

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ СТАРШЕ 40 ЛЕТ

Д.А. Гусев¹, С.А. Бузунова¹, А.А. Яковлев², В.Б. Мусатов², Л.В. Глыжина², С.А. Быков³, Е.А. Стребкова⁴, Ф.И. Нагимова⁵, Т.Н. Булатова⁶, О.Н. Конончук⁶, Р.Г. Яппаров⁷, С.В. Зайцев⁷, В.Н. Запольская⁸, О.Е. Чернова⁹, Ю.К. Плотникова¹⁰, В.Ю. Розенберг¹⁰, Э.И. Миронова¹¹, М.Г. Катягина¹²

¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Ростов-на-Дону, Россия

⁴Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁵Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Казань, Россия

⁶Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Кемерово, Россия

⁷Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Уфа, Россия

⁸Краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Россия

⁹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Тольятти, Россия

¹⁰Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Иркутск, Россия

¹¹Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Чебоксары, Россия

¹²Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Йошкар-Ола, Россия

Concomitant diseases and risk factors for their development in patients with HIV infection older than 40 years

D.A. Gusev¹, S.A. Buzunova¹, A.A. Yakovlev², V.B. Musatov², L.V. Glyzhina², S.A. Bykov³, E.A. Strebkova⁴, F.I. Nagimova⁵, T.N. Bulatova⁶, O.N. Kononchuk⁶, R.G. Yapparov⁷, S.V. Zajcev⁷, V.N. Zapol'skaja⁸, O.E. Chernova⁹, Yu.K. Plotnikova¹⁰, V.Yu. Rozenberg¹⁰, E.I. Mironova¹¹, M.G. Katjagina¹²

¹The Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

³The Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Rostov-on-Don, Russia

⁴Samara State Medical University, Samara, Russia

⁵The Republican Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan, Russia

⁶The Regional Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kemerovo, Russia

⁷The Republican Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ufa, Russia

⁸The Regional Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia

⁹The Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Toliatty, Russia

¹⁰The Regional Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Irkutsk, Russia

¹¹The Republican Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Cheboksary, Russia

¹²The Republican Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ioshkar-Ola, Russia

Резюме

Цель: оценка сопутствующих заболеваний (ССЗ) и факторов риска их развития в российской популяции ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет.

Материалы и методы: выполнен ретроспективный анализ карт 1872 ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет из 12 регионов России, включая оценку ССЗ, факторов риска их развития и 10-летний риск ССЗ по шкале SCORE. Все пациенты получали АРТ; сред-

Abstract

Objective: Evaluation of CVD and their risk factors in Russian 40+ HIV-infected patients is a key objective of the study.

Materials and Methods: A retrospective analysis of 1872 medical records of 40+ HIV-infected patients from 12 regions of Russia on HAART was performed, including assessment of CVD presence, their risk factors and 10-years CVD risk based on SCORE. All patients received ARV treatment;

няя продолжительность терапии составила 5 лет (1–2 года – 43 %, 3–5 лет – 29 %, более 5 лет – 28 %).

Результаты: наблюдалась высокая частота ССЗ: артериальная гипертензия – 48 %, включая нарушения мозгового кровообращения – 2 %; ИБС – 9 %, включая инфаркт миокарда – 6 %. Анализ сердечно-сосудистых факторов риска показал ожирение у 19 % пациентов, нарушения липидного обмена у 30 % пациентов, сахарный диабет у 5 %. Курение было отмечено у 51 % пациентов, систематическое употребление алкоголя у 61 %. 69 % имели риск смертельного ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE, у 16 % пациентов наблюдался высокий/очень высокий риск. Анализ нарушений метаболизма показал, что 99,4 % пациентов нуждаются в различных мерах по изменению образа жизни, 85 % нуждаются в гиполлипидемической терапии. Огнa треть пациентов постоянно получали сердечно-сосудистую терапию.

Заключение: в группе больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет чаще выявляются заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушение обмена веществ, по сравнению с общей популяцией. Анализ эффективности антиретровирусной терапии (АРТ) пациентов старше 40 лет дополнительно к вирусной нагрузке и уровню CD4 клеток должен включать анализ сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний. Для пациентов старшего возраста выбор режима АРТ особенно важен, учитывая риск развития и/или прогрессирования ССЗ и риск возникновения лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, ССЗ.

Введение

В 2016 г., по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, эпидемическая ситуация в стране продолжала ухудшаться: сохраняется высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, увеличилось общее число больных и число смертей ВИЧ-инфицированных, активизировался выход эпидемии из уязвимых групп населения в общую популяцию [1]. В то же время отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов благодаря наличию эффективной антиретровирусной терапии (АРТ), а также увеличению частоты выявления ВИЧ-инфекции среди пациентов старше 40 лет [2]. В связи с этим состояние здоровья ВИЧ-инфицированных стало определяться в большей степени наличием у них сопутствующей патологии и факторов риска ее развития.

В связи с этим в 2015–2016 гг. в 12 регионах Российской Федерации, представляющих собой территории с высокой, средней и малой пораженностью ВИЧ-инфекцией, был выполнен

the average duration of admission was 5 years (1–2 years – 43 %, 3–5 years – 29 %, over 5 years – 28 %).

Results: High incidence of CVD was observed: hypertension – 48 %, including cerebrovascular disease – 2 %; CAD – 9 %, including myocardial infarction – 6 %. Analysis of cardiovascular risk factors showed that 19 % were overweight, lipid metabolism disorders were detected in 30 % of patients, diabetes in 5 %. 51 % of patients smoked, systematic intake of alcohol in 61 % of patients. 69 % of patients had a risk of fatal CVD within 10 years based on SCORE, 16 % of patients had a high/very high risk. Analysis of metabolic parameters showed that 99,4 % of patients needed lifestyle improvement measures, 85 % needed lipid lowering medication. One third of patients were constantly taking cardiovascular medications.

Conclusions: CVD and metabolic disorders are more common for 40+ HIV-infected patients than for general population. ART assessment in 40+ patients additionally to viral load and CD4 level, should include analysis of cardiovascular risk factors and comorbidities. In elder patients ART regimen choice is particularly important, considering the risks of development and/or progression of CVD and risk of drug-drug interactions development.

Key words: HIV-infection, ART, comorbidities, co-medication, CVD.

ретроспективный анализ амбулаторных карт 1872 больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет, получавших АРТ.

Цель исследования – оценить наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска их развития у ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет, находящихся на АРТ.

Материалы и методы

Произведена оценка наличия сердечно-сосудистой патологии, факторов риска ее развития, 10-летний прогноз риска развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) по шкале SCORE.

Характеристика пациентов представлена в таблице. Соотношение мужчин и женщин, принявших участие в исследовании, составляло 49/51%. Средний возраст пациентов варьировал в пределах $48 \pm 7,1$ лет. На момент исследования все пациенты получали АРТ, средняя продолжительность приема составляла 5 лет (рис. 1). Более 5 лет АРТ получали 29% из опрошенных, 28% получали терапию в течение 3–5 лет и 43% пациентов находились на терапии в течение 1–2 лет.

Таблица

Характеристика пациентов

Показатель	Значения
Мужчины/женщины (%)	41/59
Возраст (годы)	48 + 7,1
Прием АРТ (%)	100
Принимаемая АРТ	ННИОТ – 43%, ИП – 50%, ИИ (ралтегравир) – 10%, ИС (энфувиртид) – 2%, ИССР (маравирик) – 1%
Вирусная нагрузка <40 копий/мл (%)	77
Вирусная нагрузка >40 копий/мл (%)	23
CD4 >350 кл/мкл, n (%)	68
CD4 < 350 кл/мкл, n (%)	32

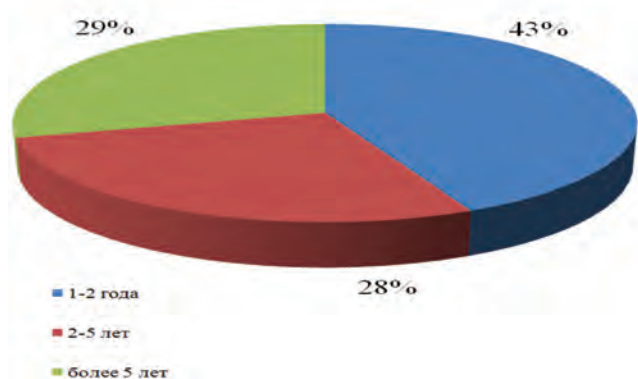


Рис. 1. Продолжительность приема АРТ

Результаты и обсуждение

Принимаемая АРТ распределилась следующим образом: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) – 43%, ингибиторы протеазы (ИП) – 50%, ингибиторы интегразы (ралтегравир) – 10%, ингибиторы слияния (энфувиртид) – 2%, ингибиторы ССR5 (маравирик) – 1%.

Несмотря на высокую приверженность и длительный прием АРТ, у 1/3 пациентов сохранялись признаки иммуносупрессии: подавленная вирусная нагрузка (<40 коп./мл) отмечалась у 77% ВИЧ-инфицированных, определяемая вирусная нагрузка (>40 коп./мл) – у 23%, при этом уровень CD4>350 кл/мкл имели 68% пациентов, а CD4<350 кл/мкл – 32%.

Значимыми факторами сохранения иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет, длительно принимающих АРТ, являются наличие обширного спектра сопутствующей «возрастной» патологии и факторов риска ее развития, разнообразие лекарственных препаратов, при-

маемых для купирования сопутствующих заболеваний, наличие межлекарственных взаимодействий при одновременном приеме АРТ и других групп фармакологических препаратов.

У изученных пациентов отмечалась высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе: гипертоническая болезнь – 48%, в том числе нарушения мозгового кровообращения – 2%; ИБС – 9%, в том числе инфаркт миокарда – 6%. Сведения о наследственной предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы сообщили 29% больных (рис. 2).

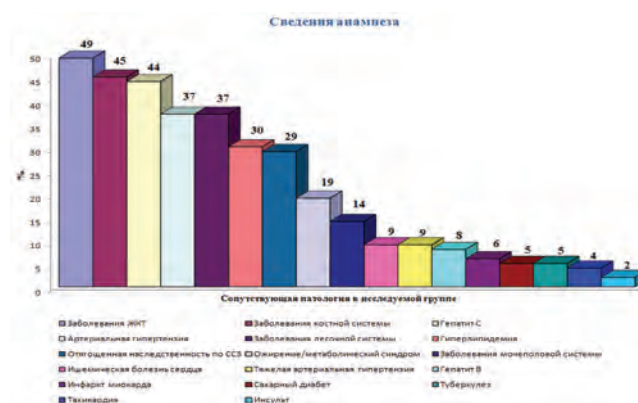


Рис. 2. Частота сопутствующей патологии в исследуемой группе

Анализ факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемой группе пациентов показал, что 19% имели избыточную массу тела, нарушения липидного обмена выявлены у 30% пациентов, сахарный диабет – у 5%. Более половины пациентов имели вредные привычки: курение – 51%, систематический прием алкоголя – 61% пациентов.

В результате построения многофакторной регрессионной модели установлен двукратно повышенный риск определяемой вирусной нагрузки среди пациентов, злоупотребляющих алкоголем и 1,5-кратно повышенный риск развития гипертонической болезни в сравнении с пациентами, не принимающими алкоголь.

Оценка риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) показала, что 69% пациентов исследуемой группы имели риск развития такого заболевания, при этом у 16% отмечался высокий и очень высокий риск (рис. 3).

Исследование метаболических показателей у ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет, получающих АРТ, показало, что 99,4% из них нуждаются в мерах, направленных на оздоровление образа жизни, а 85% требуется медикаментозная коррекция для нормализации липидного обмена (рис. 4).

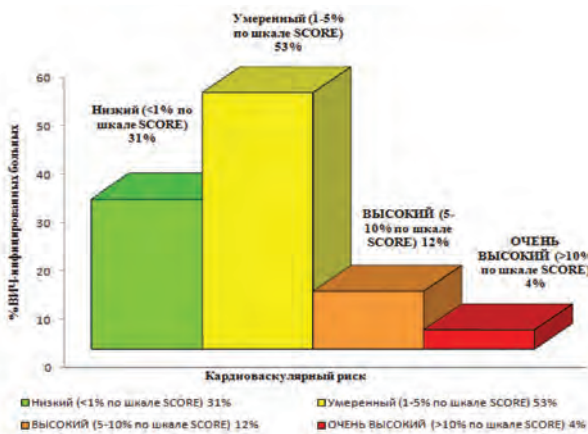


Рис. 3. Оценка риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет по шкале SCORE в исследуемой группе

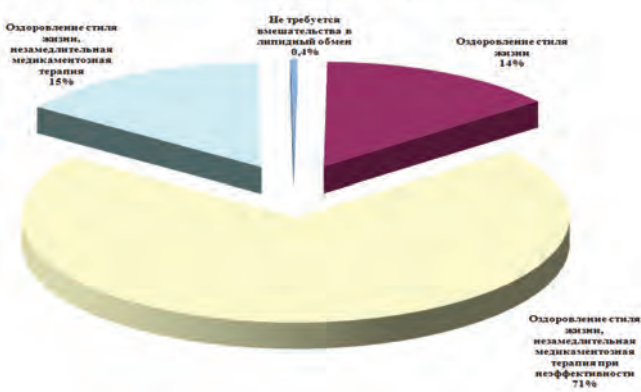


Рис. 4. Количество (%) пациентов, нуждающихся в коррекции метаболических показателей

Не менее важной проблемой при выборе схемы АРТ у пациента с сопутствующей патологией является наличие межлекарственных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и лекарственными средствами для лечения соматической патологии. Так, например, в исследуемой группе 27,5% пациентов параллельно с АРТ принимали гипотензивные препараты, 16,3% — статины либо комбинации этих препаратов (рис. 5). В группе гипотензивных препаратов 27% приходилось на ингибиторы АПФ, 23% — на диуретики, 13% составляли бета-блокаторы, 4% — блокаторы кальциевых каналов, 1% — антагонисты рецепторов ангиотензина.

В настоящее время достаточно хорошо изучены взаимодействия антиретровирусных препаратов (АРП) и антигипертензивных средств, позволяющие сделать грамотный выбор в пользу минимизации нежелательных лекарственных взаимодействий. Большинство АРП, как и большинство дру-

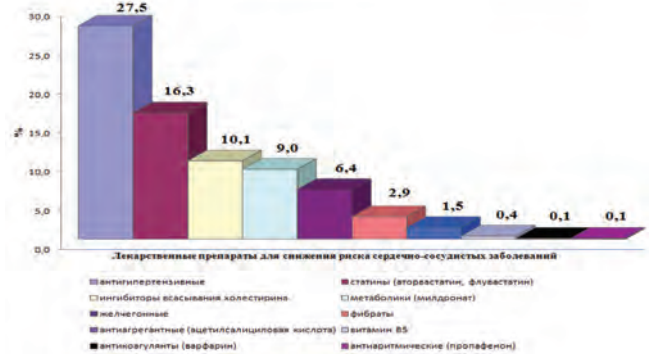


Рис. 5. Количество (%) пациентов, получающих лекарственные препараты для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний

гих фармакологических препаратов, метаболизируются с участием цитохрома Р450, но существуют препараты, метаболизирующиеся по другому пути (ралтегравир), в чем имеется явное преимущество при назначении пациентам, вынужденным принимать пожизненно препараты для лечения сопутствующих заболеваний [3].

Существующая стратегия ВОЗ в отношении ССЗ утверждает, что люди, страдающие ССЗ или подвергающиеся высокому риску развития таких заболеваний (в связи с наличием одного или нескольких факторов риска, таких как повышенное давление, диабет, ожирение, гиперлипидемия) или уже развившегося заболевания, нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи путем консультирования и, при необходимости, приема лекарственных средств [4]. В связи с этим появляются новые задачи для врачей-инфекционистов в отношении оптимизации диспансерного наблюдения и лечения людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), старших возрастных групп с учетом наличия факторов риска развития «возрастной» патологии.

Неслучайно в рекомендациях ведущих специалистов в области ВИЧ-инфекции (Рекомендации EASC по лечению ВИЧ инфекции (версия 7.02), 2014 г., Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией 2016 г.) определен четкий алгоритм действий в отношении обязательного определения риска развития ССЗ. Наличие кардиоваскулярного риска у ВИЧ-инфицированного пациента осложняет задачу подбора АРТ. Хорошо известно, что многие препараты, рекомендуемые для назначения в 1-й линии из группы НИОТ, ННИОТ, ИП опасны в отношении риска развития инфарктов миокарда, инсультов, дислипидемии, сахарного диабета [5]. Включение в схемы АРТ ралтегравира сопровождается значимым улучшением липидного профиля крови, прежде всего снижением кон-

центрации триглицеридов в плазме крови, что существенно уменьшает риски развития ССЗ [6, 7]. В исследовании SPIRAL доказано, что у пациентов, переведенных с режима терапии на основе ИП/ритонавира на режим терапии на основе ралтегравира, отмечалось достоверное снижение концентрации липидов в сыворотке крови [6, 7]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией старшей возрастной группы особенно важен правильный выбор схемы АРТ с учетом рисков развития и/или прогрессии соматических заболеваний.

Согласно стратегии ВОЗ в отношении антиретровирусных препаратов для обеспечения длительного (пожизненного) лечения большого числа людей с ВИЧ, АРТ должна иметь: высокую эффективность, максимальную безопасность, удобство приема, оптимальное соотношение: цена/эффективность/переносимость.

Выводы

1. В группе больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет часто выявляются заболевания сердечно-сосудистой системы и нарушения обмена веществ.

2. Выявлен высокий процент пациентов, которые постоянно принимают лекарственные препараты для коррекции сопутствующей патологии помимо АРТ.

3. У 69% пациентов с ВИЧ старше 40 лет существует умеренный, высокий или очень высокий риск развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет.

4. При оценке эффективности АРТ недостаточно рассматривать показатели РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов, необходимо учитывать состояние здоровья пациента, имеющего, кроме ВИЧ-инфекции, факторы риска развития сопутствующей патологии.

5. Знание сопутствующей соматической патологии у пациента с ВИЧ-инфекцией старшей воз-

растной группы в настоящее время является основой современного выбора эффективной и экономически целесообразной схемы АРТ.

Литература

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2016 г.
2. Nicolai Lohse et al, Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med.* Jan. 16, 2007;146:87-95
3. <http://www.hiv-druginteractions.org/>
4. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред.: С. Мендис, П. Пуска, Б. Норвинг. — Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2013.
5. EACS Guidelines version 8.2, January 2017
6. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* May 1 2013;63(1):77-85.
7. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV infected patients: the SPIRAL study. *AIDS.* 2010;24(11):1697-1707.

References

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2016 г.
2. Nicolai Lohse et al, Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med.* Jan. 16, 2007;146:87-95
3. <http://www.hiv-druginteractions.org/>
4. Vsemirnyj atlas profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolovaniy i bor'by s nimi. Pod red.: Mendis S, Puska P, Norrving B. Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija, Zheneva, 2013
5. EACS Guidelines version 8.2, January 2017
6. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* May 1 2013;63(1):77-85.
7. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV infected patients: the SPIRAL study. *AIDS.* 2010;24(11):1697-1707.

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)251-08-53, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Бузунова Светлана Анатольевна — заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)251-08-53, e-mail: Buzunovasa@mail.ru

Яковлев Алексей Авенирович — заведующий кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: aay28@yandex.ru

Мусатов Владимир Борисович — доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматологии Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: doctormusatov@gmail.com

Глыжина Лариса Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматологии Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: petrlara@yavdex.ru

Быков Сергей Александрович — заместитель главного врача по лечебной работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(863)219-80-48, e-mail: bykov_s_a_63@mail.ru

Стребкова Елена Алексеевна — доцент кафедры инфекционных болезней, заведующая инфекционным отделением № 2 клиники инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)260-06-39, e-mail: eastrebkova@gmail.ru

Нагимова Фируза Идиятуловна — заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(843)238-19-06, e-mail: nagimova@list.ru

Булатова Татьяна Николаевна — директор Кемеровского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(384)254-90-12, e-mail: ozpbs@list.ru

Конючук Ольга Николаевна — заведующая лечебным отделом Кемеровского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(384)254-90-12, e-mail: onk-med@rambler.ru

Яппаров Рафаэль Галиевич — главный врач Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(347)251-11-36, e-mail: rafaelyapparov@yandex.ru

Зайцев Сергей Владимирович — заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(347)251-11-36, e-mail: sergeyzaicev70@mail.ru

Запольская Валентина Николаевна — врач-инфекционист Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(342)285-04-62, e-mail: aidscentr@mail.ru

Чернова Оксана Эдуардовна — руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД, к.м.н.; тел.: 8(8482)31-25-97, e-mail: 23oks@mail.ru

Плотникова Юлия Кимовна — главный врач Областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(3952)77-79-58, e-mail: plot18@yandex.ru

Розенберг Владимир Яковлевич — заместитель главного врача по медицинской части Областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)464-93-29, e-mail: govlad@inbox.ru

Миронова Эльвира Ивановна — заведующая клинико-диагностическим отделением Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(8352)62-41-10, e-mail: mirelv@mail.ru

Катягина Марина Германовна — заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8-8362-63-05-80, e-mail: katygina@yandex.ru