

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**М. М. Ачилова, А. К. Байжанов, Н. А. Ярмухамедова**Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,
Научно-исследовательский институт вирусологии Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, высокоактивная антиретровирусная терапия, вирусная нагрузка, нуклеозидный и ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Таянч сўзлар: инсон иммунитет танқислиги вируси, юқори фаол антиретровирус терапия, вирус юкламаси, нуклеозид ва нуклеозид бўлмаган тесқари транскриптаза ингибиторлари.

Key words: human immunodeficiency virus, highly active antiretroviral therapy, viral load, nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

В работе нами было обследовано 141 больных с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в клинику НИИ Вирусологии и Самаркандскую областную клиническую инфекционную больницу. Для подтверждения наличия ВИЧ-инфекции использовались иммуноферментный анализ и иммуноблотинг. Согласно национальному клиническому протоколу по лечению ВИЧ инфекции, утверждённому в Республике Узбекистан, после лечения оппортунистических инфекций всем больным была назначена специфическая терапия – высокоактивная антиретровирусная терапия. Оценка эффективности специфической терапии проводилась с учётом иммунологического и вирусологического критериев, по изменению уровня CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки вируса иммунодефицита человека до начала высокоактивной антиретровирусной терапии ВААРТ и через 6 месяцев после приёма препаратов.

ОИВ ИНФЕКСИАЛИ БЕМОРАЛДАРДА ЮҚОРИ ФАОЛЛИКДАГИ АНТИРЕТРОВИРУСЛИ ТЕРАПИЯНИНГ ХАВФСИЗЛИГИНИ БАҲОЛАШ**М. М. Ачилова, А. К. Байжанов, Н. А. Ярмухамедова**

Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд,

Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги вирусология илмий-текшириш институти

Бу ишда вирусология илмий-тадқиқот институти клиникаси ва Самарканд вилоят клиник юқумли касалликлар шифохонасига ётқизилган 141 нафар ОИВ инфекцияси билан касалланган беморларни тиббий кўридан ўтказдик. ОИВ инфекциясининг мавжудлигини тасдиқлаш учун иммунофермент таҳлили ва иммуноблот текшируви ишлатилди. Ўзбекистон Республикасида тасдиқланган ОИВ инфекциясини даволаш бўйича миллий клиник протоколга асосан оппортунистик инфекцияларни даволашдан сўнг барча беморларга махсус терапия - юқори фаолликдаги антиретровирус терапия буюрилди. Махсус терапия самарадорлигини баҳолаш иммунологик ва вирусологик мезонларни ҳисобга олган ҳолда, юқори фаол антиретровирус терапия бошланишидан олдин ва дориларни қабул қилганидан кейин 6 ой мобайнида ЦД4 лимфотситлари даражасининг ўзгариши ва инсон иммунитет танқислиги вирусининг вирусли юкламасига қараб амалга оширилди.

SAFETY ASSESSMENT OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIV INFECTION**M. M. Achilova, A. K. Bayzhanov, N. A. Yarmukhamedova**

Samarkand state medical university, Samarkand,

Scientific-research institute of virology of the ministry of health of the Republic of Uzbekistan

In this work, we examined 141 patients with HIV infection, hospitalized in the clinic of the Research Institute of Virology and the Samarkand Regional Clinical Infectious Disease Hospital. To confirm the presence of HIV infection, enzyme immunoassay and immunoblot were used. According to the national clinical protocol for the treatment of HIV infection, approved in the Republic of Uzbekistan, after treatment of opportunistic infections, all patients were prescribed specific therapy - highly active antiretroviral therapy. Evaluation of the effectiveness of specific therapy was carried out taking into account the immunological and virological criteria, according to the change in the level of CD4 lymphocytes and the viral load of the human immunodeficiency virus before the start of highly active antiretroviral therapy with HAART and 6 months after taking the drugs.

Введение. В настоящее время единственным методом лечения ВИЧ-инфекции является – высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) [2, 6, 9]. После эры ВААРТ резко сократилась встречаемость ряда оппортунистических заболеваний и тем самым улучшилось качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов [3, 5, 8, 10]. Наряду с эффективностью

антиретровирусные препараты обладают побочными эффектами [1, 7, 12, 13, 16]. Для специфического лечения больных с ВИЧ-инфекцией на сегодняшний день в практике широко применяются 3 группы антиретровирусных препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы. Ингибиторы ферментов вируса иммунодефицита человека приводят к подавлению репликативной способности и снижают вирусную нагрузку ВИЧ до неопределяемого уровня [11, 17].

ВААРТ направлена на торможение репликации ВИЧ при минимальном риске ранних и отдаленных побочных действий, и возникновения устойчивости возбудителя, а также при минимальных нарушениях обычного образа жизни. Подавление репликации вируса иммунодефицита человека позволяет восстановить нормальную функцию иммунной системы организма, обеспечить нормальное физическое и психическое развитие людей, живущих с ВИЧ, свести к минимуму риск возникновения оппортунистических заболеваний, а также снизить риск прогрессирования заболевания в клиническую стадию синдрома приобретенного иммунного дефицита [4, 14, 15].

Целью работы явилось изучение безопасности схем высокоактивной антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы исследований. В работе нами был обследован 141 больной с ВИЧ-инфекцией, госпитализированные в клинику НИИ Вирусологии и Самаркандскую клиническую инфекционную больницу, для стационарного лечения. Возраст больных составил от 18 до 69 лет. Из обследованных больных 57,5% составляли мужчины (81 человек) и 42,5% – женщины (60 человек). Все больные получали разные схемы ВААРТ. Наблюдение за больными в динамике терапии включало сбор эпидемиологического анамнеза, анамнеза заболевания, клинический осмотр, оценку тяжести основного заболевания и выраженности клинических проявлений. У больных изучались общеклинические, иммунологические и вирусологические показатели в динамике лечения.

Мониторинг эффективности проводимой терапии осуществлялся по клиническим и лабораторным критериям оценки эффективности терапии (определение вирусной нагрузки ВИЧ и уровня CD4-лимфоцитов. Если же в процессе проведенной специфической терапии отмечалось увеличение вирусной нагрузки вируса иммунодефицита человека, снижение числа CD4-лимфоцитов и появились новые клинические признаки заболевания, то данная применяемая схема лечения данного больного считалась неэффективной, в таких случаях проводилась замена антиретровирусных препаратов на другие схемы высокоактивной антиретровирусной терапии.

Большинство включенных в данное исследование пациентов на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии получали сопутствующие лекарственные средства. Самые распространенные лекарственные средства включали в себя: терапию для профилактики условно-патогенных инфекций, противотуберкулезную и поддерживающую терапию (симптоматическое лечение). При эффективности антиретровирусной терапии число CD4-лимфоцитов от начала лечения имело тенденцию к увеличению, а вирусная нагрузка ВИЧ к снижению.

Результаты и обсуждение. Полученные данные исследования показывают, что из-за неэффективности и/или побочных эффектов терапии среди обследованных больных в 10,6% (15 больных) случаев проведены замены и отмены схем антиретровирусной терапии. Оценка безопасности антиретровирусной терапии проводилась с помощью сбора клинических и лабораторных показателей, выполнялась исходя из мониторинга посещений через 4 недели, 12 недель, 24 недель и 48 недель после начала антиретровирусной терапии.

Ранние нежелательные побочные реакции АРВ препаратов наблюдались в первые 12 недель от начала ВААРТ. К ним относились такие явления, как анемия на фоне приема азидотимидина (AZT) и нейротоксические изменения на эфавиренц (EFV). Замена препарата лопинавира, усиленной с ритонавиром (LPV/r) (8,50%) была связана с появлением выражен-

Таблица 1.

Частота основных побочных реакций ВААРТ, часто приводящих к замене схемы терапии у больных ВИЧ-инфекцией (n=15)

Клинические проявления	Частота выявления	
	абс.	%
Анемия	3	20,0
Липодистрофия	2	13,3
Диарея	1	6,70
Периферическая полинейропатия	2	13,3
Депрессия	1	6,70
Сыпь	1	6,70
Панкреатит	1	6,70
Повышение АлАТ	2	13,3
Панцитопения	1	6,70
Тромбоцитопения	1	6,70

ного диарейного синдрома.

Наиболее частыми причинами замены на поздних сроках приема ВААРТ чаще всего были липодистрофия и периферическая полинейропатия (таб. 1).

Как видно из таблицы, среди обследованных больных, у которых была замена (или отмена) схемы антиретровирусной терапии, у 3 (20,0%) пациентов выявлена анемия, у 2 (13,3%) – липодистрофия. У одного пациента (6,70%) причиной развития липодистрофии были НИОТ, один пациент получал в составе схемы терапии препарат азидотимидин. Диарея явилась причиной изменения схемы терапии у одного больного, который получал в составе схемы препарат лопинавир, усиленной ритонавиром.

Побочные эффекты ВААРТ, вызывающие изменение (отмены) схемы терапии, приведены на рис. 1.

Замена препаратов в первый 3 месяца от начала терапии была связана с развитием ранних побочных реакций, в том числе развитием анемии – побочная реакция на азидотимидин. Замена лопинавира, усиленной ритонавиром, была связана с развитием выраженного диарейного синдрома.

Причины замены препаратов на более поздних сроках приема ВААРТ чаще всего были связаны с такими проявлениями, как липодистрофия, периферическая полинейропатия и панкреатит.

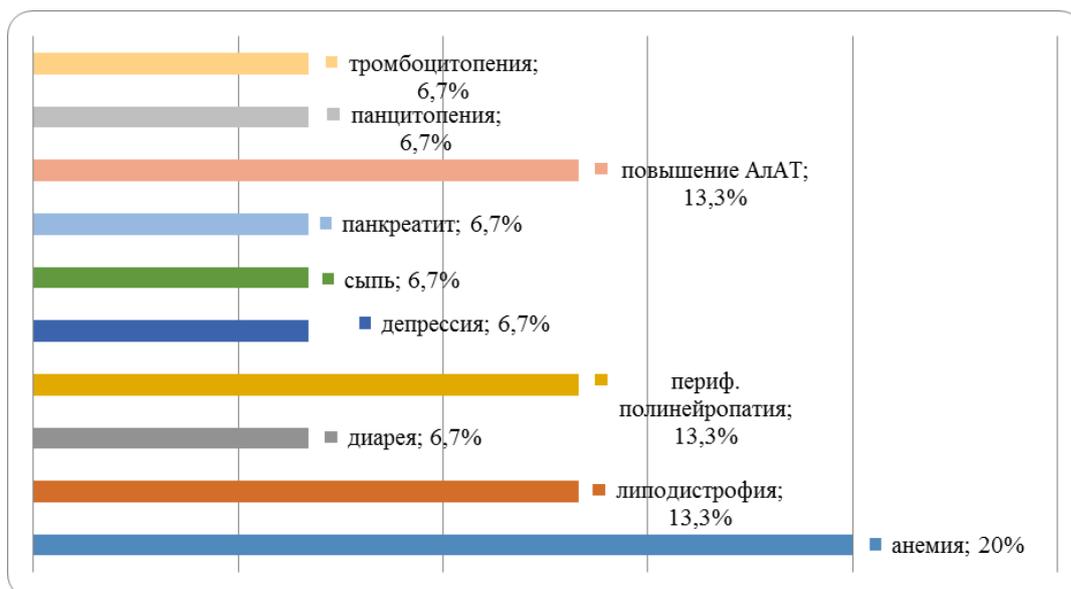


Рис. 1. Побочные проявления высокоактивной антиретровирусной терапии, которые привели к изменению схемы терапии (n=15).

Согласно результатам мониторинга безопасности ВААРТ 60,0% пациентов испытывали одно или несколько побочных реакций, связанных с одним или несколькими компонентами ВААРТ. Большинство выявленных случаев побочных эффектов были несерьезными, ожидаемыми или обратимыми.

Часто неэффективность и побочные проявления антиретровирусной терапии были связаны с ранее существовавшими факторами риска: исходный уровень анемии или тромбоцитопении, уровень CD4-лимфоцитов (менее 200 клеток/мм³), скрытая печеночная недостаточность, кишечные паразитозы – лямблиозы, бластоцистозы, сопутствующее использование гепатотоксичных или нейротоксичных лекарственных препаратов, употребление инъекционных наркотиков в анамнезе, злоупотребление спиртных напитков, травматические повреждения головы и другие.

Неудовлетворительное соблюдение длительного курса терапии без мониторинга эффективности и переносимости применяемых лекарственных препаратов в значительной степени снижает эффективность и повышает риск развития побочных проявлений антиретровирусной терапии. Данные этого исследования указывают на то, что самые распространенные факторы, влияющие на качество лечения, включали в себя: неэффективность и побочные проявления антиретровирусной терапии, злоупотребление алкоголем и употребление инъекционных наркотиков в анамнезе, прием сопутствующих лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксичностью и наличие сопутствующих заболеваний организма.

Выводы:

1. Одним из факторов риска неэффективности и побочных проявлений высокоактивной антиретровирусной терапии могут быть кишечные паразитозы – лямблиоз и бластоцистоз;
2. Анемия является одним из наиболее часто встречающихся побочных эффектов высокоактивной антиретровирусной терапии;
3. Липодистрофия и периферическая полинейропатия встречаются в качестве отдаленных побочных действий высокоактивной антиретровирусной терапии.

Использованная литература:

1. Байжанов А.К., Ачилова М.М., Ярмухамедова Н.А. Влияние лямблиоза кишечника на гепатобилиарную систему у больных ВИЧ-инфекцией. Наука и образование в современном обществе: актуальные вопросы и инновационные исследования сборник статей IV Международной научно-практической конференции. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». – 2021. – 129 с.
2. Корецкая Н.М. Характеристика первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2017. № 2. 16-20.
3. Мавлянова Н.Т., Ризаев Ж.А., Хасанова Л.Э. Поражение полости рта у ВИЧ-инфицированных // Проблемы биологии и медицины 2020, №2 (118). - С. 184-189.
4. Макаров, В.К. Антиретровирусная терапия и эффективность лечения конфекии ВИЧ/туберкулез. Инфекционные болезни (новости, мнения, обучение). 2019. №2, 54- 58.
5. Манеров Ф.К. Пневмонии у ВИЧ-инфицированных детей в стадии СПИД. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. № 4. 90-95.
6. Познякова Е.А. Первичные мутации резистентности к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных детей. Сборник тезисов Всероссийского Конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Журнал инфектологии, приложение. 2010, 2, № 3. – Санкт-Петербург. 145.
7. Потекаев Н.С. Волосатая лейкоплакия как маркер ВИЧ-инфекции и СПИДа. Клиническая дерматология и венерология. 2018. № 4. 114-118.
8. Приказ №277 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан “О внедрении в практику национальных клинических протоколов по ВИЧ-инфекции” от 30.04.2018г. Том №1 и №2. Ташкент.
9. Ризаев Ж.А., Хасанова Л.Э., Мавлянова Н.Т. ВИЧ в стоматологической практике: современное состояние

- проблемы // Stomatologiya научно-практический журнал №2(79), Ташкент 2020. - С. 73-77.
10. Федяева О.Н. Прогнозирование приверженности антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией на основе выявленных факторов. Казанский медицинский журнал. 2014. №5 (т.95). 715-721.
 11. Фролова, Е. В. Паллиативная помощь при ВИЧ-инфекции / Справочник врача общей практики. 2017. № 3. - С. 8-14. 11
 12. Шагохин А.И. Ангиосаркома Капоши полости рта как индикатор и предиктор ВИЧ/СПИДА. Клиническая стоматология. 2017. № 3. - С. 36-38.
 13. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 2016. 180 с.
 14. Department of Health and Human Services. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, 2016.
 15. 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.
 16. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2016.
 17. European AIDS Clinical Society Guidelines. 2016. 95 p.
 18. Guaraldi G. Efficacy and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. Infection. 2009. - Vol. 37. - P. 250-255.
 19. Huldrych F.G., Michael S.S., Constance A.B. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2016. №316 (2): - P. 191-210.
 20. Kesserling A.M. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirap me-containing antiretroviral therapy. AIDS. 2009. Vol. 23. -P. 1689-1699.