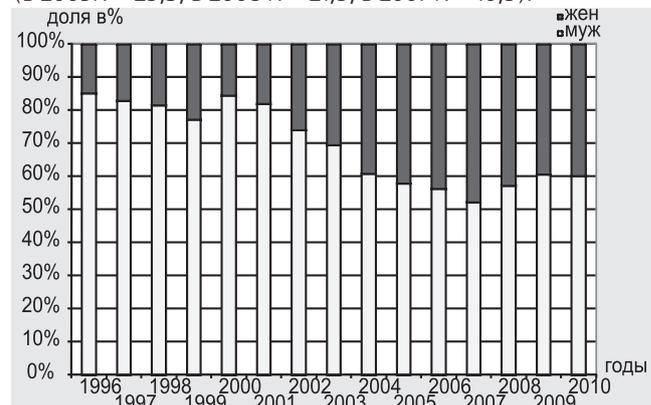


РИС. 2. Динамика удельного веса женщин из числа зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией в Нижегородской области с 1996 по 2010 г.

Изменение путей заражения отразилось, в первую очередь, на структуре ВИЧ-инфицированных по полу.

Преобладавший в начале эпидемии парентеральный путь заражения (внутривенное введение наркотических препаратов) поддерживался за счет молодых мужчин. Начиная с 2001 года, в эпидемию все больше вовлекаются женщины, нередко являющиеся половыми партнерами внутривенных наркопотребителей. С 2008 года по настоящее время доля женщин составляет до 40% от числа всех ВИЧ-позитивных.

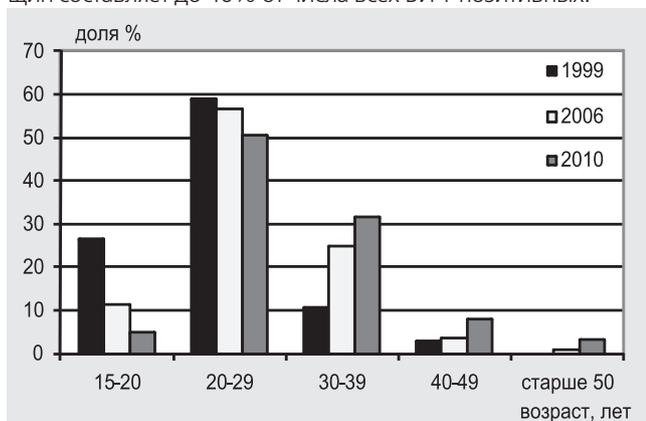


РИС. 3. Динамика возрастной структуры ВИЧ-инфицированных в Нижегородской области в 1999, 2006, 2010 гг.

Возрастная структура отражает тенденцию развития эпидемии ВИЧ, все больше поражающей население, когда в эпидемический процесс вовлекаются не только асоциальные группы (внутривенные наркопотребители, лица с большим количеством половых партнеров). Увеличивается абсолютное и относительное число ВИЧ-инфицированных в возрасте старше 30 лет, особенно показателен рост в возрастных группах 3–39 лет, 40–49 лет и старше 50 лет (в 3 и более раз с 1999 по 2010 г.). В настоящее время есть все предпосылки для перехода эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе в генерализованную стадию, ведущую к значительному росту больных, которым в самое ближайшее время потребуются специфическая антиретровирусная терапия.

Антиретровирусная терапия до 1999 года была представлена монотерапией Азидотимидином. Начиная с 1999 года, за 12 лет применения антиретровирусных препаратов комбинированная терапия была назначена 1907 больным: в период с 1999 по 2005 г. – 87 больным, а с 2006 по 2010 г. – 1820 больным. При этом доля женщин, которым было назначено лечение, возросла с 38,3 в 2006 до 44,9% в 2010 году ($p < 0,01$). За годы эпидемии ВИЧ-позитивными женщинами рождено 925 детей, ежегодно увеличивалось абсолютное и относительное число беременных, по клиническим показаниям получавших АРВТ. Так, удельный вес беременных увеличился с 0,6% (от числа женщин, которым была назначена терапия) в 2006 году до 16% ($p < 0,01$) в 2010 году. Соответственно изменениям структуры по возрасту выявленных больных ВИЧ-инфекцией менялась возрастная структура больных, начинавших лечение, в 2006 и 2010 годах (таблица 1).

Из таблицы видно, как увеличилась доля больных, начавших АРВТ в возрасте 30–39 лет (в 1,3 раза), наиболее значительное увеличение произошло в группе старше 50 лет – более чем в 6 раз.

В связи с изменением показаний для начала АРВТ значительно отличалось и соотношение групп пациентов в зависимости от абсолютного числа CD4+-лимфоцитов перед началом лечения в изучаемые периоды (таблица 2).

ТАБЛИЦА 1.

Возрастная структура больных, начинавших лечение, в 2006 и 2010 годах

	15-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	Старше 50 лет
2006	1,80%	52,4	35,80%	9,40%	0,60%
2010	1,10%	40,2	45,30%	9,60%	3,80%
P	> 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,01

ТАБЛИЦА 2.

Удельный вес числа пациентов в зависимости от абсолютного количества CD4+-лимфоцитов перед началом лечения в 2006 и 2010 гг.

CD4+-лимфоцитов	Менее 50 кл/мкл	50-199 кл/мкл	200-349 кл/мкл	Более 350 кл/мкл
2006	15,8%	50,0%	29,1%	5,1%
2010	4,2%	25,3%	61,6%	8,9%
P	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05

В 2006 году почти 2/3 больных начали получать лечение при уровне CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, в том числе каждый четвертый при уровне менее 50 кл/мкл, что было связано с принятыми в то время рекомендациями о начале лечения. В 2010 году уже более 70% больных начали получать АРВТ при числе CD4+-лимфоцитов более 200 кл/мкл. Это не могло не отразиться на доле умерших пациентов в течение 12 месяцев после начала лечения в 2006 и 2010 г. – 7,1% и 3,7% ($p < 0,01$) соответственно, что еще раз подтверждает важность регулярного постоянного наблюдения за больным и при снижении числа CD4+-лимфоцитов менее 500 кл/мкл обсуждать с пациентом необходимость АРВТ.

Интересными представляются и данные по времени начала терапии от даты выявления ВИЧ-инфекции (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.

Группы пациентов в зависимости от времени начала терапии от даты выявления ВИЧ-инфекции

	До 12 мес.	1-2 года	3-5 лет	6-10 лет	Более 10 лет
2006	11,2%	18,1%	42,1%	21,6%	7,0%
2010	22,8%	22,4%	16,7%	28,5%	9,6%
p	< 0,01	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05

Как видим, в 2006 году терапия назначалась более чем 70% пациентам после третьего года заболевания. Это было связано с действовавшими рекомендациями по назначению терапии и ограниченной доступностью препаратов. В 2010 году увеличилась доля больных, которым было начато лечение в течение первых лет после выявления ВИЧ-инфекции, что свидетельствует как о повышении доступности терапии, информированности больных о возможности лечения ВИЧ-инфекции и повышении приверженности (как положительный результат), так и о позднем выявлении заболевания (как неблагоприятный фактор), когда требуется незамедлительное начало терапии.

Начало лечения в период более 10 лет после выявления заболевания можно характеризовать и как недостатки в организации диспансерного наблюдения, но, возможно, и как особенности течения заболевания у отдельных больных, когда их состояние длительно не требует назначения противовирусной терапии.

В 1999 году для лечения больных ВИЧ-инфекцией использовалась только одна комбинация из трех препаратов двух фармакологических групп антиретровирусных препаратов: нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ставудин,

диданозин) и нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (невирапин), в 2006 году применялись уже 13 препаратов из трех фармакологических групп антиретровирусных препаратов (в 23 схемах). В 2010 году использовались 20 препаратов из пяти фармакологических групп антиретровирусных препаратов, которые позволили составить более 60 вариантов схем лечения с учетом сопутствующей патологии, пола, возраста, индивидуальных особенностей пациента и резистентности к различным антиретровирусным препаратам

В соответствии с действующим стандартом нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТы) должны быть назначены 62% пациентов, а ингибиторы протеазы (ИП) – 38% пациентов. На практике оказалось, что в 2006 году ННИОТы и ИП были назначены 79,4% и 20,6%, а в 2010 году 56,0% и 44,0% ($p < 0,01$) наивных пациентов соответственно. То есть в 2010 году потребность в ННИОТх была ниже стандартной, а потребность в ИП соответственно превышала существующий стандарт на 6%. Это объясняется как раз изменениями демографических показателей пациентов, а именно, увеличением абсолютного и относительного числа женщин фертильного возраста и лиц старшего возраста, имеющих сопутствующие хронические заболевания, требующие постоянного использования лекарственных препаратов, вступающих с антиретровирусными препаратами во взаимодействие. Учитывая настоящие тенденции в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе, этот дисбаланс будет увеличиваться.

Выводы

1. За годы широкого применения АРВТ выявлены достоверные различия в демографических показателях пациентов: они менялись соответственно эпидемиологическим показателям (рост доли женщин, увеличение удельного веса больных старшего возраста).

2. Увеличилась доля больных, которым были назначены ингибиторы протеазы. Это произошло, в основном, за счет женщин фертильного возраста, не исключая возможность беременности, а также больных старше 40 лет с нарушениями липидного обмена и другими сопутствующими

заболеваниями, а также расширением доступности препаратов этого класса.

3. С изменением показаний для начала лечения, возросшей доступности терапии достоверно уменьшилась доля больных, начавших лечение с низкими показателями иммунитета и, соответственно, увеличилась доля больных с уровнем CD4+-лимфоцитов от 200 до 349 кл/мкл. Это привело к снижению числа и доли больных, умерших в течение 12 месяцев после начала лечения.

4. Целесообразно при снижении числа CD4+-лимфоцитов менее 500 кл/мкл обсуждать с пациентом необходимость АРВТ.

5. Учитывая развитие эпидемии ВИЧ-инфекции, изменяющиеся демографические показатели, накопление информации о результатах лечения, уточнения показаний для начала терапии, появление новых антиретровирусных препаратов, необходимо ежегодно корректировать стандарты лечения больных ВИЧ-инфекцией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Смертельная синергия ВИЧ-инфекции и туберкулеза. *The Lancet Infectious Diseases*, ISSN:1879-8799. Russian edition. Vol. 1. Issue 5. Sept.-Oct. 2010. P. 281-282.
2. Manfredi R. HIV infection and advanced age. *Emerging epidemiological, clinical and management issues. Ageing Res. Reviews.* 2004.
3. Marimoutou C., Chene G., Mercie P. et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort. 1996-1998. *JAIDS.* 2001. № 27. P. 161-167.
4. Хоффман К., Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции. М. 2010. 648 с.
5. Приказ министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 16.08.1994г. «О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации».
6. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. Практическое руководство /под ред. В.В. Покровского. М. 2001. 92 с.
7. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 29.12.2006г. № 7125-ПХ «Показания к назначению лечения больных ВИЧ-инфекцией». М. 2007. 14 с.
8. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция и СПИД» /под ред. В.В. Покровского. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 186 с.
9. Cozzi-Lepri A., Phillips A.N., d'Arminio Monforte A., et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. *AIDS* 2001. № 15. P. 983-990.
10. Дж. Бартлетт. Лечение ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых, январь 2006. М. 2006. 102 с.
11. Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фамм Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009-2010. М. 2010. 496 с.
12. Дж. Бартлетт. Лечение ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых, 2010 -2011. М. 2011. 120 с.