

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ АРТ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРА ИНТЕГРАЗЫ

А.В.Самарина^{1,2}, Н.С. Дылдина¹, Е.К. Фертих¹, Е.Б. Ястребова^{1,2}, И.А. Абрамова¹, Д.А. Гусев^{1,2}

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

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Россия

Lipid abnormality correction by integrase inhibitor among children taking ART

A.V. Samarina^{1,2}, N.S. Dyldina¹, E.K. Fertikh¹, E.B. Yastrebova^{1,2}, I.A. Abramova¹, D.A. Gusev^{1,2}

¹Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Оценить возможность коррекции повышенного уровня холестерина и/или триглицеридов в крови ВИЧ-инфицированных детей при замене схемы с бустированным ингибитором протеазы на ингибитор интегразы ВИЧ (ралтегравир).

Материалы и методы. Проведено ретроспективно-проспективное исследование в группе 58 ВИЧ-инфицированных детей. Критерием включения в исследование было наличие высокого уровня холестерина в крови (более 5,0 ммоль/л) и/или триглицеридов (более 2,3 ммоль/л) на фоне схемы ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии), включающих бустированный ингибитор протеазы. Всем детям ($n=58$) была изменена схема ВААРТ — бустированный ингибитор протеазы был заменен на ингибитор интегразы (RAL) в форме жевательных таблеток 25 или 100 мг в зависимости от веса ребенка. Длительность наблюдения пациентов и контроля лабораторных показателей после замены ИП на ИИ проводились в течение 24 месяцев.

Результаты. На фоне применения жевательной формы ралтегравира в группе исследования ($n=58$) выявлено достоверное снижение уровня холестерина ($p<0,01$), триглицеридов ($p<0,001$), снижение уровня вирусной нагрузки ($p<0,001$) и рост числа CD4 лимфоцитов ($p<0,05$).

Выводы. Замена ингибитора протеазы в составе схемы АРВТ на ингибитор интегразы обеспечивает не только длительный и эффективный контроль течения ВИЧ-инфекции, но и нормализацию показателей липидного обмена.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные дети, лечение ВИЧ-инфекции у детей, нарушения липидного обмена на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) у детей, коррекция липидного обмена на фоне применения ингибиторов интегразы у детей, нежелательные явления на фоне ВААРТ у детей, побочные эффекты ВААРТ у детей.

Введение

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) назначение

Abstract

Goal. To estimate a possibility of correction laboratory abnormalities (increased level of cholesterol and/or triglycerides at blood of HIV-positive children) by switch the boosted PI on HIV integrase inhibitor (Raltegravir).

Methods. The retrospective study was conducted in group of 58 HIV-positive children (less 18 yo). Inclusion criteria were increasing level of cholesterol in blood (more than 5,0 mmol/l) and/or the triglyceride (more than 2,3 mmol/l) ART with boosted PI. The ART regime was changed for all children ($n=58$). Boosted PI was replaced to integrase inhibitor (RAL). RAL formulation (chewable tablets, 25mg and 100mg) used accordingly weight. Time horizon of observation and laboratory control after boosted PI switch was 24 months.

Results. Lab abnormalities in study group ($n=58$) after switch to RAL were changed: reliable decrease in level of cholesterol ($p<0,01$), triglycerides ($p<0,001$), viral load ($p<0,001$) and growth CD4 count ($p<0,05$).

Conclusion. Boosted PI switch to integrase inhibitor is providing long-term and effective HIV management and improvement of lipid abnormalities among children.

Key words: HIV positive children, HIV treatment of children, lipid disorders during ART among children, lipids management during integrase inhibitors use among children, adverse events during ART among children.

АРВТ (антиретровирусной терапии) показано всем ВИЧ-инфицированным детям [1]. Специфическое лечение необходимо проводить непрерывно

но пожизненно с момента установления диагноза, что обеспечивает высокое качество и продолжительность жизни, сопоставимое с популяционными показателями [1]. Использование антиретровирусной терапии в долгосрочной перспективе связано с риском нарушения обмена липидов, более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности и метаболического синдрома, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Профилактика вероятных нарушений предполагает соблюдение диеты, ведение здорового образа жизни, использование омега 3 кислот. Однако наиболее действенными способами коррекции возникающих нарушений являются назначение гиполипидемических средств и изменение схемы антиретровирусной терапии с использованием лекарственных препаратов с изученным влиянием на липидный профиль.

В настоящее время опубликован обзор, включающий результаты 9 рандомизированных и нерандомизированных контролируемых исследований применения статинов у детей в возрасте до 18 лет с установленной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Согласно полученным данным, лечение статинами является эффективной антигиперлипидемической терапией у детей с данным диагнозом. В краткосрочной перспективе (до 2 лет) никаких проблем с безопасностью применения данной группы лекарственных средств не выявлено. При этом отмечается, что необходимы более крупные и долгосрочные рандомизированные клинические исследования для определения профиля безопасности лечения статинами детей в более долгосрочной перспективе [2]. В соответствии с действующими инструкциями лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, использование гиполипидемических средств группы статинов и фибратов для коррекции гиперхолестеринемии у детей в возрасте до 18 лет противопоказано ввиду отсутствия данных о безопасности у данной группы пациентов [3], за исключением пациентов с первичной семейной гиперхолестеринемией.

Клинические исследования, посвященные применению статинов или оценке влияния изменения схемы АРВ терапии (схема переключения) на метаболический и липидный профиль ВИЧ-инфицированных пациентов, у детей и подростков не проводились [4].

В результате проведенного информационного поиска данных рандомизированных клинических исследований в специализированных библиотеках и базах данных Pubmed, Medlink и Cochrane, научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU сведения о коррекции гиперхолестеринемии и дислипидемии на фоне проводимой антиретровирусной терапии у детей до 12 лет лекарственными

препаратами отсутствуют. Исследований по оценке показателей липидов крови после переключения детей на новые антиретровирусные препараты не проводилось.

Возможности выбора лекарственных препаратов для АРВТ у детей были ограничены как классом лекарственных препаратов и лекарственной формой, так и возрастом (массой тела) на момент начала терапии. Использование ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в ряде случаев ведет к возникновению значимых нарушений липидного обмена, требующих коррекции и изменения режима лечения. Риск возникновения гиперхолестеринемии и высокого уровня триглицеридов на фоне АРВТ достоверно выше популяционного – в 3,8 и 2,2 раза соответственно [5].

Риск возникновения высокого уровня триглицеридов в крови у детей в 4 раза выше при использовании схем АРВ терапии, содержащих ИП (ОР – 3,6, 95% ДИ 1,3 – 10,5, $p=0,0167$). В группе ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте до 30 лет метаболический синдром выявляется у 13,2% мужчин (95% ДИ 7,1 – 19,2) и у 10,4% женщин (95% ДИ 5,4 – 15,3), что может свидетельствовать о несоответствии паспортного возраста биологическому [6].

Министерством здравоохранения РФ 24.03.2015 г. было одобрено применение ингибитора интегразы у детей с 2 лет в форме жевательных таблеток (МНН-ралтегравир, РУ- ЛП-002927). С февраля 2016 г. в отделении материнства и детства Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями было начато применение жевательных таблеток ралтегравира 25 мг и 100 мг у детей в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить возможность коррекции повышенного уровня холестерина и/или триглицеридов в крови ВИЧ-инфицированных детей при замене схемы с бустированным ингибитором протеазы на ингибитор интегразы ВИЧ (ралтегравир).

Материалы и методы

Проведено ретроспективно-проспективное исследование в группе детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, состоящих на диспансерном учете в отделении материнства и детства Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и получающих лечение антиретровирусными препаратами ($n=377$). Критерием включения в исследование было наличие высокого уровня холестерина в крови (более 5,0 ммоль/л) и/или триглицеридов (более 2,3 ммоль/л) на фоне схемы ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии), включающих бустированный ингибитор протеазы. Указанному критерию соответствовало 58 детей из 377.

Всем детям ($n=58$) была изменена схема ВААРТ — бустированный ингибитор протеазы был заменен на ингибитор интегразы (RAL) в форме жевательных таблеток 25 мг или 100 мг в зависимости от веса ребенка.

Наблюдение пациентов и контроль лабораторных показателей после замены ИП на ИИ проводились в течение 24 месяцев.

Описание изучаемой группы представлено в таблице 1.

Таблица 1

Демографические, эпидемиологические и лабораторные показатели детей исследуемой группы, $n=58$

Показатель	$M \pm m$	95% ДИ
Возраст на момент начала ВААРТ	2 года 5 месяцев \pm 3 месяца	2 года 2 месяца — 2 года 8 месяцев
Возраст на момент перевода ИИ, лет	6 лет 5 месяцев \pm 3 месяца	6 лет 2 месяца — 6 лет 8 месяцев
Средняя длительность применения ИП до момента перевода на ИИ, год	3 года 10 месяцев \pm 3 месяца	3 года 7 месяцев — 4 года 1 месяц
Средняя длительность гиперхолестеринемии до перевода на ИИ, год	2 года 4 месяца \pm 2 месяца	2 года 2 месяца — 2 года 6 месяцев
Средняя длительность гипертриглицеридемии до перевода на ИИ, год	2 года 3 месяца \pm 2 месяца	2 года 1 месяц — 2 года 5 месяцев
Средний уровень холестерина в крови до перевода на ИИ, ммоль/л	5,95 \pm 0,15	5,8 — 6,10
Средний уровень триглицеридов в крови до перевода на ИИ, ммоль/л	1,99 \pm 0,15	1,84 — 2,14
Средний уровень РНК ВИЧ в крови при переводе на ИИ, коп/мл	400,55 \pm 224,61	175,94 — 625,16
Средний уровень СД4 абс. при переводе на ИИ, кл/мкл	963,91 \pm 84,34	879,57 — 1048,25
СД4 отн. при переводе на ИИ, %	31,34 \pm 1,65	29,69 — 32,99
Количество детей, имевших нежелательные явления с клиническими проявлениями на фоне применения ИП, %	17,24	

Важно отметить, что количество детей, имевших стойкую гипертриглицеридемию, составило 24 человека. В данной группе пациентов средний уровень триглицеридов составил 3,16 \pm 0,15 ммоль/л. Количество детей с гиперхолестеринемией — 51 человек, средний уровень холестерина — 6,3 ммоль/л.

По полу дети распределялись следующим образом: 28% ($n=16$) составили мальчики, 72% ($n=42$) — девочки.

Структура стартовых схем ВААРТ у детей и схем, с которых осуществлялся перевод на ИИ, представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Структура стартовых схем ВААРТ у детей, $n=58$

Схема ВААРТ	n (%)
ABC + ЗТС + LPV/г	41 (71)
AZT + ЗТС + LPV/г	8 (14)
ddI + ЗТС + LPV/г	6 (10)
ABC + ЗТС + ATZ/г	2 (4)
ddI + ЗТС + NVP	1 (2)

Таблица 3

Схемы ВААРТ, с которых дети переводились на схему с ИИ, $n=58$

Схема ВААРТ	n (%)
ABC + ЗТС + LPV/г	49 (85)
AZT + ЗТС + LPV/г	7 (12)
ddI + ЗТС + LPV/г	2 (3)

Для большинства детей схема, включающая ИИ, стала второй ($n=45$, 78%), для каждого четвертого ребенка — третьей ($n=13$, 22%).

Большинство детей, включенных в исследование, проживали с биологическими родителями (71%), каждый пятый ребенок находился под опекой (21%), 5% детей воспитывались приемными родителями, 3% — в государственных учреждениях.

При последнем изменении схемы ВААРТ распределение клинических стадий ВИЧ-инфекции было следующим: 81% — 4А стадия, 10% — 4Б стадия, 7% — 4В и 2% — 3 стадия.

Кроме нарушений липидного обмена, у 17,24% детей отмечались нежелательные явления средней

и/или легкой степени тяжести: липодистрофия, боли в животе, диарея, тошнота и/или рвота.

В ходе исследования проводилась оценка лабораторных показателей и приверженности к лечению на фоне применения жевательных форм ралтегравира.

Определение уровней холестерина и триглицеридов проводилось с использованием системы Roche на анализаторе «Cobas 6000» (Roche).

Обработка данных производилась с использованием программы Excel.

Результаты и обсуждение

Динамика результатов лабораторных показателей через 24 мес. после замены усиленного ингибитора протеазы на ралтегравир представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика результатов лабораторных показателей через 24 мес. после замены усиленного ингибитора протеазы на ралтегравир, n=58

Показатель	Исходно	Через 24 мес. применения ИИ	p
Средний уровень холестерина, ммоль/л	5,95 95% ДИ 5,8 – 6,10	4,1 95% ДИ 3,87 – 4,33	0,01
Средний уровень триглицеридов, ммоль/л	1,99 95% ДИ 1,84 – 2,14	0,99 95% ДИ 0,76 – 1,22	0,001
Средний РНК ВИЧ в крови, коп/мл	400,55 95% ДИ 175,94 – 625,16	40,0 95% ДИ < 40	0,001
Средний уровень СД4 абс., кл/мкл	963,91 95% ДИ 879,57 – 1048,25	1276,55 95% ДИ 1094,86 – 1458,24	0,05

У 54 детей при смене схемы ВААРТ исходная РНК ВИЧ была менее 40 коп/мл, максимальный уровень РНК ВИЧ у детей с определяемой вирусной нагрузкой – 11 954 коп/мл. Через 24 мес. у

всех пациентов уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения (<40 коп/мл).

Динамика уровня холестерина триглицеридов в крови в течение 24 мес. наблюдения представлена на рисунках 1 и 2.

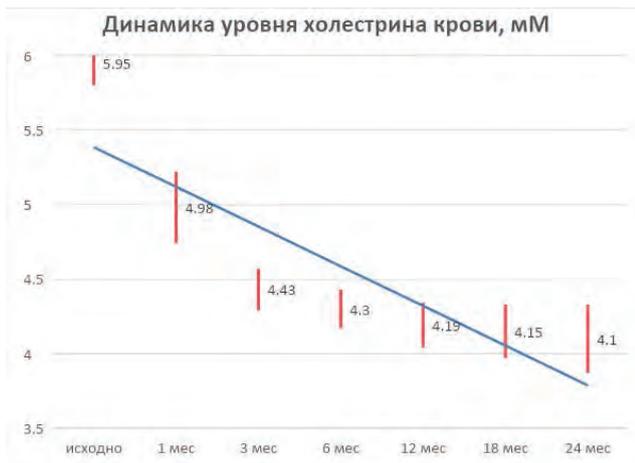


Рис. 1. Динамика уровня холестерина на фоне применения ИИ, n = 58



Рис. 2. Динамика уровня триглицеридов на фоне применения ИИ, n = 58

На фоне применения жевательной формы ралтегравира в группе исследования ($n = 58$) выявлено достоверное снижение уровня холестерина ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,001$), снижение уровня вирусной нагрузки ($p < 0,001$) и рост числа CD4 лимфоцитов ($p < 0,05$). Важно отметить, что стойкий эффект нормализации уровня холестерина и триглицеридов отмечен спустя 1–3 месяца после замены усиленного ингибитора протеазы ВИЧ на ралтеграбир.

В течение времени наблюдения на фоне применения ралтегравира у детей не отмечалось нежелательных явлений, переносимость терапии была хорошей.

Усиленные ингибиторы протеазы являются основой большинства схем противовирусной терапии первой линии у детей. Лечение является высокоэффективным и обеспечивает вирусологический и иммунологический контроль течения ВИЧ-инфекции в течение длительного периода времени. Однако спустя 2–3 года после начала применения этой группы лекарственных препаратов выявляются значимые нарушения липидного обмена у части пациентов, не характерные для этой возрастной группы пациентов (6,5 лет). Около 15% пациентов в дальнейшем нуждаются в коррекции схемы противовирусного лечения, несмотря на оптимальный контроль течения ВИЧ-инфекции. Определение уровня холестерина и триглицеридов позволяет проводить скрининг детей группы риска развития значимых нарушений липидного обмена. Так, высокий уровень холестерина выявлялся уже спустя полтора года после начала лечения с использованием ингибитора протеазы, а продолжительность дислипидемии составляла более 2 лет. Безусловно, выявленные изменения требуют коррекции. В настоящее время единственным методом коррекции выявленных нарушений является изменение схемы противовирусной терапии с заменой ингибитора протеазы на препараты с подтвержденным метаболически нейтральным профилем. В момент проведения исследования и в настоящее время таким препаратом для детей в возрасте более 2 лет является жевательная форма ралтегравира.

Длительность получения схемы ВААРТ до замены схемы, включающей ИП, в среднем составила 3 года 10 мес. \pm 3 мес. (max – 9 лет 11 мес). При этом длительность гиперхолестеринемии у 15% детей на фоне данной схемы ВААРТ – 2 года 4 мес. \pm 2 мес. ($n = 51$), триглицеридемии – 2 года 3 мес. \pm 2 мес. ($n = 24$). Большая длительность гиперхолестеринемии и триглицеридемии у детей данного возраста с сохранением прежней схемы терапии была обусловлена отсутствием доступного альтернативного препарата, не оказывающего влияния на липидный обмен. При появлении воз-

можности назначить препарат из группы ИИ детям данной возрастной группы после регистрации жевательной формы ралтегравира была проведена смена схемы с заменой ИП/б на ИИ ралтеграбир в форме жевательных таблеток 100 мг. Перевод детей на ингибитор интегразы обеспечивает не только долгосрочный иммунологический и вирусологический контроль течения ВИЧ-инфекции, но и быстрый эффект снижения уровня холестерина и триглицеридов в крови. Указанный эффект является устойчивым и не требует в дальнейшем назначения дополнительных лекарственных средств и/или изменения схемы лечения.

Заключение

Контроль уровня холестерина и триглицеридов в крови является прогностически важным показателем нарушения липидного обмена у детей с момента начала антиретровирусной терапии. Целесообразно включить определение указанных показателей в клинические рекомендации как рутинный лабораторный метод при назначении усиленных ингибиторов протеазы, несмотря на возраст детей. Замена ингибитора протеазы в составе схемы АРВТ на ингибитор интегразы обеспечивает не только длительный и эффективный контроль течения ВИЧ-инфекции, но и нормализацию показателей липидного обмена.

Литература

1. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции, ВОЗ, 2018 год. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>, дата обращения 26.05.2019.
2. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T. et al. (2017:7) Statins for children with familial hypercholesterolemia // Cochrane Database Syst Rev.
3. Государственный реестр лекарственных средств, 2019. www.grls.rosminzdrav.ru, дата обращения 20.05.2019.
4. Maggi P. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review // BMC Infect Dis. – 2017. – Vol.17: 551. Published online 2017 Aug 9. doi: 10.1186/s12879-017-2626-z) <https://clinicaltrials.gov>, assessed 11.05.2019
5. Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis // Int.J.Cardiol. – 2015. – Nov.15. – 199:307-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.052. Epub 2015 Jul 23.
6. Arrive E., Viard JP., Salanave B. et al. ANRS CO19 COVERTE and ENNS study groups, Metabolic risk factors in young adults infected with HIV since childhood compared with the general population // PLoS One. – 2018. – Nov. 8. -13(11): e0206745. doi: 10.1371/journal.pone.0206745. eCollection 2018.

References

1. Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike VICH-infektsii, VOZ, 2018 god. <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>, data obrashcheniya 26.05.2019.
2. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T. et al. (2017:7) Statins for children with familial hypercholesterolemia // Cochrane Database Syst Rev.

3. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv, 2019. www.grls.rosminzdrav.ru, data obrashcheniya 20.05.2019.

4. Maggi P. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review // BMC Infect Dis. — 2017. — Vol.17: 551. Published online 2017 Aug 9. doi: 10.1186/s12879-017-2626-z) <https://clinicaltrials.gov>, assessed 11.05.2019

5. Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a

systematic review and meta-analysis // Int.J.Cardiol. — 2015. — Nov.15. — 199:307-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.052. Epub 2015 Jul 23.

6. Arrive E., Viard JP., Salanave B. et al. ANRS CO19 CO-VERTE and ENNS study groups, Metabolic risk factors in young adults infected with HIV since childhood compared with the general population // PLoS One. — 2018. — Nov. 8. -13(11): e0206745. doi: 10.1371/journal.pone.0206745. eCollection 2018.

Авторский коллектив:

Самарина Анна Валентиновна — заведующая отделением материнства и детства Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)407-83-11, e-mail: avsamarina@mail.ru

Дылдина Наталья Сергеевна — врач-педиатр Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: dyldina.natali@mail.ru

Фертих Елена Киямилевна — врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: voropaevaen@bk.ru

Ястребова Елена Борисовна — врач-педиатр Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru

Абрамова Ирина Алексеевна — врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: irina.abramova.76@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)251-08-53, e-mail: gusevden-70@mail.ru