

Котова Н.В.¹, Грищенко Н.В.²

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина;

² Одесский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, Одесса, Украина

Kotova N., Gryschenko N.

¹ Odessa National medical University, Odessa, Ukraine;

² Odessa AIDS Center, Odessa, Odessa, Ukraine

Эффективность антиретровирусной терапии и формирование, оценка, поддержка приверженности лечению ВИЧ-инфицированных детей на уровне неонатальной и первичной медико-санитарной помощи

The effectiveness of antiretroviral therapy and formation, evaluation, support adherence to treatment for HIV-infected children at neonatal and primary health care

Резюме

В статье представлены результаты обсервационного когортного исследования эффективности антиретровирусной терапии (АРТ) у 94 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 16 лет и оценки их приверженности лечению. В I группу включено 29 случаев вирусологической неэффективности АРТ, которые нуждались в замене схемы лечения; во II группу включено 65 случаев эффективности АРТ, по меньшей мере, на протяжении 2 лет наблюдения. Факторы риска неэффективности АРТ выявляли путем расчета отношения шансов и 95% доверительного интервала. Выявлены следующие факторы риска вирусологической неэффективности АРТ: на момент начала лечения вирусная нагрузка (ВН) более 6 log (ОШ 3,75); ВН определяется через 12 месяцев после начала лечения (ОШ 16,5); имеют место «всплески» ВН (ОШ 7,63); нерегулярное медицинское наблюдение (ОШ 3,7), низкая приверженность к АРТ (ОШ 9,75); схема АРТ с ННИОТ по сравнению со схемой с ИП (ОШ 2,6). Одной из причин низкой приверженности АРТ у детей является отсутствие информационной и консультативной поддержки матерей медицинским персоналом. Предлагается перечень услуг по формированию и поддержке приверженности АРТ и алгоритмы консультирования матери неонатологами и медицинскими специалистами первичной медико-санитарной помощи.

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

Resume

The article presents the results of an observational cohort study of the efficiency of antiretroviral therapy (ART) in 94 HIV-infected children aged 2 to 16 years and the results of assess their adherence to treatment. Group I included 29 cases of treatment failure, which required replacement regimens, group II included 65 cases of the effectiveness of ART for at least 2 years of follow-up. Risk factors of treatment failure were detected by calculating the odds ratio (OR) and 95% confidence interval. Identified the following risk factors for treatment failure: at the start of treatment viral load (VL) of more than 6 log (OR 3.75), VL is defined in 12 months after the start of treatment (OR 16.5), "blips" VL (OR 7.63), irregular medical surveillance (OR 3.7), low adherence to antiretroviral therapy (OR 9.75), the ART with NNRTI compared to the scheme with IP (OR, 2.6). One of the reasons for low adherence to ART in HIV-infected children is a lack of information and advice to the mothers by medical staff. We propose a list of services to build and support adherence to ART and algorithms of counseling by neonatologists and medical staff of primary health care.

Keywords: HIV-infected children, treatment failure, adherence to ART.

За годы эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине ВИЧ-инфицированными матерями рождено более 36 000 детей. Хотя уровень перинатальной передачи снизился с 27% в конце 90-х гг. XX века до 4,8% в 2012 г., ежегодно растет абсолютное число детей с ВИЧ-инфекцией; 90% из них получают антиретровирусную терапию (АРТ) – как минимум, три АРВ-препарата одновременно [1]. Согласно рекомендациям ВОЗ 2012 г., начинать АРТ детям нужно как можно раньше, а охват ВИЧ-инфицированных детей АРТ должен достигать 100%. Рекомендуется начинать лечение сразу после получения первого положительного результата вирусологического теста на ВИЧ, который проводят в возрасте 1–2 месяцев [2].

Продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных детей напрямую зависит от вирусологической эффективности АРТ – подавления репликации ВИЧ до уровня, который не определяется в плазме крови современными методами (менее 40 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы). Если выявляется вирусологическая неэффективность схемы АРТ, три АРВ-препарата, которые получал ребенок, заменяют на три новых АРВ-препарата. На сегодняшний день для ВИЧ-инфицированных детей существуют АРВ-препараты для первой и второй схемы терапии, выбор третьей схемы лечения возможен, но затруднителен [2–4].

Вирусологическая эффективность АРТ – длительность действия схемы лечения напрямую зависит от правильности приема антиретровирусных (АРВ) препаратов – приверженности лечению. Приверженность АРТ – это соблюдение режима приема всех АРВ-препаратов: в полной дозе; в определенное время, без пропусков и опозданий; при условии выполнения рекомендаций по приему пищи и других препаратов (могут влиять на всасывание и метаболизм АРВ-препаратов); с правильным хранением лекарств. Приверженность лечению – это осознанная, тщательная самопомощь родителей и ребенка (определенного возраста): желание, понимание и умение лечиться, сотрудничество с меди-

Исследования, проведенные у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, доказали: если более 95% доз АРВ-препаратов принято (причем, принято правильно – в полной дозе, с равными интервалами между приемами и др.), вирусологический ответ наблюдается в 78–80% случаев; если принято правильно менее 80% доз АРВ-препаратов, вирусологический ответ наблюдается менее, чем у 20% пациентов [5, 6].

цинскими работниками. Недостаточная приверженность АРТ приводит к снижению концентрации АРВ-препаратов в крови, что в свою очередь способствует формированию лекарственной резистентности ВИЧ и вирусологической неэффективности АРТ. Риск развития вирусологической неудачи возрастает пропорционально увеличению числа пропущенных доз АРВ-препаратов [2–4].

Доказана эффективность следующих стратегий, которые способствуют максимальной приверженности АРТ у ВИЧ-инфицированных детей: 1) порядок клечения должен быть обсужден с родителями/ребенком до начала АРТ и при изменении схемы лечения (1С); 2) приверженность к клечению необходимо подчеркивать при каждом визите родителей/ребенка приверженности АРВ-терапии (подсчет таблеток, которые были приняты, самоотчеты матери, регулярность получения лекарств) должны использоваться в дополнение к мониторингу вирусной нагрузки (1В); 4) для формирования и поддержания высокого уровня приверженности АРТ очень важно, чтобы между медицинскими работниками и пациентом (родителями) были установлены доверительные отношения (1В) [3].

В Украине ведется двойное диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными детьми: по вопросам ВИЧ-инфекции – в центрах профилактики и борьбы со СПИДом; по вопросам роста и развития, профилактики и лечения острых и хронических сопутствующих заболеваний – по месту жительства [7]. При этом врачи первичного уровня контактируют с матерью и ребенком значительно чаще (особенно, если ребенок раннего возраста), чем специалисты по ВИЧ-инфекции. Удаленность детей от центров профилактики и борьбы со СПИДом, критическая роль приверженности АРТ, которую необходимо принимать на протяжении всей жизни, требуют децентрализации специфической помощи ВИЧ-инфицированным детям, участия врачей первичной медико-санитарной помощи в этом вопросе. Раннее начало АРТ (в первые месяцы жизни), короткий период времени на подготовку матери к АРТ ребенка требуют участия в этом вопросе неонатологов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать, какие виды неонатальной и первичной медико-санитарной помощи способствуют повышению эффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных детей, и представить перечень услуг по формированию и поддержке приверженности АРТ у ВИЧ-инфицированных детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное когортное исследование 94 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 16 лет, которые наблюдаются в Одесском областном и городском центрах профилактики и борьбы со СПИДом, получают АРТ более двух лет. Для выявления факторов риска неэффективности АРТ все случаи были распределены на две группы: группа 1 – АРТ неэффективна ($n = 29$), что потребовало замены схемы лечения; группа 2 – АРТ эффективна более 2 лет ($n = 65$). Факторы риска выявлялись путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистический анализ был проведен с ис-

пользованием программы STATISTICA 8 и on-line калькулятора расчета ОШ. Для оценки приверженности АРТ ВИЧ-инфицированного ребенка и анализа причин недостаточной приверженности лечению была разработана анкета, проводился опрос матерей о приеме АРВ-препаратов детьми за последний месяц лечения.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы сравнения не отличались по возрасту и полу детей. Первую схему АРТ получали 72,2% детей группы 1 и 61,7% детей группы 2, при этом в обеих группах были дети, которые получали вторую и третью схемы АРТ. В когорте исследования преобладали дети с III и IV клинической стадией, причем их удельный вес в группах был одинаковым. Получали первую схему с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ): 71,4% детей группы 1 (60% невирапин – NVP и 40% эфавиренз – EFV) и 43,5% детей группы 2 (50% NVP и 50% EFV). В первую схему АРТ с ингибиторами протеазы (ИП) у подавляющего большинства детей входил лопинавир/ритонавир (LPV/r), нельфинавир (NFV) получали только 5 детей. Длительные или сильные токсические эффекты были зарегистрированы у 32,1% детей группы 1 и у 8,5% детей группы 2 ($p < 0,05$). Побочные эффекты в основном были вызваны препаратами группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), наиболее часто – зидовудином (анемия), ставудином и диданозин (липодистрофия), а также NVP (сыпь).

На момент начала АРТ количество детей с вирусной нагрузкой (ВН) более 1 млн (6 log) копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы было достоверно выше в группе 1 (55,6%), чем в группе 2 (25%) ($p < 0,01$). У детей группы 1 ВН через 6, 12, 18 и 24 месяца от начала АРТ была достоверно выше, чем у детей группы 2. Как видно на рисунке 1 первые 6–12 месяцев являются решающими в формировании эффективного вирусологического ответа на АРТ. Снижение ВН до неопределяемого уровня было зафиксировано через 12 месяцев от начала АРТ только у 16,7% детей группы 1 и у 63,2% детей группы 2 ($p < 0,01$).

Факторы риска неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных детей были выбраны эвристическим путем. Анализировался ряд факторов, которые могли влиять на развитие неэффективности АРТ: социально-биологические факторы – возраст ребенка на момент начала АРТ, на чьем попечении находится ребенок, состояние здоровья на момент начала лечения – стадия заболевания, степень ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита, уровень ВН (в log), наличие задержки физического или психомоторного развития, препараты, входивших в схему лечения – схемы с ННИОТ или ИП, замена препаратов из-за возникновения тяжелых побочных эффектов лекарств, динамика показателей каждые 6 месяцев в течение 2 лет с момента начала АРТ-заболевания, процент и абсолютное количество CD4-лимфоцитов и ВН, выявление «всплеска» ВН (однократное повышение ВН до 1 000 копий РНК ВИЧ в 1 мл на фоне неопределяемой ВН); регулярность медицинского наблюдения, приверженность лечению. Выявлен ряд прогностически значимых факторов риска неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных детей. На момент начала приема схемы АРТ доказанными факторами риска неэффективности являются: $VH > 6 \log$ (ОШ 3,75 95% ДИ 1,2–12,1); схема

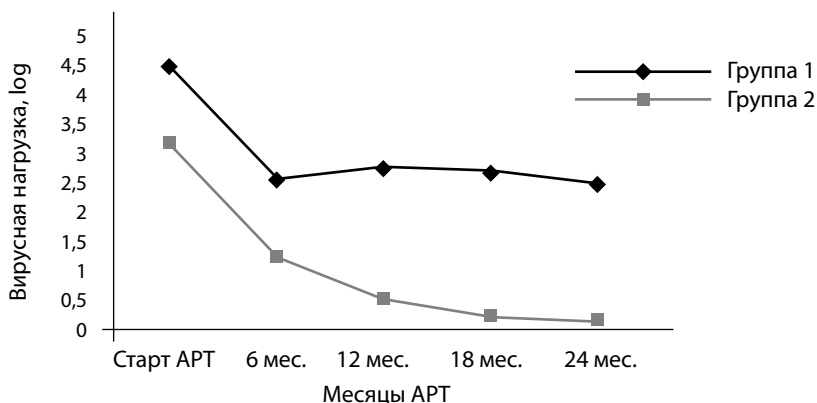


Рисунок 1
Изменение вирусной нагрузки под действием АРТ у ВИЧ-инфицированных детей

с ННИОТ по сравнению со схемой с ИП (ОШ 2,6 95 ДИ 1,06–6,44). Младенческий возраст, сиротство, тяжелая степень ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита, вирусологическая неудача предыдущей схемы АРТ не являются факторами риска вирусологической неудачи настоящей схемы лечения. Во время проведения АРТ доказанными факторами риска является следующее: ВН не достигло неопределяемого уровня через 12 месяцев после начала АРТ (ОШ 16,5 95% ДИ 3,4–80,1); «всплески» ВН (ОШ 7,63 95% ДИ 2,7–21,56); нерегулярное медицинское наблюдение у специалиста по ВИЧ-инфекции (ОШ 3,7 95% 1,16–12,06); приверженность АРТ менее 80% (ОШ 9,75 95% 3,02–31,4). Не являются факторами риска вирусологической неудачи лечения: через 6 месяцев АРТ ВН не достигло неопределяемого уровня; через 6, 12 и 18 месяцев АРТ сохраняется ВИЧ-ассоциированный иммунодефицит тяжелой степени; побочные эффекты АРТ; наличие сопутствующих заболеваний (в том числе туберкулеза).

Среди детей с неэффективностью АРТ низкий уровень приверженности доказан в 73% случаев. Опрос матерей о приеме АРТ детьми за последний месяц выявил отдельные нарушения режима лечения в 84,5% случаев. Среди причин нарушения приверженности АРТ со стороны лиц, осуществляющих уход за ВИЧ-инфицированными детьми, наиболее часто указывались такие: непринятие диагноза ВИЧ-инфекции у ребенка, непонимание ключевой роли приверженности в вирусологическом ответе на лечение, проблемы с собственным здоровьем, проблемы в семье, отсутствие контроля со стороны родителей за детьми, которые самостоятельно принимают лекарства, несколько членов семьи дают лекарства ребенку младшего возраста, и не все из них одинаково правильно это делают. Причины нарушений приема АРВ-препаратов со стороны ребенка – сложности с приемом лекарств из-за болезни, неумение глотать таблетки/капсулы в младшем возрасте, подростковый возраст. Неприятный вкус жидких форм лекарств и большие размеры капсул также являлись препятствием для правильного приема АРТ. Среди причин недостаточной приверженности АРТ в 26% случаев указывались отсутствие поддержки со стороны медицинского персонала и

недостаток информации по вопросам лечения, особенно в начальный период лечения.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости регулярного консультирования матери на протяжении всего медицинского наблюдения за ребенком, ее обучения, психологической поддержки, а также указывают на необходимость вовлечения в этот процесс всех медицинских специалистов, контактирующих с матерью и ВИЧ-инфицированным ребенком. Исходя из полученных данных и основываясь на методах повышения приверженности АРТ у детей с доказанной эффективностью, предлагаем следующий перечень информационно-консультативных услуг и соответствующие алгоритмы их проведения.

Учитывая, что согласно современным рекомендациям для сохранения иммунной системы ребенка АРТ следует начинать в первые месяцы жизни, значительно возрастает роль неонатологов в раннем формировании основ приверженности АРТ. В настоящее время постконтактная АРВ-профилактика детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, назначается:

- если мать получила АРВ-профилактику во время беременности более 4 недель – на 7 дней;
- если мать не получала АРВ-профилактику или получала ее менее 4 недель – на 28 дней.

Согласно рекомендациям ВОЗ 2012 г., постконтактную АРВ-профилактику всем новорожденным нужно назначать на 28 дней. В связи с этим консультирование матери по вопросам приверженности приему АРВ-препаратов для постконтактной профилактики передачи ВИЧ приобретает особое значение как для снижения риска передачи ВИЧ ребенку, так и в качестве начала формирования приверженности АРТ для тех детей, которые инфицировались ВИЧ антенатально (но пока не выявлены).

Алгоритм консультирования матери в родильном отделении по вопросам АРВ-профилактики и приверженности длительному лечению включает следующие этапы:

- 1) информировать о путях передачи ВИЧ от матери ребенку и о снижении риска передачи ВИЧ под действием АРВ-препаратов;
- 2) информировать о механизме действия АРВ-препаратов и о ключевой роли приверженности лечению в подавлении репликации ВИЧ;
- 3) дать устные и письменные рекомендации о приеме препаратов (какие лекарства и в какое время давать);
- 4) обучить мать отмерять каждый АРВ-препарат;
- 5) обучить мать давать ребенку лекарства;
- 6) обсудить возможные препятствия выполнению назначений и помочь их устранению;
- 7) дать рекомендации по использованию технических средств, которые помогают не пропустить время приема лекарств, и предоставить информацию о группах взаимопомощи).

Важнейшим условием успешной АРТ у детей является своевременная диагностика ВИЧ-инфекции, так как позднее начало лечения ассоциируется с высоким риском неблагоприятного исхода и вирусологической неудачи. Задачей медицинских работников первичного уровня является своевременное выявление детей, рожденных

ВИЧ-инфицированными матерями, и детей, которым по клиническим показаниям показано тестирование на ВИЧ, а также их тестирование на ВИЧ адекватными возрасту и клинической ситуации тестами. Дотестовое консультирование при тестировании на ВИЧ должно содержать следующую информацию:

- о цели тестирования;
- о добровольности и бесплатности тестирования, о конфиденциальности данных;
- о возможных результатах тестирования (следует подчеркнуть, что если результат будет положительным, то ребенку сразу же после его получения назначат АРТ);
- о порядке получения результата теста на ВИЧ (где, кто, когда сообщит результат);
- необходимо оказать психологическую поддержку и получить письменное информированное согласие матери на тестирование ребенка на ВИЧ.

Основное консультирование по подготовке к началу АРТ осуществляют специалисты в центре профилактики и борьбы со СПИДом. Однако при этом очень важно, чтобы при каждом визите матери с ребенком к врачу первичного уровня оценивалась и поддерживалась приверженность длительному лечению.

Алгоритм оценки приверженности АРТ включает следующие этапы:

- 1) спросите мать: были ли пропуски плановых визитов к специалисту по ВИЧ-инфекции, отказы от необходимого обследования и лечения ребенка, нарушение режима приема лекарств; если ответ на один из этих вопросов «Да», необходимо выяснить отношение матери к терапии и причины пропусков/отказов;
- 2) оцените приверженность лечению; о недостаточной приверженности лечению свидетельствуют пропуски плановых визитов к специалисту, пропуски или опоздания в приеме лекарств, несвоевременное пополнение запаса лекарств, негативное отношение к лечению ребенка;
- 3) проконсультируйте мать по вопросам приверженности АРТ и сформируйте специалиста по ВИЧ-инфекции у детей о недостаточной приверженности лечению вашего пациента.

Алгоритм поддержки приверженности АРТ включает следующие этапы:

- 1) мотивируйте мать на выполнение назначений по приему АРВ-препаратов, рассказав (напомнив) о ключевой роли правильного приема лекарств в эффективности лечения;
- 2) спросите о трудностях, которые мешают регулярному и правильному приему АРВ-препаратов, посоветуйте, как их устранить;
- 3) порекомендуйте технические средства, способствующие соблюдению режима приема лекарств (будильники, таблетницы), при необходимости предоставьте информацию о группах взаимопомощи по принципу «равный – равному».

■ ВЫВОДЫ

Факторами риска развития вирусологической неэффективности АРТ являются: позднее начало АРТ, уровень ВН до начала АРТ более 6 лог, определяемый уровень ВН через 12 месяцев после начала АРТ,

Качество оказания помощи по формированию и поддержке приверженности АРТ требует от неонатологов и врачей первичного уровня знаний действующих приказов по организации медицинской помощи, национальных и локальных клинических протоколов, навыков эффективного консультирования.

«всплески» ВН на фоне неопределяемого уровня ВН, нерегулярное медицинское наблюдение у специалиста по ВИЧ-инфекции и низкая приверженность АРТ.

Назначение схем АРТ на основе ННИОТ требует более тщательной подготовки к началу АРТ, оценки и постоянной поддержки приверженности лечению, так как вирусологическая неэффективность этих схем АРТ более вероятна, чем схем с ИП.

Семьи ВИЧ-инфицированных детей нуждаются в медицинских информационно-консультативных услугах по вопросам приверженности АРТ в лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства, особенно в первые 6–12 месяцев АРТ и по мере взросления ребенка. Отсутствие доступных медицинских услуг по формированию и поддержке приверженности АРТ отрицательно сказывается результатах лечения ВИЧ-инфекции у детей.

Перечень услуг по формированию и поддержке приверженности АРТ у ВИЧ-инфицированных детей включает ряд информационно-консультативных мероприятий: в родильном отделении – консультирование матери по вопросам приверженности АРВ-профилактики перинатальной передачи ВИЧ ребенку; на первичном уровне медико-санитарной помощи – дотестовое консультирование при тестировании ребенка на ВИЧ, оценка приверженности АРТ и консультирование с целью поддержки приверженности АРТ при каждом визите.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 39. – Київ, 2012. – 27 с.
2. HIV treatment and care for children Clinical Protocol for the WHO European Region (2012 revision) – Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/168394/Paediatric-Protocol11-RU-2012-06-27.pdf.
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, (Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council – OARAC). 2011. – Режим доступа: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/45/whats-new-in-the-guidelines>
4. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. HIV Medicine, 2009, 10:591–613.
5. Paterson, D.L. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection / D.L. Paterson, S. Swindells, J. Mohr // Ann Intern Med. – 2000. – N133 (1). – P. 21–30.
6. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам // М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
7. Про заходи щодо організації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, медичну допомогу і соціальний супровід ВІЛ-інфікованих дітей та їх сімей : Наказ МОЗ України, МОН України, Міністерства у справах сім'ї, молоді та спорту України, Державного департаменту з питань виконання покарань від 23.11.2007 р. № 740/1030/4154/312/614. – К., 2007.

Поступила в редакцію 07.05.2013 г.
Контакты: nvkotova@yahoo.com