

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-039

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ВИЧ В КРОВИ ДЛЯ МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*А.С.Подымова*

Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями, Свердловская область

### THE USE OF HIV LOAD DETERMINATION FOR MONITORING THE QUALITY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN SVERDLOVSK REGION

*A.S.Podymova*

Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Sverdlovsk Region, Russia

© А.С.Подымова, 2016 г.

Цель исследования. Оценить эффективность антиретровирусной терапии у больных с ВИЧ-инфекцией на территории Свердловской области. Выявить воздействие работы мультипрофессиональной команды на успех антиретровирусной терапии. Изучить динамику показателя неопределяемой вирусной нагрузки за 2 года. Материалы и методы. На основании анализа информации, внесенной в клиническую электронную базу данных, выполнено исследование вирусологической эффективности АРВТ на территории всей Свердловской области в 2013 и 2015 годах, определены доли пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой крови в городах региона. Вирусологический успех определялся достижением уровня ВИЧ в крови менее 50 копий/мл последовательно 2 раза. Исследована динамика доли пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой за 2 года наблюдения. Результаты. В Свердловской области доля больных с ВИЧ-инфекцией с неопределяемой вирусной нагрузкой в последних 2-х исследованиях составила 63,9 и 70,6% в 2013 и 2015 годах соответственно. Варьирование показателей достигнутого вирусологического успеха на разных территориях Свердловской области составляло от 80,1 (г. Каменск-Уральский) до 27,1% (г. Дегтярск) в 2013 году и от 89,2 до 31,7% в 2015-м на тех же территориях. Наличие мультипрофессиональной команды на территории области ассоциировалось с большей долей пациентов с подавленной вирусемией ВИЧ (68,6 и 76% при наличии мультипрофессиональной команды в 2013 и 2015 годах, соответственно, против 52,3 и 58,1% без нее). Заключение. Мониторинг уровня вирусемии ВИЧ, по данным единой электронной информационной системы, может служить инструментом для оценки качества медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией. Наличие мультипрофессиональной команды на территории коррелировало с большей вероятностью вирусологического успеха. С 2013 по 2015 год в Свердловской области увеличилась доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой.

**Ключевые слова:** антиретровирусная терапия, неопределяемая вирусная нагрузка, качество медицинской помощи.

Study objectives: To assess the effectiveness of antiretroviral therapy in HIV patients living in Sverdlovsk Region, to examine the impact of operation of a multiprofessional team on the successfulness of antiretroviral therapy, and to study the 2-year dynamics of cases having undetectable HIV loads. Materials and methods: Based on digital database information, the virological effectiveness of ART in Sverdlovsk Region in 2013–2015 was assessed and the proportion of HIV patients having undetectable HIV loads was determined. The virological success was assumed to be a case where HIV load was found to be below 50 copies per 1 mL of blood two times successively. Changed in the proportion of HIV patients having undetectable HIV loads were traced for two years. Results: In Sverdlovsk Region, the proportion of HIV patients having undetectable HIV load upon two successive tests was 63,9% and 70,6% in 2013 and 2015, respectively. The proportion of virological success cases varied in different territories from 80,1% (in Kamensk-Uralskiy) to 27,1% (in Degtiarsk) in 2013 and from 89,2% to 31,7% in 2015 in the same places. The operation of a multiprofessional team in a territory was associated with a higher proportion of HIV patients with suppressed viremia (68,6% and 76% where a multiprofessional team was present in 2013 and 2015, respectively, vs. 52,3% and 58,1% where no such team was organized). Conclusion: HIV load monitoring based on data included in a unified informa-

tional system may be used to assess the quality of health care provided to HIV patients. The presence of a multiprofessional team correlated with higher rates of virological success. From 2013 to 2015, the proportion of HIV patients having undetectable HIV loads increased in Sverdlovsk Region.

**Key words:** antiretroviral therapy, undetectable viral load, quality of medical care.

**Введение.** Антитретовирусная терапия (АРВТ) на современном этапе не позволяет излечить человека от ВИЧ-инфекции, но дает возможность остановить активную репликацию вируса в его организме. Пациенты, принимающие эффективную АРВТ, подвержены существенно меньшему риску развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний, представляют меньшую эпидемиологическую угрозу для других людей [1, 3, 4].

Вирусная нагрузка (ВН) — содержание РН в крови является объективным критерием успеха ВААРТ, в меньшей степени зависит от особенностей макроорганизма, чем показатели иммунитета или клинического обследования.

По данным CDC в США, неопределяемая ВН была достигнута в 77% случаев назначенной высокоактивной антитретовирусной терапии [2]. Мы не встретили в доступных нам источниках систематизированных данных о доле пациентов с достигнутой неопределяемой ВН в регионах Российской Федерации.

В Свердловской области на 1 октября 2015 года было зарегистрировано более 64 тысяч живых больных с ВИЧ-инфекцией. Регион лидирует в Российской Федерации по общему кумулятивному числу выявленных случаев ВИЧ-инфекции. На эту же дату число пациентов, получающих АРВТ, превысило 18 тысяч человек.

С целью контроля качества оказываемой медицинской помощи в Свердловской области разработана система мониторинга ряда объективных показателей. Одним из основных показателей, мы полагаем, является достигнутое подавление репликации ВИЧ у пациентов, получающих АРВТ.

**Материалы и методы исследования.** Было проведено одномоментное исследование всей когорты больных с ВИЧ-инфекцией, проживающих на территории Свердловской области. Информация о пациентах была дважды актуализирована из клинической базы данных Свердловского областного центра профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД) в октябре 2013-го и октябре 2015 года.

Полученные массивы данных группировались по территориям Свердловской области, в группах

рассчитывались показатели, характеризующие охват и качество проводимой антитретовирусной терапии.

Вирусологический успех расценивался по результатам ПСР-анализа крови на ВИЧ. В рамках данной работы, при показателе ВН менее 50 копий/мл в двух последних исследованиях — регистрировался успех терапии, при показателе, равном или превышающем 50 копий/мл в двух последних исследованиях — случай оценивался как «неудача». Нами учитывались только те пациенты, которые получали АРВТ не менее 24 недель.

Исследования ВН проводились в лаборатории Центра СПИД, на оборудовании фирмы Abbot.

Для получения информации использовали собственную базу данных. Качество формализованных данных в компьютерной системе было признано удовлетворительным. Оценочный показатель доли ошибочно и некорректно введенной информации не превышает 2–3%.

Защищенные рабочие места установлены на базах кабинетов инфекционных заболеваний и клинико-диагностических кабинетов, филиалов Центра СПИД, в областном противотуберкулезном диспансере, в учреждениях управления исполнения наказаний (УИН) и объединены в защищенную сеть.

Основной блок базы данных содержал клиническую информацию. Информация вносится из нескольких источников: аппаратный ввод результатов лабораторных анализов, ввод информации оператором, заполнение врачом или медицинской сестрой клинических параметров во время визита пациента.

С 2012 года в ряде городов Свердловской области функционировали мультипрофессиональные команды (МПК). В своем исследовании мы учитывали наличие или отсутствие МПК на каждой территории региона. В каждую МПК входили врач (фельдшер), медицинская сестра, психолог и/или социальный работник. Продолжительность работы МПК на разных территориях была неодинаковой и варьировала от 5 лет до 1 года. В исследовании мы не учитывали состав МПК и продолжительность ее работы.

При определении доли 2-кратной «нулевой» ВН — мы рассчитывали ее от группы пациентов, получающих АРВТ не менее 182 дней до момента исследования.

Мы исключили из исследования всех пациентов, не зарегистрированных как жители Свердловской области, поскольку данная группа не могла быть учтена однозначно на любой из территорий.

В исследовании не использовались данные о пациентах, находящихся на территории Свердловской области в учреждениях УИН, в связи с низким качеством формализованных данных.

Нами были также исключены из исследования все пациенты тех территорий, в которых количество лиц, получающих АРВТ в 2013 году, не превышало 25 человек. Исключение было выполнено с целью недопущения статистических ошибок по причине малого числа наблюдений. Доля исключенных с небольших территорий пациентов составила 3% от количества получающих АРВТ более 24 недель.

Для соблюдения условий корректного формирования массива информации мы не учитывали как вирусологический успех те случаи, когда анализ на ВН не проводился более 365 дней — всего 233 человека. Все такие случаи автоматически зачислялись в группу «неуспешной» АРВТ.

Таким образом, критерии исключения в настоящем исследовании были направлены на уменьшение доли «успешной» АРВТ, чтобы избежать ошибочных, излишне оптимистичных суждений о качестве лечения.

Первичную оценку вероятных воздействий в исследовании проводили с помощью таблиц сопряженности и графиков в программе Statistica-6 компании Statsoft.

Поскольку доля успешной АРВТ на сайте наблюдения — относительная величина, мы применяли методы непараметрической статистики. Сила корреляционной связи рассчитывалась в программе с помощью коэффициента Спирмена. Выполнялся поиск корреляционных связей между показателями охвата АРВТ пациентов с ВИЧ, показателями назначенного лечения нуждающимся пациентам ( $CD4 < 350$  клеток/мкл) и величиной достигнутого вирусологического успеха.

Была выполнена стратификация по признаку наличия (отсутствия) на сайте работающей мультидисциплинарной команды. Различия между двумя выборками рассчитывались с использованием критерия  $\chi^2$ .

**Результаты и их обсуждение.** Подготовленные сводные результаты компьютерного мониторинга ВН оценивались по каждому из 50 муниципальных образований, в которых приказом Министерства здравоохранения Свердловской области определе-

ны медицинские организации, уполномоченные оказывать помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией (44 сайта), и отдельно — Екатеринбург (6 сайтов Центра СПИД). Кроме этого, проведено обобщение результатов по месту наблюдения пациента — Центр СПИД и его филиалы, медицинские организации в муниципальных образованиях Свердловской области (далее — МО) (табл. 1).

В Центре СПИД показатель вирусологического успеха достоверно выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с аналогичным показателем в медицинских организациях МО, а также замечен его рост (с 72,4% в 2013-м до 81,7% в 2015 году), что отличается от аналогичного показателя в медицинских организациях МО (рост с 54,9% в 2013-м до 59,8% — в 2015 году).

Относительные показатели АРВТ в медицинских организациях МО значительно варьировались. Так, доля получающих ВААРТ от общего количества выявленных случаев ВИЧ-инфекции на территориях области колебалась в 2013 году от 12,2 до 36,2% (медиана 23%), в 2015-м — от 12,8 до 43,8% (медиана 28%); доля проводимой 182 дня АРВТ от группы нуждающихся в АРВТ ( $CD4 < 350$  клеток/мкл) колебалась от 30,1 до 100% (медиана 61,2%) в 2013 году и от 34,5 до 100% в 2015-м (медиана 64,2%).

Доли пациентов с неопределяемой ВН двукратно от числа получающих АРВТ 182 дня колебались от 27,1 до 89%. График медиан и квантилей относительных показателей АРВТ представлен на рисунке 1.

Проведенный корреляционный анализ переменных, помимо очевидных взаимосвязей (между числом пациентов и количеством нуждающихся в АРВТ, количеством получающих АРВТ и количеством с ВН двукратно менее 50 копий/мл), выявил умеренную отрицательную связь между долями пациентов с дважды неопределяемой ВН и охватом АРВТ нуждающихся в ней пациентов ( $CD4 < 350$  клеток/мкл) (рис. 2).

Коэффициент корреляции R Спирмена составил — 0,4, степень достоверности была высокой ( $p < 0,01$ ).

Была закономерно выявлена сильная положительная связь ( $R = 0,8$ ) между долей пациентов, взятых на АРВТ (от общего числа всех зарегистрированных больных), и показателем охвата нуждающихся в АРВТ.

Разделив все сайты наблюдения в Свердловской области по признаку: работала или нет МПК, мы получили существенные различия в доле пациентов

Таблица 1

## Сводные данные о количестве пациентов на АРВТ в Свердловской области и относительные показатели успеха

| Показатели                                                                |         | Наименование медицинских организаций |                                                      | Итого по Свердловской области |
|---------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                           |         | Центр СПИД и его филиалы             | Медицинские организации в муниципальных образованиях |                               |
| Всего зарегистрировано живых ВИЧ+                                         | 2013 г. | 23 867                               | 19 809                                               | 43 676                        |
|                                                                           | 2015 г. | 28 565                               | 23 442                                               | 52 007                        |
| Последние CD4<350 клеток/мкл («нуждались в АРВТ»)                         | 2013 г. | 8214                                 | 7700                                                 | 15 914                        |
|                                                                           | 2015 г. | 10 894                               | 10 475                                               | 21 369                        |
| АРВТ продолжается 182 дня и более                                         | 2013 г. | 4780                                 | 4536                                                 | 9316                          |
|                                                                           | 2015 г. | 6543                                 | 6762                                                 | 13 305                        |
| Доля на АРВТ более 182 дней от кол-ва зарегистрированных (от общего ВИЧ+) | 2013 г. | 20,0%                                | 22,9%                                                | 21,3%                         |
|                                                                           | 2015 г. | 22,9%                                | 28,8%                                                | 25,6%                         |
| Доля на АРВТ от нуждающихся (CD4<350 клеток/мкл)                          | 2013 г. | 58,2%                                | 58,9%                                                | 58,5%                         |
|                                                                           | 2015 г. | 60,1%                                | 65,6%                                                | 62,3%                         |
| ВН<50 копий/мл последние 2 исследования                                   | 2013 г. | 2488                                 | 2488                                                 | 5950                          |
|                                                                           | 2015 г. | 4047                                 | 4077                                                 | 9393                          |
| Доля с ВН<50 копий/мл 2 раза от получающих АРВТ 182 дня и более           | 2013 г. | 72,4%                                | 54,9%                                                | 63,9%                         |
|                                                                           | 2015 г. | 81,7%                                | 59,8%                                                | 70,6%                         |
| Наличие МПК                                                               |         | Да                                   | в 10 — Да                                            |                               |

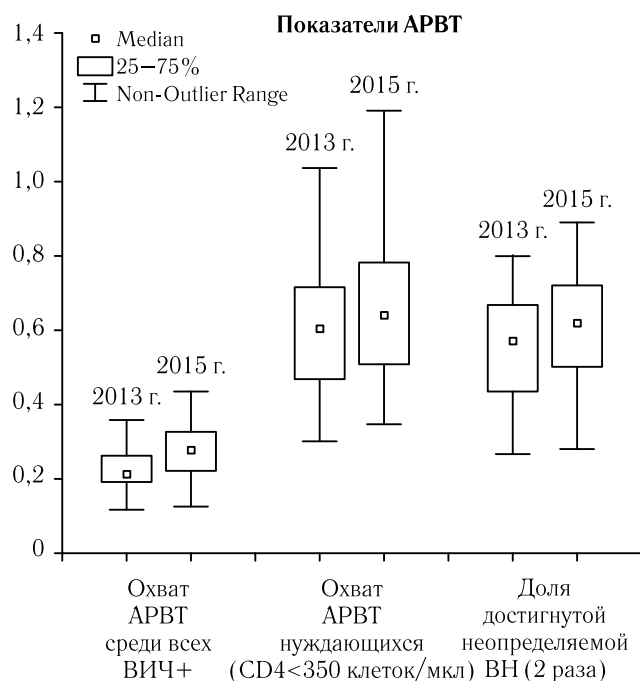
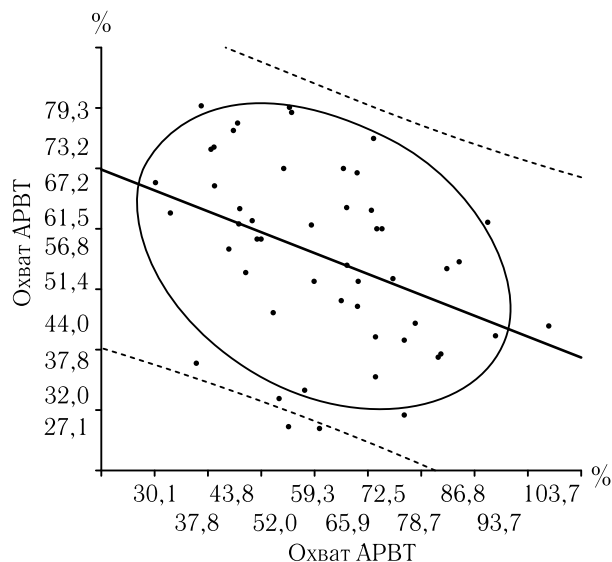


Рис. 1. Разброс относительных показателей АРВТ на территории Свердловской области.

с ВН менее 50 копий/мл. В целом, по Свердловской области этот показатель был достоверно выше на тех территориях, где работала МПК (табл. 2).

Распределение долей пациентов с ВН менее 50 копий/мл дважды по территориям Свердловской области в зависимости от наличия или отсутствия работающей МПК представлено на рисунке 3.



ВН<50: копий/мл 2 раза и охват АРВТ нуждающихся  
 $R = -0,3973$ ,  $p = 0,0043$

Рис. 2. Корреляция между неопределяемой ВН 2 раза и охватом АРВТ нуждающихся.

Заметно существенное отличие медианы успешной АРВТ на территориях области в зависимости от наличия МПК как в 2013, так и в 2015 году. Однако при среднем уровне вирусологического успеха на территориях с МПК (71,1%) крайние его значения колебались от 38,9 до 80,1% в 2013 году и от 39,1 до 89,2% через 2 года.

Нами не было выявлено взаимосвязи между количеством зарегистрированных больных с ВИЧ-

Таблица 2

Доли пациентов с ВН менее 50 копий/мл дважды в зависимости от наличия на территории МПК

| Год     |          | Нуждается в АРВТ (CD4<350 клеток/мкл) | ВН не определяется дважды | Выявляется вирусемия в одном или 2-х последних анализах | Доля ВН не определяется дважды | $\chi^2$         |
|---------|----------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|
| 2013 г. | Нет МПК  | 2702                                  | 1412*                     | 1290*                                                   | 52,3%                          | 222,3 $p<0,0001$ |
|         | Есть МПК | 6614                                  | 4538*                     | 2076*                                                   | 68,6%                          |                  |
| 2015 г. | Нет МПК  | 4007                                  | 2329*                     | 1678*                                                   | 58,1%                          | 429,8 $p<0,0001$ |
|         | Есть МПК | 9298                                  | 7064*                     | 2234*                                                   | 76,0%                          |                  |

\* — данные, которые были использованы в таблице сопряжения 2x2 для вычисления критерия  $\chi^2$ . Учитывая большое количество случаев наблюдения, нами не использовалась поправка Йетса на непрерывность.

инфекцией с числом нуждающихся в АРВТ (CD4<350 клеток/мкл) и числом получающих ее с относительными показателями АРВТ (охват АРВТ и доли успешной АРВТ).

Одномоментное статистическое исследование при использовании большого количества случаев наблюдения позволило сформировать валидный массив для статистических наблюдений, позволяющий про-

кации ВИЧ. Величина ВН 200 копий/мл превышает безопасный для пациентов уровень вирусемии. В последние несколько лет появились работы, свидетельствующие о том, что очень низкая, но определяемая ВН является в будущем предиктором вирусологических неудач [5, 6]. Двукратно достигнутый уровень ВН<50 копий/мл, на наш взгляд, является жестким, но объективным критерием достигнутого успеха и использовался нами как основной.

Выявленная (умеренной силы) отрицательная корреляционная связь между охватом АРВТ пациентов с CD4<350 клеток/мкл и успехом АРВТ требует дополнительного изучения совместно со специалистами медицинских организаций МО, поскольку эта связь не подтверждается при разделении МО по признаку наличия или отсутствия МПК ( $p>0,05$ ).

В данном исследовании мы не описываем влияние выбора схем АРВТ на вирусологический успех. Перед исследованием в 2013 и в 2015 годах нами не были выявлены существенные отличия в предпочтительных схемах АРВТ, назначаемых пациентам в разных МО региона, которые могли бы стать причиной разброса относительных показателей ее качества. Не изменился и спектр схем АРВТ с 2013 по 2015 год.

**Заключение.** В Свердловской области средняя доля пациентов с успешной АРВТ (менее 50 копий/мл дважды) составила 63,9% при учете двух последних результатов РСР на ВИЧ в 2013 году и 70,6% в 2015-м. В Центре СПИД показатель вирусологического успеха достоверно выше ( $p<0,001$ ) по сравнению с аналогичным показателем в медицинских организациях МО.

В ходе проведенного исследования относительных показателей доли пациентов с достигнутой неопределяемой ВН выявлен их существенный разброс, который варьировал на разных территориях Свердловской области от 80,1% (г. Каменск-Уральский) до 27,1% (г. Дегтярск) в 2013 году и от 89,2 до 31,7% в 2015-м на тех же территориях.

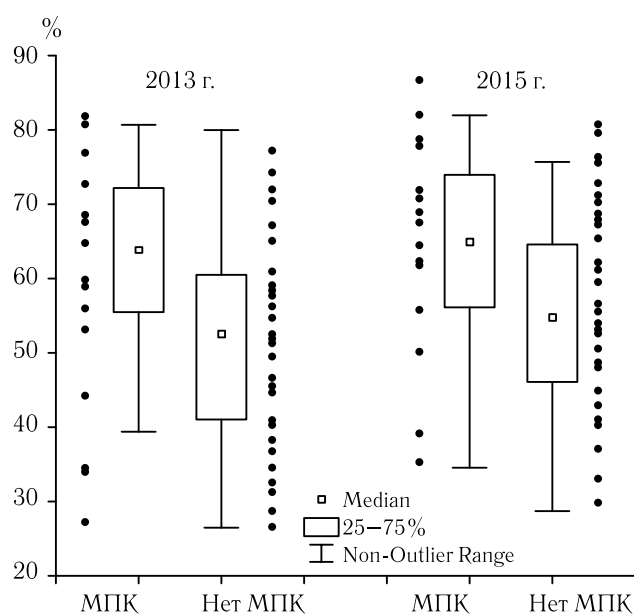


Рис. 3. Доля ВН<50 клеток/мкл 2 раза. Наличие или отсутствие МПК.

водить мониторинг ВН в каждом учреждении здравоохранения для принятия управленческих решений.

Если сравнивать средние показатели успеха АРВТ в Свердловской области (70,6%) с данными CDC, то, на первый взгляд, они ниже, чем в США (77%). Однако критерий CDC был установлен при ВН менее 200 копий/мл. По нашим собственным данным, на территории Свердловской области однократно достигнута вирусная супрессия менее 200 клеток/мкл в 87% случаев терапии. В своем исследовании мы решили не использовать такой уровень вирусемии, как индикатор подавления репли-

Наличие мультипрофессиональной команды на территории области ассоциировалось с большей долей пациентов с подавленной вирусемией ВИЧ (68,6 и 76% при наличии МПК в 2013 и 2015 годах соответственно, против 52,3 и 58,1% без нее).

Показатель вирусологического успеха имел средней силы отрицательную связь с показателем охвата АРВТ группы нуждающихся в ней пациентов ( $CD4 < 350$  клеток/мкл).

Мониторинг уровня вирусемии ВИЧ, по данным единой электронной информационной системы

Центра СПИД, может служить инструментом для оценки качества медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией, а именно — успешности АРВТ на территории региона.

Констатация показателя доли успешной АРВТ на сайте наблюдения не дает возможности однозначно локализовать причину вирусологического неуспеха и требует проведения дальнейших исследований для определения ведущих факторов, влияющих на достижение неопределяемой ВН у больных с ВИЧ-инфекцией на разных территориях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy // *N. Engl. J. Med.*, 2011. — Vol. 365. — P. 493–505.
2. Vital Signs: HIV Prevention Through Care and Treatment. — United States: Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. — December 2, 2011. — Vol. 60 (47). — P. 1618–1623 (Available at <http://www.cdc.gov/mmwr>).
3. CDC. Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey. — Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. — 2010 (Available at <http://www.cdc.gov/brfss>. Accessed October 25, 2011).
4. Torian L.V., Wiewel E.W. Continuity of HIV-related medical care, New York City, 2005–2009: do patients who initiate care stay in care? *AIDS Patient Care STDS*. — 2011. — Vol. 25. — P. 79–88.
5. Tripathi A., Youmans E., Gibson J.J., Duffus W.A. The impact of retention in early HIV medical care on viro-immunological parameters and survival: a statewide study // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. — 2011. — Vol. 27. — P. 751–758.
6. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. — WHO, June 2013. — P. 22–28.

## References

1. Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy, *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 365, pp. 493–505.
2. <http://www.cdc.gov/mmwr>.
3. <http://www.cdc.gov/brfss> (accessed October 25, 2011).
4. Torian L.V., Wiewel E.W. Continuity of HIV-related medical care, New York City, 2005–2009: do patients who initiate care stay in care? *AIDS Patient Care STDS*, 2011, vol. 25, pp. 79–88.
5. Tripathi A., Youmans E., Gibson J.J., Duffus W.A. The impact of retention in early HIV medical care on viro-immunological parameters and survival: a statewide study, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2011, vol. 27, pp. 751–758.
6. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, WHO, June 2013, pp. 22–28.

Статья поступила 15.03.2016 г.

### Сведения об авторе:

Подымова Анжелика Сергеевна — к.м.н., главный врач Свердловского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Екатеринбург, ул. Ясная, 46, e-mail: [glvrach@livehiv.ru](mailto:glvrach@livehiv.ru).