

Предикторы вирусологической и иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии

Козорез Е.И.,

ГОГМУ

Условиями достижения максимальной супрессии вируса в случае использования антиретровирусной терапии являются: соблюдение схемы лечения; прием лекарственных средств в назначенной дозе; в соответствующее время; отсутствие пропусков в приеме лекарственных средств. В среднем, комплаинс режима АРТ составляет около 70%, хотя для длительного подавления ВИЧ она должна быть полной [1]. О недостаточной приверженности режима АРТ свидетельствуют данные исследований в Канаде, странах Латинской Америки и Европы. Недисциплинированность пациентов приводит к вирусологической неудаче лечения, которая сокращает шансы на длительный клинический успех. В большинстве случаев условием полного и длительного подавления ВИЧ служит соблюдение более 95% [2]. Многофакторный анализ, учитывающий наличие лекарственной устойчивости, продолжительность лечения и число лимфоцитов CD4 показал, что с сокращением приверженности режима лечения

на каждые 10% вирусная нагрузка возрастает вдвое. Одной только соблюдением режима АРТ объясняется 40-60% изменений в вирусной нагрузке. Эффективность АРТ в зависимости от соблюдения режима лечения представлена в таблице 1.

Установлено также, что нарушения режима АРТ приводят к снижению ее иммунологической активности и росту заболеваемости, смертности ВИЧ-инфицированных пациентов [2, 3].

Соблюдение режима лечения – не единственное условие успеха. Ее успех зависит от многих факторов, среди которых генетически обусловленные особенности метаболизма лекарственных средств, исходная степень иммунодефицита, наличие лекарственной устойчивости до начала лечения и присутствие оппортунистических инфекций.

Высокая вирусная нагрузка (более 100000 копий/мл) коррелирует с высокой вероятностью подавления репликации ВИЧ [4]. По дру-

Таблица 1
Эффективность ВААРТ в зависимости от соблюдения режима терапии

Соблюдение режима АРТ	ВН – менее 400 копий/мл через 6 месяцев
более 95%	78%
90–95%	45%
80–90%	33%
70–80%	29%
менее 70%	18%

гим исследованиям уровень начальной вирусной нагрузки не оказывает значимого влияния на клиническую эффективность терапии [5]. Количество лимфоцитов CD4 является одним из основных рисков прогрессирования ВИЧ-инфекции не только до лечения, но и на фоне лечения. Важнейшими прогностическими показателями долгосрочной эффективности терапии служат количество лимфоцитов CD4 и ВН, измеренные через 6 месяцев от начала АРТ [4,6].

У пациентов старше 50 лет снижается вероятность долгосрочной эффективности терапии. Терапия с применением ИП или ННИОТ снижает риск прогрессирования инфекции на 60%, причем для ИП и ННИОТ показатели близки [4].

Разноречивые данные представлены в литературе по поводу пациентов, принимающих наркотические вещества. ВИЧ-инфицированные потребители инъекционных наркотиков представляют собой единственную группу пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания или наступления смерти [4]. В других исследованиях различия в прогрессировании болезни между инфицированными ВИЧ в результате инъекций наркотиков и другими ВИЧ-инфицированными если и были отмечены, то скорее объяснялись более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, недостаточной приверженностью схеме лечения или поздним началом АРТ среди потребителей инъекционных наркотиков [7].

По результатам многочисленных исследований, фактором риска прогрессирования ВИЧ-инфекции служит также сочетание с вирусом гепатита С (ВГС). До внедрения АРТ в некоторых исследованиях ВГС не оказывал влияния на прогрессирование ВИЧ-инфекции, в других переход в стадию СПИДа на фоне ВГС происходил быстрее. С внедрением АРТ появилось много противоречивых сообщений о влиянии ВГС на течение ВИЧ-инфекции. По данным некоторых исследований, ВГС не отягощает течение ВИЧ-инфекции. В исследовании EuroSIDA ВГС значительно повышал смертность от заболеваний печени, но частота развития СПИДа и общая смертность были таковы же, как в группе ВИЧ-инфицированных без ВГС [8]. По степени подавления репли-

кации ВИЧ и росту количества лимфоцитов CD4 группы не различались. В других работах получены совершенно иные данные. В Швейцарском когортном исследовании, проведенном в 2002 году, было показано, что риск развития СПИДа и смертность среди ВИЧ-инфицированных с ВГС, получавших АРТ, были несколько выше, чем в отсутствие ВГС. Хотя репликация ВИЧ в обеих группах подавлялась одинаково, при ВГС иммунологический ответ был ниже. Схожие данные получены в американском исследовании HAVACS. Несколько исследований не выявили различий между ВИЧ-инфицированными с ВГС и без него [8].

В ряде исследований было показано, что у больных туберкулезом ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее и раньше приводит к смерти, несмотря на АРТ [9]. В туберкулезных очагах вырабатываются провоспалительные цитокины, усиливающие репродукцию ВИЧ in vitro [165]. Предполагают, что эти цитокины способствуют подавлению иммунитета при ВИЧ-инфекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2006 – 2008 гг. на базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы (ГОИКБ) среди лиц, находящихся на диспансерном учете в консультативно-диспансерном кабинете ВИЧСПИД были обследованы 184 взрослых пациента в возрасте 17 лет и старше, начавших получать АРТ с июля 2003 по август 2007 года и имевших динамику вирусной нагрузки, CD4-клеток через 12-15 месяцев. Большинство (72,8%) пациентов получали первую схему АРТ, включавшую два НИОТ и один ННИОТ, 26,2% - два НИОТ и один ИП. Показанием к началу ВААРТ явились или клинические симптомы СПИДа, или иммуносупрессия (менее 350 клеток в мкл), или высокий уровень вирусной нагрузки (более 100000 копий в мл). Характеристика пациентов представлена в таблице 2 и 3. Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0» с применением методов определения коэффициента «отношение шансов» (ОШ), однофакторного корреляционного анализа. Статистически значимым считался $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предикторы вирусологической неэффективности

Через 12-15 месяцев динамика вирусологического ответа на антиретровирусную терапию была изучена у 103 пациентов, из них вирусная нагрузка менее 500 копий/мл была у 49(47,5%) пациентов. Через 18-24 месяца динамика была изучена у 62 пациентов, из них ВН менее 500 копий/мл была у 27(43,5%) пациентов.

Была исследована ассоциация вирусологической неэффективности АРТ через 12-15 месяцев со следующими факторами: пол (мужчины, женщины), возраст (до 30 лет и старше), путь заражения (внутривенный, половой), начальные CD4 клетки (менее и более 200 клеток в мкл), начальная ВН (менее и более 100000

копий в мл), режим АРТ (содержащий ИП, либо ННИОТ), годы начало АРТ (2003-2005гг, 2006-2007 гг.), наличие ВГС, стадия ВОЗ (4 и 1,2,3), CD4 клетки (более и менее 200 клеток в мкл) и ВН (более и менее 500 копий в мл) через 6 месяцев лечения, диагностированный туберкулез. Ассоциация факторов представлена в таблице 2.

Была выявлена связь с годом назначения терапии и уровнем CD4 клеток через 6 месяцев терапии (корреляция CD4 клеток через 6 месяцев и вирусологического ответа $r=-0,31$, $p=0,0102$). Достоверность года назначения объясняется использованием в качестве первой схемы АРТ недостаточно эффективной схемы «ddC + AZT + NFV», при этом препарат ddC сейчас не используется в практике. При исследовании ассоциации вирусологической

Таблица 2
Ассоциация различных факторов с вирусологической неэффективностью АРТ через 12-15 месяцев

Факторы	С неэффективностью/с эффективностью	OR	95%CI	p
Женщины	30/21	1,67	0,76-3,64	0,276
Мужчины	24/28	1		
Более 30 лет	31/27	1,1	0,5-2,39	0,971
Менее 30 лет	23/22	1		
Половой путь	25/20	1,21	0,55-2,66	0,793
Внутривенный путь	28/27	1		
CD4 менее 200 клеток в мкл	35/29	1,34	0,6-3,0	0,61
Более 200 клеток в мкл	18/20	1		
ВН менее 100000 коп/мл	9/3	2,44	0,59-10,14	0,353
ВН более 100000 коп/мл	27/22	1		
ИП	20/10	2,29	0,94-5,57	0,101
ННИОТ	34/39	1		
Нет ВГС	21/15	1,44	0,64-3,27	0,501
ВГС	33/34	1		
2003-2005гг	12/1	13,71	1,71-109,95	0,005
2006-2007гг	42/48	1		
4 стадия	11/8	1,31	0,48-3,59	0,784
1,2,3 стадия	43/41	1		
CD4 менее 200 клеток в мкл через 6 месяцев	18/6	4,94	1,64-14,89	0,007
Более 200 клеток в мкл	17/28	1		
ВН более 500 коп/мл через 6 месяцев	21/13	3,23	0,27-39,28	0,728
ВН менее 500 коп/мл	1/2	1		

неэффективности и предварительного диагноза туберкулеза через 12-15 месяцев также выявлена значимая достоверность ($\chi^2=4,72$, $p=0,029$).

Через 18-24 месяца выявлены следующие факторы, ассоциированные с вирусологической неэффективностью: ВН более 500 коп/мл через 3 месяца ($\chi^2=4,91$, $p=0,026$) и ВН более 500 коп/мл через 6 месяцев ($\chi^2=6,0$, $p=0,014$).

Ассоциация уровней CD4 клеток и ВН через 6 месяцев с долгосрочной вирусологической эффективностью терапии относительно результатов лечения в течение последующего времени согласуется с данными других авторов.

Определение зависимости вирусологического ответа от степени соблюдения пациентом режима лечения определено у 43 пациентов на схеме «Комбивир + Эфавиренц». При соблюдении режима более 95% (25 пациентов) вирусная нагрузка менее 500 копий/мл определена у 84% (21 пациент). При соблюдении режима 95-70% (13 пациентов) нагрузка менее 500копий/мл выявлена у 61,5% (8 пациентов). При соблюдении менее 70% не было выявлено вирусологического ответа (рисунок 1).

При определении частоты выявления вирусологического ответа в зависимости от приверженности лечению более 95% и менее 95% выявлено значимое различие $p=0,0063$ ($\chi^2=7,46$). Проведено сравнение частоты вы-

явления приверженности менее 95% в зависимости от пола ($\chi^2=0,2$; $p=0,65$), возраста (в возрастных группах до и более 30 лет, $\chi^2=0,11$; $p=0,7$), пути заражения ($\chi^2=0,03$; $p=0,8$), клинической стадии СПИДа ($\chi^2=4,93$; $p=0,03$).

Таким образом, частота выявления вирусологического ответа зависит от приверженности режиму лечения. При приверженности более 95% частота вирусологического ответа выше ($p=0,0063$). Приверженность менее 95% значимо чаще встречается при клинической стадии СПИДа ($p=0,03$). Также вирусологический ответ ассоциирован с годом назначения терапии, CD4 клетками через 6 месяцев, предварительным диагнозом туберкулеза, ВН более 500 коп/мл через 3 и 6 месяцев.

Предикторы иммунологической неэффективности

Через 12-15 месяцев динамика иммунологического ответа на антиретровирусную терапию была изучена у 157 пациентов, из них прирост CD4 клеток более 50 клеток в мкл в год был у 114 (72,6%) пациентов.

Была исследована ассоциация иммунологической неэффективности АРТ через 12-15 месяцев со следующими факторами: пол (мужчины, женщины), возраст (до 30 лет и старше), путь заражения (внутривенный, половой), начальные CD4 клетки (менее и более 200 клеток в мкл), начальная ВН (менее и более 100000

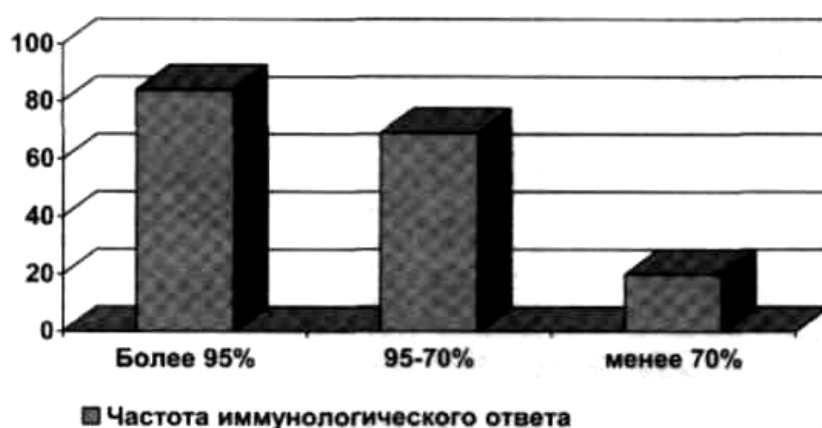


Рисунок 1
Зависимость частоты вирусологического ответа от степени приверженности.

Таблица 3

Ассоциация различных факторов с иммунологической неэффективностью АРТ через 12-15 месяцев

Факторы	С неэффективностью /с эффективностью	OR	95%CI	p
Мужчины	17/57	1,53	0,75-3,12	0,321
Женщины	26/57	1		
Более 30 лет	27/64	1,32	0,64-2,71	0,568
Менее 30 лет	16/50	1		
Внутривенный путь	28/54	2,11	1,01-4,43	0,0468
Половой путь	14/57	1		
CD4 более 200 клеток в мкл	17/44	1,04	0,51-2,13	0,939
Менее 200 клеток в мкл	26/70	1		
ВН более 100000 коп/мл	23/47	1,39	0,48-3,99	0,737
ВН менее 100000 коп/мл	6/17	1		
ИП	16/31	1,57	0,75-3,3	0,32
ННИОТ	27/82	1		
ВГС	35/72	2,49	1,06-5,88	0,034
Нет ВГС	8/41	1		
ТВС	5/8	1,74	0,54-5,66	0,542
Нет ТВС	38/106	1		
2003-2005гг	6/12	1,38	0,48-3,94	0,749
2006-2007гг	37/102	1		
4 стадия	12/28	1,19	0,54-2,62	0,823
1,2,3 стадия	31/86	1		
CD4 менее 200 клеток через 6 месяцев	17/18	3,44	1,42-8,36	0,0055
Более 200 клеток через 6 месяцев	14/51	1		
Отриц. динамика абс. лимфоцитов	25/34	10,66	3,42-33,24	0,0001
Полож. динамика абс. лимфоцитов	4/58	1		

копий в мл), режим АРТ (содержащий ИП, либо ННИОТ), годы начала АРТ (2003-2005гг, 2006-2007 гг.), наличие ВГС, диагностированный ТВС, стадия ВОЗ (4 и 1,2,3), CD4 клетки (более и менее 200 клеток в мкл) и ВН (более и менее 500 копий в мл) через 6 месяцев лечения, динамика абсолютного числа лимфоцитов (положительная, отрицательная). Ассоциация факторов представлена в таблице 3.

При исследовании ассоциации иммунологической неэффективности и ВН через 6 месяцев (менее и более 500 копий на мл) через 12-15 месяцев не выявлена значимая достоверность ($\chi^2=3,05$, $p=0,0809$).

Выявлена связь иммунологического «неответа» с путем передачи, наличием ВГС, уровнем CD4 клеток через 6 месяцев и изменением абсолютного числа лимфоцитов.

Пациенты с внутривенным путем передачи, с ВГС, с CD4 менее 200 клеток в мкл через 6 месяцев, отрицательным изменением абсолютного числа лимфоцитов ассоциированы с иммунологической неэффективностью через 12-15 месяцев. Корреляция CD4 клеток через 6 месяцев с иммунологическим не ответом равна $r=-0,25$, $p=0,011$. Корреляция отрицательной динамики абсолютного числа лимфоцитов с иммунологическим «не-ответом» равна $r=0,42$, $p=0,00001$. Наличие корреляции позволяет использовать показатель при отсутствии измерения CD4 клеток.

Определение зависимости иммунологического ответа от степени соблюдения пациентом режима лечения определено у 43 пациентов на схеме «Комбивир + Эфавиренц». При соблюдении режима более 95% (25 пациентов)

прирост CD4 клеток более 50 клеток в мкл был у 84% (21 пациент). При соблюдении режима 95-70% (13 пациентов) прирост более 50 клеток в мкл выявлен у 69% (9 пациентов). При соблюдении менее 70% прирост более 50 клеток у 20% (1 пациент) (рисунок 2).

При определении частоты выявления иммунологического ответа в зависимости от приверженности лечению более 95% и менее 95% выявлено значимое различие $p=0,042$ ($\chi^2=4,1$).

Таким образом, частота выявления иммунологического ответа зависит от приверженности режиму лечения. При приверженности более 95% частота иммунологического ответа выше ($p=0,042$). Также иммунологический ответ ассоциирован с путем заражения, наличием ВГС, CD4 клетками через 6 месяцев, отрицательным изменением абсолютного числа лимфоцитов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусологическая эффективность на фоне АРТ наблюдалась у 47,5% больных. При изучении особенностей вирусологического ответа выявлена ассоциация вирусологической неэффективности через 12-15 месяцев с 2004-2005 годом назначения терапии ($p=0,005$), CD4

клетками менее 200 клеток в мкл через 6 месяцев ($p=0,007$), предварительным диагнозом туберкулеза ($p=0,029$). Через 18-24 месяца выявлены факторы, ассоциированные с вирусологической неэффективностью: ВН более 500 коп/мл через 3 месяца ($p=0,026$) и ВН более 500 коп/мл через 6 месяцев ($p=0,014$). Также частота выявления вирусологического ответа зависит от приверженности режиму лечения. При приверженности более 95% частота вирусологического ответа выше ($p=0,0063$). Приверженность менее 95% значимо чаще встречается при клинической стадии СПИДа ($p=0,03$).

Иммунологическая эффективность на фоне АРТ наблюдалась у 72,6% больных. Изучение особенностей иммунологического ответа выявило связь иммунологической неэффективности с внутривенным путем передачи, наличием ВГС, уровнем CD4 клеток менее 200 клеток в мкл через 6 месяцев и отрицательным изменением абсолютного числа лимфоцитов, приверженностью менее 95% ($p=0,042$) через 12-15 месяцев. Наличие корреляции отрицательной динамики абсолютного числа лимфоцитов с иммунологическим «ответом» равна ($p=0,00001$) позволяет использовать показатель при отсутствии измерения CD4 клеток.



Рисунок 2

Зависимость частоты иммунологического ответа от степени приверженности.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Adherence to triple therapy and viral load response / S. Low-Beer [et al.] // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2000. – Vol. 23. – P. 360-361.
2. Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence / J. Grabowski [et al.] // *Addictive Behaviors*. – 2004. – Vol. 29. – P. 1439-1464.
3. Bartlett, J. *Medical Management of HIV infection 2005-2006* / J. Bartlett, J. Gallant. - Johns Hopkins University School of Medicine, 2006. – 455 p.
4. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy / J.K. Rockstroh [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 192, № 6. – P. 992-1002.
5. Lawn, S.D. Incidence of tuberculosis during highly active antiretroviral therapy in high-income and low-income countries / S.D. Lawn, R. Wood // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 41, № 12. – P. 1783-1786.
6. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis / M.R. DiMatteo [et al.] // *Medical Care*. – 2002. – Vol. 40. – P. 794-811.
7. Plasma viral load and CD4-lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection / J.W. Mellors [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1997. – Vol. 126. – P. 946-954.
8. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials / S. Mannheimer [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2002. – Vol. 34. – P. 1115-1121.
9. Tuberculosis generates a microenvironment enhancing the productive infection of local lymphocytes by HIV / V. Garrait [et al.] // *Journal of Immunology*. – 1997. – Vol. 159, № 6. – P. 2824-2830.
10. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1 infected adults in Africa / DART Virology group and Trial Team // *AIDS*. – 2006. – Vol. 20. – P. 1391-1399.