

На правах рукописи

СИЗОВА
Наталья Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
И ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ
У БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2014

Работа выполнена в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе.

Научный консультант:

Академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук профессор **Беляков Николай Алексеевич**.

Официальные оппоненты:

Кравченко Алексей Викторович – ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, доктор медицинских наук профессор.

Скрипченко Наталья Викторовна – заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций Министерства здравоохранения РФ, доктор медицинских наук профессор заслуженный деятель науки РФ.

Гусев Денис Александрович – профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, доктор медицинских наук профессор.

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Защита состоится «__» _____ 2014 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.02 при ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена д.12, корп. 44, аудитория 12 (6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ (197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8).

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н. профессор**

Альберт Леонидович Александров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

На основании многочисленных научно-практических исследований в России и за рубежом, накопленного опыта, беспристрастной оценки практической обстановки ситуацию с распространением вируса иммунодефицита человека – (ВИЧ)-инфекции – можно характеризовать как пандемическую, и даже поставить в один ряд с мировыми вооруженными конфликтами как по числу жертв, так и по ущербу, который она наносит обществу. Это важнейшая демографическая, политическая, общечеловеческая и медико-социальная проблема (Покровский В. И. и др., 2001; Онищенко Г. Г., 2009). В качестве положительного достижения можно отметить, что к настоящему времени четко определены этиологические факторы заболевания, патогенетические механизмы его развития, временные фазовые этапы и местные особенности путей передачи инфекции (Покровский В. В. и др., 2005–2013; Бартлет Дж. и др., 2012; Хоффман К., Рокштро Ю. К., 2012). Намечены основные направления фармакологической коррекции патологического состояния и профилактики вторичных инфекционных и неинфекционных последствий первичного поражения иммунной системы (Покровский В. В. и др., 2010; Кравченко А. А. и др., 2011; Рахманова А. Г., Захарова Н. Г., 2011; и др.). С момента появления инфекции достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении заболевания, связанного с ВИЧ, позволившие сохранить сотни тысяч жизней и приостановить быстрый рост эпидемии во многих странах. Несмотря на достигнутый прогресс, на сегодняшний день ВИЧ-инфекция остается неизлечимым заболеванием. Уникальный характер этой инфекции, способной передаваться от человека к человеку в одном и даже нескольких поколениях и оставаться бессимптомной до поздней стадии иммунодефицита, значительно усложняет задачу излечения.

В настоящее время темпы распространения эпидемии ВИЧ-инфекции в таком мегаполисе, как Санкт-Петербург, замедлились

(Жолобов В. Е., 2009). Вместе с тем изменился сам портрет вновь выявленного ВИЧ-инфицированного больного, обращающегося за медицинской помощью. Несмотря на информированность населения и медицинское тестирование на ВИЧ, большое количество обращающихся за лечением пациентов имеют длительные сроки инфицирования и находятся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Коренным образом изменился возрастной, половой и социальный состав пациентов (Беляков Н. А., Рассохин В. В., 2013). Естественно, что изменяющаяся клиническая ситуация требует постоянного совершенствования системы оказания помощи больным ВИЧ-инфекцией, а также ежегодного увеличения финансирования (Колбин А. С., 2012; Беляков Н. А., 2013).

С 2006 г. в нашей стране началось повсеместное применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), которая как мощный эволюционный фактор может привести к изменению циркулирующих генотипов ВИЧ. Однако с каждым годом в мире увеличивается распространенность мутаций резистентности среди ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших ВААРТ (первичная резистентность) (Бобкова М. Р., 2010). Распространенность первичной резистентности в экономически развитых странах составляет от 9 до 20% (Vandamme A. M. et al., 2011). К сожалению, в России до недавнего времени проводились лишь эпизодические исследования в регионах по мониторингу резистентности к антиретровирусным препаратам (АРВП) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Отсутствие первичной резистентности ВИЧ в России связано с относительно ограниченным применением антиретровирусной терапии до 2006 г. и отсутствием периода применения моно- и ди-терапии.

Таким образом, циркулирование первично резистентных штаммов в России, по-видимому, является лишь вопросом времени. Появление резистентных штаммов повлечет за собой существенное увеличение расходов на лечение, так как более дешевые схемы первой линии в таких случаях не будут эффективны. Сейчас в РФ уже начато тестирование на

резистентность до начала ВААРТ. Однако при распространении резистентных штаммов исследование на резистентность перед началом ВААРТ будет необходимо проводить более широко. На современном этапе эпидемии требуется новый подход в ее осознании, в оценке клинического состояния больных и назначении ВААРТ, а также достаточное ресурсное обеспечение диспансеризации и терапии.

Все вышеизложенное позволило сформировать цель и определить задачи настоящего исследования.

Цель исследования: повышение качества и эффективности лечения ВИЧ-инфицированных больных на основе оценки клинических, иммунологических и вирусологических проявлений на разных стадиях развития эпидемии, путем определения наиболее эффективных схем антиретровирусной терапии, предотвращения и купирования побочных эффектов применяемой терапии с учетом особенностей течения заболевания.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности возрастного, гендерного, социального, клинко-иммунологического статуса первично зарегистрированных больных на разных стадиях эпидемии. Установить общие закономерности популяционной динамики ВИЧ-инфекции и прогнозирования ее развития в регионе.

2. Определить и оценить пути повышения качества и эффективности диагностики, диспансерного наблюдения (ДН) и лечения ВИЧ-инфицированных больных в современных условиях.

3. Провести анализ современных применяемых схем ВААРТ и выявить основные причины замены антиретровирусных препаратов, частоту и характер нежелательных побочных явлений.

4. Оценить распространенность различных субтипов ВИЧ в Санкт-Петербурге и формирование первичной резистентности ВИЧ, сформулировать вероятный прогноз на среднесрочную перспективу.

5. Изучить частоту возникновения резистентности и характер мутаций у пациентов, получающих ВААРТ, а также установить факторы риска формирования лекарственной устойчивости (ЛУ) по отдельным группам препаратов.

6. Проанализировать фармакоэкономику лечения ВИЧ-инфекции на разных стадиях патологического процесса.

Научная новизна

1. Впервые на основании анализа клинико-иммунологического статуса ВИЧ-инфицированных пациентов на разных этапах эпидемии и сроках заболевания после лабораторного обнаружения ВИЧ дана оценка эффективности длительного диспансерного наблюдения (более 12 лет), что позволяет планировать и оптимизировать терапию с учетом индивидуальных особенностей больного, состояния иммунной системы и вирусной активности.

2. Составлена база данных и впервые изучен уровень первичной фармакорезистентности ВИЧ к основным применяемым в Санкт-Петербурге препаратам современного уровня. Применяя метод математического моделирования, разработан прогноз формирования устойчивых резистентных штаммов на среднесрочную перспективу.

3. Установлены частота возникновения вторичной фармакорезистентности и риски формирования лекарственной устойчивости с учетом стадии и тяжести заболевания, приверженности пациента к лечению и используемых схем фармакотерапии антиретровирусными препаратами.

4. Наиболее значимые результаты с позиций фундаментальных исследований получены по определению частичных мутаций вируса, выявлению устойчивых и неустойчивых фармакорезистентных форм ВИЧ.

5. Впервые проведена оценка стоимости прямых затрат на лечение больных с ВИЧ-инфекцией на различных стадиях.

Определены пути оптимизации медицинских затрат на лечение ВИЧ-инфицированных пациентов.

6. Анализ клинико-иммунологического статуса пациентов на разных этапах эпидемии и оценка результатов длительного диспансерного наблюдения позволили выработать новую стратегию мониторинга ВИЧ-инфицированных пациентов.

Практическая значимость

Наиболее важные клинические результаты связаны с индивидуализацией тактики ВААРТ, направленной на повышение эффективности терапии больных с ВИЧ-инфекцией, снижение частоты осложнений и побочных реакций, уменьшение риска формирования фармакорезистентных штаммов вируса.

Понимание причин и характера нежелательных побочных реакций (НПР) ВААРТ позволяет разработать стратегию назначения схем первой линии, замены противовирусных препаратов и внедрения терапевтического мониторинга лекарственных средств в целях профилактики долгосрочной токсичности.

На основе факторов формирования лекарственной устойчивости предлагаются обоснованные конкретные методики для замедления и предотвращения возникновения вторичной фармакорезистентности к препаратам различных групп.

Изучение первичной резистентности и математическая модель ее появления на среднесрочную перспективу позволили определить экономическую базу для применения теста на резистентность перед назначением ВААРТ и выработать стратегию мониторинга фармакорезистентных форм ВИЧ в регионе.

Личный вклад автора

Участие в анализе эпидемиологической обстановки, обследование больных, сбор и анализ материалов по всем разделам исследования, освещение материалов в печати и на различных форумах

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Клинико-иммунологическая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов имеет отрицательную динамику во временном аспекте развития эпидемии в регионе у лиц с первично диагностируемой ВИЧ-инфекцией, что проявляется выраженной иммуносупрессией и высокой вирусологической активностью и обусловлено как поздним выявлением заболевания, так и более агрессивным его течением. Иммунологические показатели ВИЧ-инфицированных больных, являясь индикатором временных параметров заражения ВИЧ, свидетельствуют о том, что около половины людей были инфицированы в первом десятилетии текущего века.

2. Важным фактором, который необходимо учитывать при назначении ВААРТ является уклонение больных от лечения до момента клинических проявлений заболевания. У 18,3% пациентов, впервые обращающихся за медицинской помощью, лабораторно ВИЧ-инфекция была выявлена более 5 лет назад, а у 6,2% – более 10 лет назад.

3. Доминирующим субтипом в Санкт-Петербурге с момента начала эпидемии у наркопотребителей остается субтип А, который в настоящее время является основным при половом инфицировании людей. На сегодня первичная лекарственная устойчивость ВИЧ в Санкт-Петербурге выявляется в единичных случаях, однако опасность увеличения распространенности этих штаммов требует периодического мониторинга.

4. Позднее начало ВААРТ и использование препаратов первого поколения в нуклеозидной основе на современном этапе приводит к тому, что 16% пациентов нуждаются в замене противовирусных препаратов в связи с нежелательными побочными явлениями или осложнениями.

5. Затраты на лечение ВИЧ-инфекции зависят от стадии болезни, раннее начало терапии позволяет использовать препараты

«первой линии», что уменьшает затраты и предотвращает развитие вторичных заболеваний.

Внедрение результатов исследования

Научные положения, разработанные при проведении исследования, используются в работе лабораторий и отделов НИИ экспериментальной медицины РАН, Клинической инфекционной больницы имени С. П. Боткина и учебном процессе на кафедре социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

Основные результаты исследования используются в клинической практике при проведении планирования и назначения схемы лечения больных в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр СПИДа), в Центрах СПИДа Ленинградской, Псковской, Мурманской, Новгородской областей.

Апробация работы

Основные положения диссертации опубликованы в печати, неоднократно обсуждались на научно-практических конференциях, заседаниях общества инфекционистов. Материалы диссертации были представлены в качестве докладов на целевых научно-практических конференциях, симпозиумах, конгрессах в России и за рубежом в 2010-2013 гг.; сделано 20 докладов на различных форумах.

Публикации

Основные положения диссертационного исследования отражены в 37 научных работах, опубликованных в различных изданиях, в том числе 18 в журналах, рецензируемых ВАК, 4 главы в руководствах и монографиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 277 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы, посвященной обзору литературы, методической главы с описанием материала и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, научных и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 372 отечественных и зарубежных источника. Результаты исследований представлены в 57 таблицах. Работа проиллюстрирована 54 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе и в Центре СПИДа. В ходе работы обследованы 4447 ВИЧ-инфицированных пациентов. Для решения поставленных задач и достижения намеченных целей исследования были отобраны 6 основных групп пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Группы пациентов, отобранных для проведения исследования

№ пп.	Группы больных	Кол-во больных, чел.
1	Вставшие на учет и находящиеся на диспансерном наблюдении	1133
2	Длительное диспансерное наблюдение (более 12 лет)	129
3	Начало ВААРТ	1180
4	Изменение схем ВААРТ	696
5	Определение субтипа ВИЧ	1104
6	Определение лекарственной устойчивости на фоне ВААРТ	205

В период наблюдения проводились неоднократные обследования больных и оценивались клинические, вирусологические и иммунологические результаты ВААРТ. Обследование проводилось в соответствии со стандартом медицинской помощи, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России № 474 от 09.07.2007 г. Комплексное обследование больных проводилось амбулаторно. Все данные заносились в электронные таблицы Microsoft Excel для последующей статистической обработки.

Полученные данные обследования и лечения ВИЧ-инфицированных больных на протяжении длительного времени позволили провести сравнительный анализ результатов, в том числе по основным статистическим параметрам. Для оценки диспансерного наблюдения и его особенностей на современном этапе было отобрано 1133 амбулаторные карты пациентов, которые встали на диспансерный учет (ДУ) в разные этапы эпидемии. Отбор проводился методом случайной выборки, при котором единственным критерием был год постановки на учет.

Первый этап – 2000–2002 гг. – начало эпидемии (именно в этот период выявлено большое количество пациентов с ВИЧ-инфекцией). Второй этап – 2006 г. – начало широкомасштабного применения антиретровирусной терапии. Третий этап – современный (2010–2013 гг.). За первый период проанализировано 115 амбулаторных карт жителей Санкт-Петербурга, за второй – 300, за третий – 718.

Оценивая качество ДН, для исследования взяли группу пациентов первого этапа эпидемии, которая идеально подходила для этого: у подавляющего большинства ВИЧ-инфекция выявлена на ранних стадиях, и в течение 2 лет с момента лабораторного обнаружения ВИЧ все эти пациенты встали на ДУ – 129 человек (68 мужчин и 61 женщина). Все пациенты состоят на учете с 2000–2002 гг. В этой группе преобладали лица, относящиеся к возрастной категории 18–29 лет. В группу больных, которым назначена ВААРТ, вошли 1180 пациентов, которым ВААРТ была

впервые назначена в 2011 г. Мужчины составили 60% (697 человек), женщины – 40% (483 человека). Из них 28% (303 пациента) встали на ДУ в текущем году. Преобладающее количество пациентов входило в возрастные группы 30–39 лет (60,5% и 41,5% соответственно) и 20–29 лет (10,3% и 19,3% соответственно), 20,3% мужчин и 19,1% женщин были в возрасте от 40 до 49 лет. Группа пациентов, которым была изменена схема терапии, представлена 696 пациентами, которым в 2011 г. была изменена схема ВААРТ. 513 пациентам была произведена замена схемы в связи с нежелательными побочными реакциями. Всего пациентов, которым поменяли схему из-за НПР, было 513: 251 мужчина (48,9%) и 262 женщины (51,1%).

В группу пациентов, у которых определен субтип ВИЧ, вошли 1104 пациента.

Временной период исследования – с 2006 по 2011 г. Причинами направления пациентов на тестирование лекарственной устойчивости были признаки вирусологической неэффективности ВААРТ (отсутствие недетектируемой вирусной нагрузки (ВН) после 6 мес ВААРТ, «всплески» ВН ВИЧ в процессе ВААРТ после первичного подавления репликации вируса), а также изучение первичной фармакорезистентности среди ВИЧ-инфицированных пациентов до начала ВААРТ. Кроме этого, ретроспективно проанализировано 205 амбулаторных карт больных, получающих ВААРТ не менее 1 года. Для этого были отобраны две группы пациентов: первая группа (резистентности) – 107 человек, получающих ВААРТ и имеющих в анамнезе резистентность вируса к одному или более антиретровирусному препарату; вторая группа (сравнения) – 98 пациентов, находящихся на комбинированной антиретровирусной терапии и не имеющих какой-либо резистентности. В группе с резистентностью было 60 мужчин (56,1%) и 47 женщин (43,9%); в группе контроля – 56 мужчин (57,1%) и 42 женщины (42,9%). Диагноз ВИЧ-инфекции у всех больных был подтвержден выявлением специфических антител к ВИЧ при серологическом исследовании крови в реакциях

иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблоттинга. В исследовательском процессе использовались в основном тест-системы ИФА 4-го поколения, способные выявлять антиген p24, что очень важно для определения инфекции на ранних стадиях.

Основным методом оценки текущего состояния было клиническое наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией. При этом учитывали антропометрические данные (рост, масса тела), уровень артериального давления, определяли степень тяжести основного заболевания по стадиям и выраженности клинических проявлений, наличие сопутствующей патологии и осложнений. Кроме этого производилось инструментальное обследование внутренних органов: электрокардиография, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки. При наличии клинических показаний выполнялись фиброгастродуоденоскопия, томография органов грудной клетки, а также компьютерная или магнитно-ядерная томография головного мозга. УЗИ органов брюшной полости проводилось с использованием ультразвукового сканера Medison Sonoace-8000SE.

При выставлении диагноза использовалась Российская классификация ВИЧ-инфекции (версия 2006 года).

Всем пациентом выполнялись исследования на определение иммунного статуса, количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ, по специальным показаниям – тест на резистентность.

Иммунологическое обследование предполагает определение основного показателя клеточного иммунитета, характеризующего степень иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции – Т-хелперов (CD4-лимфоциты). Исследования осуществляли с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson методом проточной цитофлуориметрии на анализаторах BD FACSCalibur и BD FACSCanto 2.

При определении вирусной нагрузки использовалась тест-системы для количественного определения РНК ВИЧ-1 COBAS AmpliPrep/COBAS TagMan HIV-1 Test, version 2.0 (Roche Molecular

Systems, Inc., USA). Получение очищенных препаратов РНК выполнялось на аппарате для автоматической пробоподготовки COBAS AmpliPrep, обратная транскрипция, амплификация и детекция результата – на анализаторе COBAS TagMan. Диапазон линейности теста составлял от 50 до 10^6 коп/мл.

При исследовании биохимических показателей определяли активность печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатаминотрансферазы (АсАт), уровень глюкозы, билирубина, общего белка, креатинина, мочевины, липидограммы и некоторых других показателей с использованием стандартных методик и биохимических анализаторов Cobas integra 400, Vitalab flexor. Диагноз вирусных гепатитов С и В подтверждали обнаружением в сыворотке крови маркеров методом ИФА: HBsAg, HBeAg, HBcorAB, HBeAB, HBsAB и HCVAB, при наличии показаний – репликацией вирусов методом ПЦР.

Оценку количества CD4-лимфоцитов в крови выполняли методом проточной цитофлуориметрии по одноплатформенной технологии на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur с использованием реагента TriTEST CD3/CD4/CD45 в пробирках TruCount.

Определение ВН ВИЧ выполнялось с использованием тест-систем Abbott RealTime HIV-1 и COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test, version 2.0. Чувствительность тест-систем составляла соответственно 40 коп/мл и 20 коп/мл.

Определение профиля резистентности ВИЧ выполнялось с помощью системы генотипирования ViroSeq HIV-1 (Celera Diagnostics), предназначенной для анализа гена протеазы (кодоны 1–99) и двух третей гена обратной транскриптазы (кодоны 1–335).

Для анализа мутаций и определения профиля резистентности использовалась программа интерпретации мутаций ЛУ HIVdb Program: Sequence Analysis (version 6.0.11, 2011-03-29), представленная на сайте Стенфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>); для субтипирования ВИЧ – программы REGA HIV-1 Subtyping Tool – version 2.0 (<http://hivdb.stanford.edu>)

и COMET HIV-1/2 (<http://comet.retrovirology.lu>); для оценки первичной ЛУ – программа Calibrated Population Resistance (CPR) Tool – version 6.0 (<http://hivdb.stanford.edu>).

Лечение ВИЧ-инфекции, как правило, не обходится без лечения вторичных и оппортунистических заболеваний, поэтому проведение первичной и вторичной профилактики оппортунистических инфекций (ОИ) и специфической ВААРТ является основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Всем пациентам антиретровирусное лечение проводилось по схемам высокоактивной терапии, то есть одновременно назначались три противовирусных препарата.

При применении антиретровирусной терапии выполнялись основные задачи клинико-лабораторного наблюдения: оценить течение ВИЧ-инфекции, эффективность, безопасность и полноту проводимой терапии, выявить сопутствующие заболевания. Пациентам, получающим ВААРТ, проводились те же исследования, что и при ДН до ее начала. На основании результатов этих обследований принималось решение об эффективности и безопасности проводимой терапии, при необходимости схемы изменялись.

Стоимость схем ВААРТ рассчитывалась на основании цен на препараты, которые были взяты из Государственного реестра цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты – ЖНВЛП (ЖНВЛС) от 24.02.2014 г. (<http://www.ros-med.info/price-reestr/>). Расчеты затрат на лабораторные исследования по первичной диагностике ВИЧ-инфекции и затрат в период диспансерного наблюдения до назначения и после назначения ВААРТ согласно утвержденным стандартам медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам были проведены З. Н. Лисициной и соавт. (2010). Расчет минимальной стоимости обследования и лечения пациентов с наиболее часто встречающимися ОИ и сопутствующими заболеваниями проведен

по данным стационара Центра СПИДа канд. мед. наук О. Н. Леоновой и соавт. (2013).

Статистический анализ и обработка полученных данных проведены в системе STATISTICA for Windows (версия 9), которая осуществляет все расчеты по стандартным формулам математической статистики, используя только существующие измеренные данные (все пропуски исключаются из расчетов).

Анализ частотных характеристик исследуемых качественных показателей выполнялся с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерия Пирсона, критерия Фишера. Сравнение изучаемых количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна – Уитни, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Для оценки связей между показателями рассчитывались коэффициенты ранговой корреляции.

Метод математического моделирования применен для анализа вероятных сценариев циркуляции различных субтипов и фармакорезистентных форм вируса в Санкт-Петербурге. Раздел по математическому моделированию выполнен совместно с канд. техн. наук В. В. Розенталем. В основу математического моделирования эпидемии ВИЧ положена модель Лотки – Вольтерра.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным годовых отчетов поликлинического инфекционного отделения Центра СПИДа, четко прослеживается тенденция увеличения доли пациентов, у которых ВИЧ-инфекция находится на стадии вторичных проявлений при постановке на диспансерный учет: в 2011 г. – 1037 человек (48,8%), в 2012 г. – 1158 (49%), в 2013-м – 1100 человек (52,2%). Статистически достоверные различия ($P < ,05$) выявлены между 2011-м и 2013-м, а также между 2012-м и 2013-м годами ($P < 0,05$).

Как уже было сказано, проведен ретроспективный анализ 1133 амбулаторных карт (605 мужчин, 528 женщин) жителей Санкт-Петербурга. Все пациенты, которые встали на диспансерный учет в разные этапы эпидемии и продолжают наблюдаться, отобраны случайным образом: единственным критерием был год постановки на учет, и разделены на 3 группы: (2000–2002 гг.) – начало эпидемии (115 человек); (2006 г.) – начало широкомасштабного применения ВААРТ (300 человек); (2010–2013 гг.) – современный период (718 человек).

При анализе амбулаторных карт лиц, вставших на диспансерный учет более 12 лет (2000–2002 гг.) и 7 лет назад (2006 г.), женщины составили 47,8% и 54% соответственно от общего числа. Скорее всего, достаточно высокий процент женщин на этих этапах эпидемии говорит об их большей приверженности к ДН. При постановке на учет на современном этапе женщины составили 43,3%, что отражает их реальную вовлеченность в эпидемический процесс сегодня. В начале и середине эпидемии превалировал парентеральный путь инфицирования.

Среди пациентов первой и второй групп 70,4% и 52,2% были инфицированы при внутривенном введении наркотиков, 25,2% и 44,8% – при гетеросексуальных контактах и 4,4% и 3,0% – при гомосексуальных контактах соответственно. Среди пациентов, вставших на диспансерный учет в 2010–2013 гг., уже превалирует половой путь передачи: так, при гетеросексуальных контактах инфицировалось 58,6% пациентов, при гомосексуальных – 0,9%, а 46,6% – при внутривенном введении наркотиков.

Средний возраст пациентов, встающих на учет, в настоящее время увеличился в 1,4 раза по сравнению со средним возрастом пациентов, вставших на учет в 2000–2002 гг. На первом этапе эпидемии (2000–2002 гг.) возраст колебался от 15 до 60 лет и составил в среднем $24,9 \pm 0,8$ года (медиана – 22, стандартное отклонение – 8,1). На втором этапе (2006 г.) средний возраст составил $28 \pm 0,5$ года (медиана – 26, стандартное отклонение – 8,1). На современном этапе возраст варьировал от 15 до 74 лет и

составил в среднем $33,7 \pm 0,4$ года (медиана – 32, стандартное отклонение – 9,6) ($P < 0,01$).

Если в первой группе лиц с высшим и незаконченным высшим образованием было 14,8%, во второй – 19,6%, то на современном этапе высшее или незаконченное высшее образование имеют уже 27,6% встающих на диспансерный учет.

В начале эпидемии ВИЧ-инфекция в стадии вторичных проявлений встречалась лишь у 11,6% пациентов, в 2006 г. этот процент увеличился до 17,4%. Сегодня более половины пациентов (53,5%), встающих на диспансерный учет, имеют ВИЧ-инфекцию в стадиях вторичных проявлений (рис. 1).

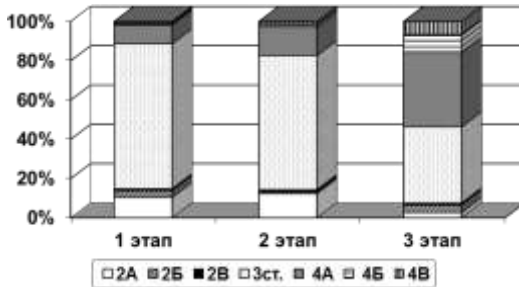


Рис. 1. Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов, встающих на диспансерный учет, на разных этапах эпидемии

Уровень CD4-лимфоцитов в первой группе в 2000–2002 гг. составил в среднем $597 \pm 23,8$ кл/мкл (медиана – 570, стандартное отклонение – 254,9). В 2006 г. средний уровень CD4-лимфоцитов составил $529,2 \pm 15,2$ кл/мкл (медиана – 491, стандартное отклонение – 264,0). На современном этапе эпидемии (2010–2013 гг.) количество CD4-лимфоцитов составило в среднем $348,2 \pm 8,5$ кл/мкл (медиана – 307, стандартное отклонение – 226) (рис. 2).

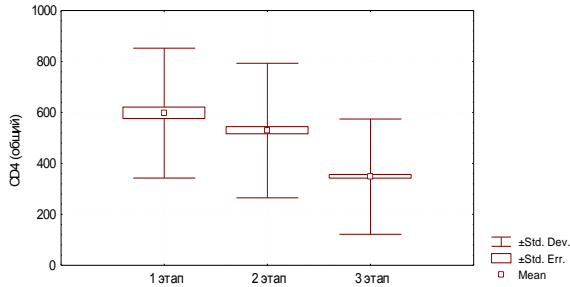


Рис. 2. Средний уровень CD4-лимфоцитов у пациентов, выявленные на разных этапах эпидемии

В начале 2000-х гг. пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл, было 17,4%, в 2006 г. – 24%, в 2010–2013 гг. – 58,4% ($P < 0,005$) (рис. 3). На современном этапе эпидемии 23,9% пациентов имеют уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл в первой группе не было, во второй группе доля таких больных составила 1,7%, в третьей группе – 5,6% (см. рис. 3).

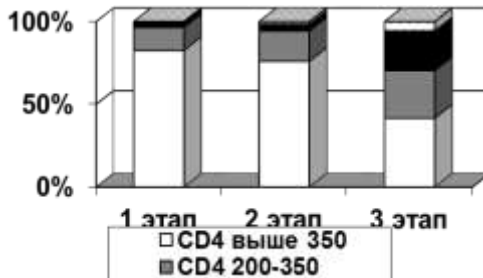


Рис. 3. Частотная характеристика среднего уровня содержания CD4-лимфоцитов у пациентов, выявленные на разных этапах эпидемии

В исследовании выявлено, что на современном этапе эпидемии в первый год обращаются за медицинской помощью лишь 58,1% больных. 18,3% пациентов обращаются за медицинской помощью через 5 лет и более после лабораторного обнаружения ВИЧ-инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Сроки постановки на диспансерный учет пациентов, после выявления у них ВИЧ-инфекции, на разных этапах эпидемии

Пациенты, вставшие на диспансерный учет	Годы постановки на учет		
	2000–2002 гг.	2006 г.	2010–2013 гг.
В год выявления	105 (91,3%)	132 (44%)	412 (58,1%)
Через 1–2 года	10 (8,7%)	121 (40,3%)	99 (14,0%)
Через 3–4 года	0	17 (5,7%)	68 (9,6%)
Через 5–9 лет	0	30 (10%)	86 (12,1%)
Через 10 лет и более	0	0	44 (6,2%)
Всего	115 (100%)	300 (100%)	718 (100%)

$P < 0,005$

На нынешнем этапе эпидемии статистически достоверно возрастает доля пациентов, находящихся на вторичных стадиях ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных ВИЧ-инфицированных. В 2000–2002 гг. таких пациентов было 11,4%, в 2006 г. – 9,8%, в 2010–2013 гг. – 43,2% ($P < 0,001$) (табл. 3).

В начале 2000-х гг. при выявлении ВИЧ-инфекции более 80% пациентов имели уровень CD4-лимфоцитов выше 350 кл/мкл. В 2006 г. доля таких пациентов несколько снизилась и составила 78,0%, а на современном этапе доля пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл, составила 47,3% ($P < 0,001$).

Таким образом, при выявлении ВИЧ-инфекции на современном этапе 52,7% пациентов имеют уровень CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл (табл. 4).

Таблица 3

**Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов,
вставших на диспансерный учет в год лабораторного выявления,
по стадиям заболевания на разных этапах эпидемии**

Стадия ВИЧ- инфекции	2000–2002 гг.		2006 г.		2010–2013 гг.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2А, Б, В	17	16,2	43	32,6	51	12,4
3	76	72,4	76	57,6	183	44,4
4А-Б	11	10,5	13	9,8	157	38,1
4В	1	0,9	0	0	21	5,1
Всего	105	100	132	100	412	100

$P < 0,001$

Таблица 4

**Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов,
вставших на диспансерный учет в год лабораторного выявления,
по уровню CD4-лимфоцитов**

Уровень CD4- лимфоцитов, кл/мкл	2000–2002 г.		2006 г.		2010–2013 гг.	
	абс	%	абс	%	абс	%
350 и выше	85	80,0	103	78,0	194	47,3
200–349	17	16,2	25	18,9	118	28,8
50–199	3	2,9	1	0,8	81	19,8
менее 50	0	0	3	2,3	17	4,1

$P < 0,001$

Группа пациентов, вставших на учет через 10 лет после лабораторного определения ВИЧ-инфекции, так как инфекция была выявлена лишь на современном этапе (2010–2013 гг.), составила 6,1% (44 человека). В этой группе 36 человек (81,2%) имели продвинутые стадии ВИЧ-инфекции; из них у 9,1%

(4 человека) ВИЧ-инфекция находилась на стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД)а – 4В. У 8 человек (18,2%), несмотря на длительный срок инфицирования, выставлена субклиническая стадия ВИЧ-инфекции 3.

Проанализированы причины несвоевременной постановки пациентов на диспансерный учет (табл. 5).

Таблица 5

**Причины несвоевременной постановки пациентов
на диспансерный учет на разных этапах эпидемии**

Причины	Период постановки на учет		
	2000–2002 гг.	2006 г.	2010–2011 гг.
Активное употребление наркотиков	14 (82,4%)	42 (71,2%)	65 (42,8%)
Нахождение в местах лишения свободы	–	5 (8,5%)	14 (9,2%)
Страх перед дискриминацией	–	6 (10,2%)	21 (13,8%)
Не знал о положительном анализе	–	4 (6,8%)	12 (7,9%)
Нахождение на реабилитации	–	–	2 (1,3%)
Прибыл из другого города	–	–	19 (12,5%)
Причина неизвестна	3 (17,6%)	2 (3,4%)	19 (12,5%)
Всего	17	59	152 (100%)

Для оценки качества и организации диспансерного наблюдения взята группа пациентов первого этапа эпидемии, которая идеально подходила для этого. Дело в том, что у подавляющего большинства ВИЧ-инфекция выявлена на ранних стадиях, и в течение 2 лет с момента лабораторного обнаружения ВИЧ, при этом все встали на диспансерный учет в 2000–2002 гг. Данная группа состояла из 129 человек (68 мужчин и 61 женщина). В группе преобладали лица, относящиеся к возрастной категории 18–29 лет. 71,3% пациентов инфицировались при внутривенном введении наркотиков.

У подавляющего большинства пациентов (90,6%) ВИЧ-инфекция находилась на ранних стадиях развития – субклиническая + острая фаза. У 8,6% больных ВИЧ-инфекция находилась на стадиях 4А-Б, у одного пациента (0,8%) диагностирована стадия СПИДа. Уровень CD4-лимфоцитов при постановке на диспансерный учет находился в диапазоне от 157 до 1525 кл/мкл и составил в среднем $609,7 \pm 22,9$ кл/мкл (медиана – 573, стандартное отклонение – 254,8). Ежегодно на диспансерный осмотр и сдачу контрольных анализов являлось от 37,1 до 58,0%.

Первую группу составили пациенты с высокой приверженностью к ДН – 37 человек (28,7%). Пациенты этой группы регулярно проходили диспансерное обследование, после назначения им ВААРТ терапию не прерывали. Вторая группа – больные со средним уровнем приверженности к ДН. Эти пациенты проходили диспансерное обследование с интервалом в 1–3 года, прерывали назначенную им терапию 33 человека (25,6%). Третью группу с низким уровнем приверженности к ДН составили 59 человек (45,7%). Пациенты этой группы либо сразу пропали из-под наблюдения после постановки на учет – 24 человека (18,6%), либо являлись на диспансерное обследование с интервалом в несколько лет. За 12 лет они проходили обследование всего от 1 до 3 раз, уклонялись от контактов с медицинскими работниками, терапия им не назначалась – 35 человек (27,1%). В целом все эти три группы при постановке на учет были сопоставимы по возрасту, путям передачи и клинико-иммунологической характеристике.

Нами проанализированы результаты диспансерного наблюдения двух групп: первой (получающей ВААРТ) и второй (прервавшей ВААРТ). Конечной точкой считали 2013 г. В 2013 г. прошли диспансерное обследование 36 пациентов первой группы (97,3%) и лишь 10 человек (30,3%) из второй. В обеих группах практически у всех пациентов ВИЧ-инфекция находилась на стадии вторичных проявлений (97,2% пациентов первой группы и 100% пациентов второй группы). В первой группе в стадии СПИДа были 8,3%, во второй – 63,6% пациентов (рис. 4).

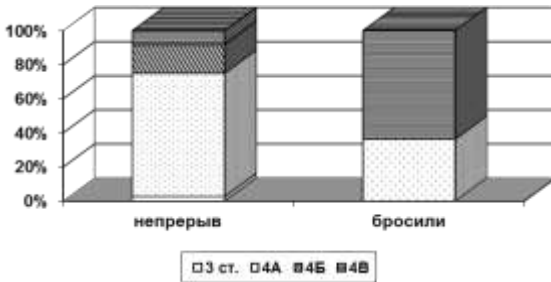


Рис. 4. Распределение ВИЧ-инфицированных первой группы (непрерывно получающих ВААРТ) и второй группы (прервавших ВААРТ) по стадиям заболевания в 2013 г.

Средний уровень CD4-лимфоцитов логически согласуется со стадиями ВИЧ-инфекции. Если через 12 лет ДН средний уровень CD4-лимфоцитов у пациентов первой группы практически остался прежним, что говорит о фазе ремиссии ВИЧ-инфекции, то у пациентов второй группы он снизился в 2–3 раза (рис. 5).

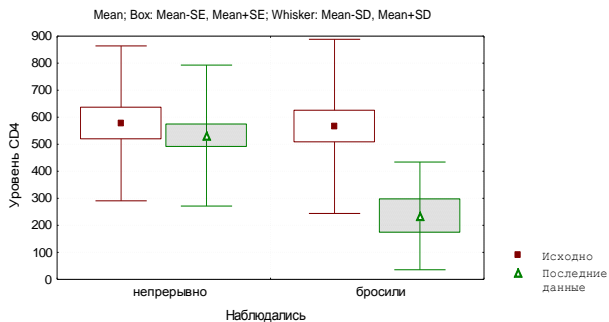


Рис. 5. Динамика уровня CD4-лимфоцитов у пациентов за 12-летний период ДН в первой группе (непрерывно получающих ВААРТ) и во второй группе (прервавших ВААРТ)

Особенности проведения ВААРТ на современном этапе

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 1180 пациентов, которым была назначена антиретровирусная терапия в поликлиническом инфекционном отделении Центра

СПИДа в 2011 г. Мужчины составили 60% (697 человек), женщины – 40% (483 человека). Из них 28% (303 пациента) встали на учет в текущем году. Преобладающее число мужчин и женщин оказалось в возрастных группах 30–39 лет (60,5% и 41,5% соответственно) и 20–29 лет (10,3% и 19,3% соответственно), 20,3% мужчин и 19,1% женщин были старше 40–49 лет.

97,6% пациентов (1152 человека) имели ВИЧ-инфекцию в стадии вторичных проявлений. 18,2% (215 человек) находились на стадии СПИДа. Из них 170 человек (14,4%), имели генерализованную форму туберкулеза и в момент начала ВААРТ находились на противотуберкулезной терапии. У 12 больных был диагностирован кандидоз пищевода (1,0%), пневмоцистная пневмония – у 9 (0,8%), лимфома – у 4 (0,3%), криптококковый менингоэнцефалит – у 4 (0,3%), токсоплазмоз головного мозга – у 4 (0,3%), цитомегаловирусный хориоретинит – у 3 (0,3%), онкологические заболевания – у 3 (0,3%), ВИЧ-энцефалит – у 4 (0,3%), генерализованный сальмонеллез – у 1 (0,1%), атипичный микобактериоз – у 1 (0,1%).

Таким образом, каждый пятый пациент, начавший терапию в 2011 г., уже находился в стадии СПИДа. Обращает на себя внимание, что количество мужчин (289 человек) на поздних стадиях ВИЧ инфекции (4Б-В) практически в два раза больше, чем женщин (126 человек) – 24,5% и 10,7% соответственно). У мужчин ВИЧ-инфекция на начале ВААРТ находилась в более тяжелых стадиях, чем у женщин ($P < 0,01$). Практически половина пациентов (48,1%), которым впервые была назначена ВААРТ, имели CD4-лимфоциты менее 200 кл/мл; из них менее 100 кл/мл имели 18,6%.

Учитывая, что в 2011 г. – на этапе назначения ВААРТ – практически 50% больных находились на стадии тяжелой иммуносупрессии и имели вторичные и СПИД-индикаторные заболевания, большинству из них были назначены альтернативные схемы. Среди пациентов, начавших ВААРТ амбулаторно в Центре СПИДа, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

(НИОТ) + нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) получили 43,8% пациентов, а НИОТ + ингибиторы протеазы (ИП) – 54,7%. 1163 пациентам были назначены стандартные схемы первой линии с ННИОТ или ИП. 17 пациентам в связи с тяжестью состояния и учетом лекарственных взаимодействий были назначены нестандартные схемы с ингибиторами интегразы.

В 2011 г. в Центре СПИДа была изменена первая схема ВААРТ у 696 пациентов, что составило 15,9% от общего числа получающих антиретровирусную терапию (4388 человек). Причинами замены являлись необходимость коррекции схемы ВААРТ при назначении на ее фоне противовирусной терапии хронического гепатита С, замена эфавиренза у женщины, планирующей беременность или ее наступление, вирусологическая неудача, связанная с развитием ЛУ ВИЧ, упрощение схемы приема для поддержания приверженности к лечению и клинически значимые НПР на антиретровирусные препараты (табл. 6).

Таблица 6

Причины замены антиретровирусных препаратов у пациентов в 2011 г.

Причины замены АРВП	Кол-во пациентов	
	абс.	%
Назначение ПВТ ХВГС*	82	11,8
Беременность	15	2,2
Вирусологическая неэффективность	41	5,9
Упрощение схемы	32	4,6
Иммунологическая неэффективность	13	1,8
Нежелательные побочные реакции	513	73,7
Всего	696	100

* ПВТ ХВГС – противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С.

Таким образом, можно констатировать, что на современном этапе почти в 73,7% случаев замена АРВП происходит из-за нежелательных побочных реакций. Это связано как с применяемыми препаратами, так и с тяжелым клиническим

состоянием пациентов. Ранние нежелательные явления наблюдались в первые 12 недель от начала терапии. К ним относится анемия на зидовудин, нейротоксические расстройства на фоне приема эфавиренза, гипербилирубинемия и развитие желтухи при приеме атазанавира. Замена калетры была связана с выраженным диарейным синдромом.

Причинами замены на поздних сроках приема ВААРТ чаще всего являлись дислипидемия, липоатрофия, диспепсия, периферическая полиневропатия. Самым частым побочным эффектом была анемия, которая развилась у 127 человек (24,8%). У всех пациентов анемия была связана с применением азидотимидина и фосфазида. 67 пациентов (52,8%) получали зидо-эич, 35 (27,6%) – комбивир, 25 (19,7%) – никавир.

В связи с поздним выявлением ВИЧ-инфекции и поздним обращением за медицинской помощью на современном этапе ВААРТ начинается поздно. 18,2% больных ВААРТ назначена на стадии СПИДа; у 48,1% пациентов в крови было менее 200 кл/мл CD4-лимфоцитов, в том числе у 18,6% – менее 100 кл/мл. Следствием этого стало использование в первой линии альтернативных схем с ИП. 54,7% больных в качестве схем первой линии получают ИП.

У мужчин ВИЧ-инфекция в начале ВААРТ находится на более тяжелых стадиях ($P < 0,01$). Поэтому замена АРВП происходит из-за НПР, а также из-за тяжелого клинического состояния пациентов и применяемых препаратов. Нуклеозидная основа схем первой линии в 55% содержит зидовудин, 8% – фосфазид, кроме того, используются достаточно токсичные препараты: ставудин (11%) и диданозин (8%). Широкое применение этих препаратов приводит к тому, что 50,9% замен в связи с токсическими действиями препаратов связано с нуклеозидной основой. Самым частым побочным эффектом является AZT-ассоциированная анемия (24,8%), также наблюдаются такие тяжелые побочные эффекты, как липоатрофия (7,8%), периферическая полиневропатия (6,0%), панкреатит (2,1%).

Произведен подсчет стоимости схем ВААРТ. Цены на препараты взяты из Государственного реестра цен на ЖНВЛП (ЖНВЛС) от 24.02.2014 г. Подсчитано, что годовая стоимость схем первой линии ВААРТ варьирует от 40 до 264 тыс. руб. Если взять за основу структуру назначения схем первой линии в 2011 г. и предположить, что все пациенты в качестве нуклеозидной основы получали комбивир, то средняя стоимость схем первой линии составит 105,4 тыс. руб. в год, а схем второй линии – $357 \pm 47,6$ тыс. руб. Стоимость схем резерва будет в 3–5 раз выше, чем схемы ВААРТ второй линии, и может составлять от 900 тыс. руб. до 1300 тыс. руб. в год.

При постановке на диспансерный учет стоимость лабораторного обследования одного пациента составляет 5198 руб.; при ДН в течение 12 мес – 11 232 руб.; при ДН в период проведения ВААРТ в течение года – 24 345 руб. Стоимость обследования и наблюдения медперсоналом пациентов на стадии 3 (CD4-лимфоциты > 350 кл/мкл) до начала ВААРТ – 10 580 руб.; пациентов, получающих ВААРТ и находящихся на стадиях ВИЧ-инфекции 4А-4Б, – 17 640 руб., а на стадиях ВИЧ-инфекции 4В – 25 440 руб. Минимальная стоимость обследования и лечения некоторых ОИ из расчета срока лечения 30,3 койко-дня варьирует от 45 720 руб. до 203 470 руб. В среднем – 103,7 тыс. руб.

Таким образом, прямые медицинские затраты на одного пациента складываются из стоимости затрат на лабораторное обследование и назначенную схему ВААРТ, на инструментальное обследование и медицинское сопровождение, а также на лечение возможных оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний (табл. 7).

Как видно из табл. 7, средняя стоимость лечения одного пациента в год значительно увеличивается в зависимости от стадии заболевания. При анализе структуры прямых медицинских затрат на ВИЧ-инфицированного амбулаторного пациента, находящегося в стадии 4А-Б, доля затрат на противовирусные препараты составляет 72%, на стадии 4В – 70%.

**Стоимость прямых медицинских затрат на одного пациента
в течение года в зависимости от клинической стадии**

Стадии ВИЧ- инфекции	Стоимость в течение года, тыс. руб.				
	Лабораторное обследование	Медицинское сопровождение	ВААРТ	Лечение ОИ	Всего
3	11,2	10,58	0	0	21,78
4А-4Б	24,34	17,64	105,4	0	147,38
4В	24,34	25,44	357	103,7	510,48

Таким образом, прямые медицинские затраты на пациентов в стадии СПИД в 3–4 раза выше, чем на пациентов, находящихся на ВААРТ на более ранних стадиях. При этом в расчет не берутся косвенные затраты, такие как потеря работы, заработной платы, утрата трудоспособности, оплата больничных листов и инвалидность.

Анализ распространенности различных субтипов ВИЧ в Санкт-Петербурге

Постоянный контроль распространения различных субтипов ВИЧ – важная часть эпидемиологического мониторинга ВИЧ-инфекции, позволяющая отслеживать пути передачи инфекции. Всего с 2006 по 2011 г. выполнено 1104 исследования.

Проведенный анализ показал, что в Санкт-Петербурге субтип А1 доминирует и составляет 86,7% (рис. 6).

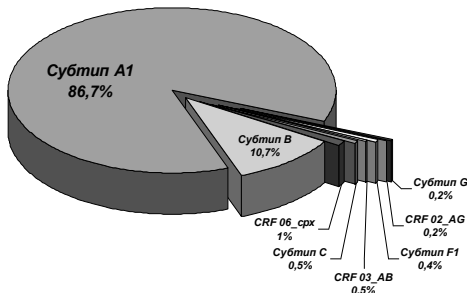


Рис. 6. Доли различных субтипов ВИЧ среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга

На втором месте остается субтип В и занимает долю 10,7%, и 1% случаев связан с рекомбинантной формой CRF06_srx. Зарегистрированы также субтипы С, G, F1 и варианты CRF02_AG и CRF03_AB. Однако они редки для нашего региона и, по-видимому, представляют заносы из других регионов мира.

Проведен анализ на лекарственную устойчивость 111 образцов крови, полученных от пациентов, которые никогда ранее не получали антиретровирусную терапию. У 87 пациентов (78,4%) ВИЧ-инфекция была диагностирована после 2006 г. Ни в одном случае нами не были обнаружены мутации ЛУ.

Проведен также анализ на фармакорезистентность у 993 пациентов, получающих ВААРТ и с документированной вирусологической неудачей. Мутации ЛУ были выявлены у 297 пациентов (29,9%), получающих ВААРТ. Из них у 237 пациентов (79,8%) были мутации ЛУ к НИОТ; у 190 пациентов (64%) – к ННИОТ) и у 59 пациентов (19,9%) – к ИП.

У 175 пациентов (58,9%) фармакорезистентность была выявлена сразу к двум группам препаратов. Из них у 125 пациентов (42,1%) выявлена фармакорезистентность одновременно к НИОТ и ННИОТ, а у 37 пациентов (12,5%) – к НИОТ и ИП. У 11 пациентов (3,7%) ЛУ была сразу к препаратам трех классов (НИОТ, ННИОТ и ИП). Таких образцов в 3 раза больше, чем устойчивых одновременно к НИОТ и ИП. У 122 пациентов (41,1%) ЛУ была к препаратам лишь одного класса. Из них фармакорезистентность выявлена у 62 пациентов (21%) только к НИОТ, у 48 (18%) пациентов – к ННИОТ, у 6 (2%) – к ИП.

Динамика выявления мутаций ЛУ по годам демонстрирует снижение количества случаев одновременной устойчивости к НИОТ и ННИОТ за счет снижения частоты мутаций устойчивости к ННИОТ. Это связано со снижением доли пациентов, которым назначена схема ВААРТ с ННИОТ. Как указано выше, более половины пациентов получают схемы с ИП. Однако мы не

наблюдаем роста случаев устойчивости к ИП: эти препараты обладают высоким генетическим барьером к развитию ЛУ.

Высокая распространенность мутаций устойчивости к ННИОТ и частое сочетание фармакорезистентности одновременно к НИОТ и ННИОТ связаны с активным применением предпочтительной схемы терапии в Санкт-Петербурге в 2006–2010 гг., содержащей два НИОТ и один ННИОТ – ламивудин, азидотимидин и эфавиренз или невирапин.

Проанализирована частота мутаций ЛУ. В группе мутаций ЛУ к препаратам группы НИОТ чаще всего (у 73% пациентов) встречается M184V/I в гене обратной транскриптазы ВИЧ, которая значительно снижает чувствительность к ламивудину и эмтрицитабину. Затем идет мутация L74V/I, выявленная у 20% обследуемых. Мутация L74V/I снижает чувствительность к нетимициновым аналогам нуклеозидов – диданозину и, в меньшей степени, абакавиру. Далее по частоте идут мутации к тимидиновым аналогам нуклеозидов (MPAT) – D67N/G (18%), T215Y/F (15%), K70R (14%) и K219Q/E (14%). Любая из этих мутаций снижает чувствительность к зидовудину, ставудину и, в меньшей степени, тенофовиру, абакавиру и диданозину. Эти мутации часто обнаруживаются одновременно, но в различных сочетаниях. Из мутаций гена обратной транскриптазы, обеспечивающих резистентность к ННИОТ, чаще всего встречались G190S/A (35%) и K103N/S (31%). Эти мутации значительно снижают чувствительность к эфавирензу и невирапину. Мутации устойчивости к ингибиторам протеазы регистрировались значительно реже. Чаще других встречалась мутация M46I (13,5%).

Для выявления факторов формирования резистентности ВИЧ к АРВП проведен сравнительный анализ двух групп пациентов. Первая группа – 107 человек, получающих ВААРТ и имеющих в анамнезе резистентность вируса к одному или более антиретровирусному препарату; вторая группа (сравнения) – 98 пациентов, находящихся на комбинированной антиретровирусной терапии и не имеющих какой-либо

резистентности. Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Срок инфицирования у пациентов первой группы был в среднем 10,2 года, второй – 8,09 года ($P < 0,001$). В соответствии с отечественной классификацией в первой группе стадию 3 (субклиническую) имели 2 человека; стадию 4А (вторичных заболеваний) – 48 человек; 4Б – 23 человека и 4В (СПИД) – 34 больных. Во второй группе стадию 3 (субклиническую) имел 1 человек; стадию 4А (вторичных заболеваний) – 74 человека; 4Б – 13 человек и 4В (СПИД) – 10 больных. Таким образом, статистически достоверно, что пациенты первой группы находились в более продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции. Риск развития резистентности у пациентов в продвинутых стадиях заболевания был достоверно выше ($P < 0,001$).

ВИЧ-инфицированные пациенты неоднородны по социальному положению, уровню образования, наличию работы и квалификации. В первой группе (резистентности) 44 пациента (41,1%) имели низкий социальный статус, 61 человек (57%) – средний и 2 (1,9%) – высокий. Пациенты группы сравнения также были разделены по социальному статусу. Лишь 6 пациентов (6,1%) в этой группе имели низкий социальный статус, 81 человек (82,7%) – средний и 11 (11,2%) – высокий. Таким образом, чем ниже социальный статус, тем выше риск развития резистентности. Социальные факторы имеют важное значение в поддержании режима ВААРТ, определяя приверженность к лечению.

При этом наибольшее количество пациентов с низким социальным статусом инфицированы при внутривенном введении наркотиков. Часть пациентов активно употребляли алкоголь и/или психоактивные вещества в период приема ВААРТ. Среди пациентов первой группы таких было больше 30% (33 человека), тогда как во второй группе только 4 человека (4,1%).

В первой группе (резистентности) пациентов препараты из группы ННИОТ получали 73,3%, а ИП – 26,7% больных. В группе сравнения 56,1% больных получали ННИОТ, а ИП – 43,9%. При назначении ВААРТ уровень CD4-лимфоцитов у пациентов первой

группы варьировал от 2 до 528 кл/мкл и составил в среднем 154,2 кл/мкл, а у пациентов второй группы средний уровень CD4-лимфоцитов колебался от 1 до 701 кл/мкл, составил в среднем 194,7 кл/мкл ($P < 0,005$). Уровень вирусемии был больше у пациентов первой (резистентности) группы, но разница не была статистически значима при использовании метода обработки.

Приверженность пациентов к лечению оценивалась по амбулаторным картам (записи лечащих врачей о приверженности, перерывах в лечении, о несвоевременной явке за препаратами) и по журналу выдачи препаратов (регулярность визитов за препаратами).

Таким образом, все показатели результатов, полученных на популяции людей, живущих с ВИЧ в Санкт-Петербурге, соответствуют данным исследований в западных странах, раньше вошедших в эпидемию и начавших ВААРТ. Наибольшее влияние на развитие резистентности оказывают приверженность пациента к лечению, его социальный статус и срок инфицирования (табл. 8).

Таблица 8

Основные факторы, влияющие на формирование лекарственной устойчивости ВИЧ

Показатель	Коэффициент регрессии (К регр.)	Стат. ошибка К регр.	P	95%-ный ДИ*
Срок инфицирования	0,209	0,056	0,0002	1,11–1,37
Низкий социальный статус	-2,1	0,569	0,0002	0,001–0,235
Приверженность к ВААРТ	2,19	0,38	< 0,001	4,9–138,8

* ДИ – доверительный интервал.

При выборе терапии необходимо учитывать, что схемы, содержащие ННИОТ первого поколения у пациентов с низкой приверженностью к лечению, более уязвимы для формирования резистентности. Итак, достоверно установлено, что чем ниже уровень приверженности, тем выше риск резистентности. Прием менее 80% доз равнозначен систематическим пропускам

препаратов, поэтому больных, имеющих пропуски более 2 недель, можно отнести к пациентам с низкой приверженностью к терапии.

Математическое моделирование циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ

Для описания вероятных сценариев общих закономерностей циркуляции субтипов, рекомбинантных и фармакорезистентных форм использовалась динамическая модель, разработанная ранее для описания эпидемического процесса. Модель основана на использовании переменных величин и опирается на собственные исследования циркуляции субтипов в течение нескольких лет.

Популяцию людей, которые имеют склонность к заражению ВИЧ-инфекцией, обозначим символом S . Контакты между объектами популяций будем считать случайными и равновероятными. Вероятность заражения зависит от количества контактов и вероятности заражения при однократном контакте.

После стадии инфицирования человек переходит из популяции S в популяцию зараженных одним из субтипов ВИЧ – I_n . Численность I_n зависит от контагиозности возбудителя, продолжительности жизни инфицированного человека, числа контактов и вероятности заражения. Популяция S не является закрытой: появляются новые участники, а бывшие в ней уходят. С ней контактирует несколько популяций уже зараженных каким-либо видом ВИЧ-вируса (I_n). Возникает уравнение: скорость изменения численности популяции S будет равна приходу новых субъектов в популяцию, минус число зараженных и покинувших популяцию. Скорость изменения численности популяции каждого из субтипов (I_n) равна скорости притока зараженных минус умершие и покинувшие популяцию за счет миграции. Согласно принятым предположениям задача определения численности популяций во времени может быть сведена к математической детерминистической модели Лотки – Вольтерра.

Теперь рассмотрим условия совместного существования трех популяций с помощью этой же модели, где: S – популяция людей

рискованного поведения, восприимчивых к заражению ВИЧ; I_1 , $I_{2, j3}$ – две версии популяции, инфицированные каждая своим субтипом ВИЧ.

Введем понятие «емкость инфекционной ниши популяции людей рискованного поведения S » – EE . EE определяется естественной смертностью, миграцией, взаимной конкуренцией и доступными ресурсами и равно максимально возможной величине. В нашем случае EE является системным фактором и определяет ограниченный рост популяции.

Введем также понятия: «коэффициент относительной емкости инфекционной ниши популяции людей рискованного поведения S » – M и «коэффициенты относительной емкости инфекционной ниши для популяций больных, инфицированных двумя различными субтипами ВИЧ», – N и K . Эти коэффициенты в дальнейшем используются в расчетах для вычисления величин EE соответствующих популяций.

В моделируемых уравнениях можно выразить скорость изменения численности популяции, либо популяций, склонных к заражению, либо зараженных людей. В правой части уравнения с помощью миграционного коэффициента b описывается скорость прироста популяции лиц, склонных к заражению. Члены уравнения отражают скорость уменьшения популяции людей, склонных к заражению, в результате инфицирования ВИЧ. Скорость этого процесса определяется коэффициентами v и g , характерными для каждого из субтипов ВИЧ. Далее по аналогичной структуре, можно определить скорость уменьшения количества зараженных за счет смертности (коэффициенты d и e) и внутренней конкуренции в популяции зараженных (коэффициент $ж$). Вторые члены – скорости прироста популяции зараженных определенным субтипом ВИЧ (коэффициенты v и g). Первые члены всех уравнений в правой части придают уравнениям «логистический» характер и предохраняют при расчетах от неустойчивых решений. В результате получена математическая модель, которая использована для выяснения условий совместного существования

популяций, склонных к заражению и зараженных разными субтипами.

Какая судьба ждет фармакорезистентный штамм, не вытеснит ли он «дикий» тип вируса? Задача также решается с помощью системы уравнений изложенной выше модели. Такой вариант вируса может быть описан той же системой коэффициентов, за исключением одного обстоятельства: у «дикого» типа вируса имеются преимущества «основателя», он обладает лучшим фитнесом и активнее реплицируется при отсутствии селективного давления лекарственных препаратов. Как показал проведенный расчет, преимущество останется за «диким» типом вируса.

Согласно этой же математической модели, число пациентов с первичной резистентностью будет отличаться в меньшую сторону на два порядка от числа пациентов, зараженных «диким» вирусом. Первичные формы фармакорезистентности будут присутствовать в среднесрочной перспективе, но менее 1%. В этой связи определение первичных фармакорезистентных форм ВИЧ, как и выявление субтипов, планируется проводить в Центре СПИДа или по клиническим показаниям, или в виде постоянных дозорных исследований (достаточно ежегодно до 200 в регионе) в общей и субпопуляциях инфицированных людей.

ВЫВОДЫ

1. На фоне накопления числа больных с ВИЧ-инфекцией происходит снижение уровня своевременной первичной диагностики заболевания и увеличение доли пациентов, находящихся на стадии вторичных проявлений и нуждающихся в лечении. В зависимости от фазы развития эпидемического процесса наблюдаются существенные различия в возрастных особенностях больных (идет старение популяции), их социальном статусе (увеличивается число благополучных людей), путях инфицирования ВИЧ (возрастает доля полового пути).

2. У людей с первично диагностируемой ВИЧ-инфекцией клиничко-иммунологическая характеристика имеет отрицательную

динамику во временном аспекте развития эпидемии. Исследования CD4-лимфоцитов и количественной РНК ВИЧ-1 маркеров активности ВИЧ-инфекции показали, что на настоящем этапе эпидемии наблюдается постоянное снижение иммунитета и повышение вирусной активности у лиц с впервые диагностированным заболеванием.

3. В каждом пятом случае у пациентов, впервые обращающихся за медицинской помощью в силу различных причин, лабораторно ВИЧ-инфекция была выявлена более 5 лет назад, а у 6,2% – более 10 лет назад. При этом в 8% случаев пациенты не знали о выявленной у них ВИЧ-инфекции и обратились за медицинской помощью только при клинических проявлениях заболевания или при повторном лабораторном обнаружении ВИЧ.

4. На современном этапе эпидемии больные с ВИЧ-инфекцией выявляются на поздних стадиях; 52,7% пациентов с вновь выявленной ВИЧ-инфекцией имеют уровень CD4-лимфоцитов в крови менее 350 кл/мкл, выраженные клинические проявления и нуждаются в назначении ВААРТ. У 18,2% пациентов ВААРТ была назначена на стадии СПИДа. 48,1% пациентов имели число CD4-клеток менее 200 кл/мкл в начале терапии, 18,6% – менее 100 кл/мкл. Следствием является использование в первой линии альтернативных схем ВААРТ с ИП (54,7%).

5. Начало ВААРТ на фоне выраженной иммуносупрессии и использование препаратов первого поколения в нуклеозидной основе приводит к тому, что 16% пациентов в течение первых лет нуждаются в замене схем лечения в связи с НПР. Нуклеозидная основа схем первой линии в 55% случаев содержит зидовудин, в 8% – фосфазид. Кроме того, используются достаточно токсичные препараты: ставудин (11%) и диданозин (8%). Применение этих препаратов приводит в 50,9% случаев к их замене. Самым частым побочным эффектом является AZT-ассоциированная анемия (24,8%) и такие тяжелые побочные эффекты, как липоатрофия (7,8%), периферическая полиневропатия (6,0%), панкреатит (2,1%).

6. Затраты на лечение ВИЧ-инфекции зависят от стадии заболевания. Средняя стоимость лечения одного пациента в год на ранней (субклинической 3) стадии, вторичных проявлений (4А-Б) и стадии СПИДа (4В) находятся в соотношении 1 : 7 : 23. Доля стоимости препаратов ВААРТ составляет 70–72% от стоимости прямых медицинских затрат лечения. Раннее выявление ВИЧ-инфекции и своевременное начало ВААРТ являются оправданным клинически и экономически выгодным мероприятием, позволяют уменьшить частоту побочных реакций и добиться большей эффективности лечения.

7. Доминирующим вариантом ВИЧ в Санкт-Петербурге остается субтип А, десятую долю всех случаев составляет субтип В, а в последние годы чаще регистрируется рекомбинантный штамм CRF06_srx. На сегодняшний день первичная лекарственная устойчивость ВИЧ применяемыми генотипическими методами пока не выявляется. Математическое моделирование показало, что в среднесрочной перспективе число пациентов с первичной устойчивой резистентностью будет отличаться в меньшую сторону на два порядка от количества пациентов, зараженных «диким» вирусом, и первичные формы фармакорезистентности будут присутствовать в количестве менее процента (0,4%).

8. Частота обнаружения различных мутаций ВИЧ пропорциональна частоте назначения, длительности применения препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и высоте генетического барьера для формирования лекарственной устойчивости. Преобладают мутации ЛУ ВИЧ к наиболее часто назначавшимся препаратам из групп НИОТ и ННИОТ (ламивудину, эфавирензу и невирапину). Среди образцов с мутациями более чем в половине случаев выявляется устойчивость сразу к двум группам препаратов (58,9%), а в большинстве наблюдений – одновременно и к НИОТ, и ННИОТ.

9. В последние годы наблюдается относительное снижение частоты выявления лекарственной устойчивости к ННИОТ в связи с преобладанием в схемах ингибиторов протеазы. Лекарственная

устойчивость к ИП, несмотря на все более широкое их применение, регистрируется только в 20% случаев, сопряжена с устойчивостью к НИОТ и пока не имеет тенденции к росту.

10. На формирование фармакорезистентности ВИЧ в процессе лечения инфекции наибольшее влияние оказывает поведение пациента и его приверженность к ВААРТ, которая, в свою очередь, определяется рядом медико-социальных факторов, информированностью пациентов о сути и последствиях заболевания, приемом алкоголя и наркотиков, психологической мотивацией человека и др.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения качества лечения ВИЧ-инфицированных больных, предупреждения нежелательных явлений на его фоне, повышения эффективности терапии и увеличения длительности жизни пациентов необходимо применять комплексный подход, учитывающий соответствие современным представлениям об эффективности назначаемых препаратов, безопасности ВААРТ и анализа их взаимодействия. При этом учитывать медико-социальные условия больного, его приверженность к диспансеризации и ВААРТ, другие прямые и опосредованные факторы его жизни и поведения.

2. Оправдано проведение стратегии, направленной на раннее выявление ВИЧ-инфекции и начало ВААРТ на ранних сроках инфицирования. Оптимальным основанием для этого служит качество подготовки медицинского персонала, уровень оснащения лабораторной и эпидемиологической служб, а также планомерное проведение информационно-просветительской работы среди населения по вопросам ВИЧ-инфекции, ориентация людей, в том числе наиболее уязвимых групп, на скрининговое обследование.

3. Целесообразно применять раннее начало ВААРТ (иммунный статус $CD4 > 350$ кл/мкл), учитывать психологический настрой на терапию, наличие сопутствующей патологии, возраст,

пол, социальный статус и мотивацию человека. Своевременное назначение ВААРТ позволяет добиться большей эффективности в лечении, значительно снизить суммарные затраты на лечение и частоту нежелательных побочных явлений.

4. Для профилактики осложнений терапии должна применяться стратегия своевременного переключения с более токсичных НИОТ на менее токсичные. Ставудин допустимо использовать до 6 мес, диданозин – в течение года, а зидовудин – не более 2–3 лет; затем пациенты должны быть переведены на абакавир или тенофовир.

5. В целях повышения качества лечения необходимо внедрение терапевтического мониторинга лекарственных средств, выявление особенностей метаболизма препаратов (персонализированное лечение). Кроме этого, необходимо учитывать фармако-экономические аспекты, направленные на минимизацию затрат при выборе схем лечения как на ближайшую, так и на среднесрочную перспективу. Оптимизация финансовых затрат на лекарственные средства, с учетом структуры заболевания и индивидуального подбора препаратов, в перспективе окажется наиболее эффективным методом и с клинической, и с экономической стороны организации лечения.

6. На сегодняшний день первичная лекарственная устойчивость ВИЧ в ряде регионов, в том числе в Северо-Западном, пока не выявляется, но проведение тестов на фармакорезистентность целесообразно в виде постоянного мониторинга для информационного обеспечения процесса развития эпидемии и применения схем ВААРТ. По нашим оценкам, для контроля в нашем мегаполисе может быть достаточным проведение около двухсот исследований.

7. Подготовка медицинского персонала по вопросам ВИЧ-медицины должна иметь постоянный характер для всех категорий специалистов, первоначально на додипломном этапе, а в основном в виде дополнительного профессионального образования на учебных циклах и в виде специализаций в профильных клиниках.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список публикаций в журналах по перечню ВАК Минобрнауки РФ

1. *Рахманова А. Г.* Результаты исследования генотипической резистентности вируса ВИЧ-1 / А. Г. Рахманова, Е. В. Степанова, И. В. Каргальцева, Н. В. Сизова, Е. А. Москвина // *Российский семейный врач.* – 2003. – № 3. – С. 12–16.
2. *Климко Н. Н.* Случай успешного лечения инвазивного аспергиллеза у больного ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД / Н. Н. Климко, А. Г. Рахманова, Е. В. Степанова, Н. В. Сизова, И. Д. Евсеева, Е. И. Романова, Г. М. Гуркало // *Проблемы медицинской микологии.* – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 21–23.
3. *Кижло С. Н.* Обоснование и опыт применения препарата ралтегравир (исентресс) / С. Н. Кижло, А. Г. Рахманова, О. Н. Леонова, Н. В. Сизова, Г. Н. Исаева, В. Б. Мусатов, Н. В. Бурова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2010. – № 3. – Т. 2. – С. 91–95.
4. *Беляков Н. А.* Фармакоэкономический анализ высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Цена фармакорезистентности. / Н. А. Беляков, Н. В. Сизова, С. Э. Торопов, Н. Г. Захарова, В. В. Рассохин, Е. В. Степанова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 7–17.
5. *Степанова Е. В.* Причины переключения схем ВААРТ / Е. В. Степанова, О. Н. Леонова, С. Н. Кижло, Н. В. Сизова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 58–62.
6. *Дворак С. И.* Причины прекращения ВААРТ. Результаты длительного наблюдения за больными с ВИЧ-инфекцией / С. И. Дворак, Е. В. Степанова, Н. В. Сизова, В. В. Рассохин, Т. В. Малькова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 52–57.
7. *Дементьева Н. Е.* Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга / Н. Е. Дементьева, Н. В. Сизова, З. Н. Лисицина, В. А. Маклакова, Л. И. Крутицкая, Н. А. Беляков // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 34–43.
8. *Сизова Н. В.* Случай нецирротической портальной гипертензии при длительном приеме диданозина при ВИЧ-инфекции / Н. В. Сизова, С. Н. Кижло, В. И. Кабанова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 97–100.
9. *Сизова Н. В.* Фосфазид – отечественный препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Второе рождение / Н. В. Сизова, З. В. Губа, С. Э. Торопов, Н. Г. Захарова, А. Г. Рахманова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 34–43.
10. *Беляков Н. А.* Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ / Н. А. Беляков, В. В. Розенталь, Н. Е. Дементьева, Т. Н. Виноградова, Н. В. Сизова // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 7–18.
11. *Виноградова Т. Н.* Возможности и необходимость оптимизации скрининга населения на ВИЧ-инфекцию / Т. Н. Виноградова, З. Н. Лисицина, Л. И. Крутицкая, И. А. Ершова, В. А. Маклакова, Н. В. Сизова, П. А. Дубикайтис // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 101–108.
12. *Самарина А. В.* Эффективность химиопрофилактики и исследование фармакорезистентности ВИЧ у инфицированных беременных женщин / А. В. Самарина,

М. М. Мартирисян, Н. В. Сизова, Н. Е. Дементьева, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 28–34.

13. Сизова Н. В. Опыт применения препарата дарунавир в дозе 800 мг в сутки у «наивных» пациентов с ВИЧ-инфекцией / Н. В. Сизова, Г. А. Ефимов, С. А. Куксевич, А. Г. Рахманова, Е. В. Степанова, Н. Г. Захарова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 1, № 5. – С. 97–101.

14. Сафонова П. В. Употребление алкоголя и приверженность к ВААРТ среди ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста / П. В. Сафонова, В. В. Рассохин, Т. Н. Виноградова, О. А. Клиценко, Н. В. Сизова, А. В. Самарина, О. В. Кольцова, О. С. Левина, А. С. Устинов, А. С. Бобрешова, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 42–51.

15. Леонова О. Н. Проблемы лечения больных с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции / О. Н. Леонова, Т. Н. Виноградова, Н. В. Сизова, Е. В. Степанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 58–65.

16. Захарова Н. Г. Пути повышения безопасности и эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) / Н. Г. Захарова, Н. В. Сизова, Г. А. Ефимов, З. В. Губа // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 7–14.

17. Сизова Н. В. Назначение антиретровирусной терапии женщинам в различные периоды жизни / Н. В. Сизова, А. В. Самарина, Г. А. Ефимов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 34–41.

18. Сизова Н. В. Факторы риска развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, получающих ВААРТ / Н. В. Сизова, З. В. Губа, Н. Е. Дементьева, С. Л. Плавинский, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 34–41.

Монографии

19. Беляков Н. А. Основные задачи медико-социальной службы / В. Е. Жолобов, С. П. Литвинов, Н. А. Беляков, Н. В. Сизова, Т. С. Недодаева // ВИЧ медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / под ред. Н. А. Белякова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр (далее: БМОЦ), 2011. – С. 74–108.

20. Беляков Н. А. Беременность и ВИЧ-инфекция / Е. Б. Ястребова, Н. В. Сизова, А. В. Самарина // Женщина, ребенок и ВИЧ / под ред. Н. А. Белякова, Н. Ю. Рахманиной, А. Г. Рахмановой. – СПб.; Вашингтон: БМОЦ, 2012. – С. 146–184.

21. Беляков Н. А. Ведение женщин, химиопрофилактика и ВААРТ в период беременности / А. В. Самарина, Н. В. Сизова // Женщина, ребенок и ВИЧ / под ред. Н. А. Белякова, Н. Ю. Рахманиной, А. Г. Рахмановой. – СПб.; Вашингтон: БМОЦ, 2012. – С. 204–224.

22. Беляков Н. А. Риск заражения плода и ребенка ВИЧ / Е. В. Степанова, А. В. Самарина, Н. В. Сизова, Н. Е. Дементьева, М. М. Мартирисян // Женщина, ребенок и ВИЧ / под ред. Н. А. Белякова, Н. Ю. Рахманиной, А. Г. Рахмановой. – СПб.; Вашингтон: БМОЦ, 2012. – С. 99–130.

Статьи, научные издания, тезисы докладов и статей

23. *Исаков В. А.* Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Н. В. Сизова. – СПб.: СпецЛит, 2006. – С. 93–103.
24. *Рахманова А. Г.* Резистентность к антиретровирусным препаратам с учетом длительной терапии / А. Г. Рахманова, Н. В. Сизова, Н. В. Бурова, А. А. Яковлев // *IX Российский съезд врачей-инфекционистов* 29.10–31.10.2003. – СПб., 2003. – С. 318–319.
25. *Яковлев А. А.* Токсоплазмоз ЦНС у ВИЧ-инфицированного пациента на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии / А. А. Яковлев, А. Г. Рахманова, Т. Н. Трофимова, Н. В. Бурова, Н. В. Сизова // *Радиология-практика*. – 2005. – № 1. – С. 27–31.
26. *Рахманова А. Г.* Оценка эффективности ВААРТ с учетом стартовых схем и перерывов в лечении / А. Г. Рахманова, А. Я. Комарова, Л. В. Петрова, Н. В. Сизова // *Конференция по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии: сб. тезисов*. – М., 2006. – С. 134.
27. *Петрова Л. В.* Опыт применения монотерапии Калетрой у больных ВИЧ-инфекцией / Л. В. Петрова, А. Г. Рахманова, А. А. Яковлев, Н. В. Бурова, Н. В. Сизова, Л. Н. Абросимова // *Инфекционные болезни-2007: альманах*. – 2008. – С. 181–184.
28. *Рахманова А. Г.* Результаты определения резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных больных по материалу ГИБ № 30 им. С. П. Боткина, СПб. / А. Г. Рахманова, Л. В. Петрова, А. А. Яковлев, В. Б. Мусатов, Н. В. Бурова, Н. В. Сизова, З. Н. Лисицина // *2-я конференция по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии: сб. тезисов*. – М., 2008. – С. 90.
29. *Дементьева Н. Е.* Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / Н. Е. Дементьева, Н. В. Сизова, З. Н. Лисицина, Н. А. Беляков // *Медицинский академический журнал*. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 97–104.
30. *Куксевич С. А.* Характеристика первичных пациентов с ВИЧ-инфекцией, вставших на диспансерный учет / С. А. Куксевич, Н. В. Сизова, В. В. Рассохин // *ВИЧ Материалы Международного конгресса «Женщина, ребенок и ВИЧ»* (СПб., 08.10–10.10.2012) / под ред. Н. А. Белякова. – СПб.: БМОЦ, 2012. – С. 50–51.
31. *Рабинович В. И.* Оценка эффективности и безопасности каскадного плазмафереза при лечении хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции / В. И. Рабинович, Р. В. Медников, С. Н. Кижло, М. В. Кукушина, В. И. Кабанова, С. Ю. Романова, Н. В. Сизова, А. А. Соколов // *ВИЧ Материалы Международного конгресса «Женщина, ребенок и ВИЧ»* (СПб., 08.10–10.10.2012) / под ред. Н. А. Белякова. – СПб.: БМОЦ, 2012. – С. 75.
32. *Розенталь В. В.* Динамическая модель для описания и прогнозирования течения эпидемии ВИЧ-инфекции / В. В. Розенталь, Н. А. Беляков, Т. Н. Виноградова, О. В. Пантелеева, В. В. Рассохин, Н. В. Сизова // *Медицинский академический журнал*. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 95–102.
33. *Седоева А. А.* Лекарственное обеспечение больных с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге / А. А. Седоева, Е. В. Степанова, И. А. Пострякова, Н. Г. Захарова, Н. В. Сизова // *ВИЧ Материалы Международного конгресса «Женщина, ребенок и ВИЧ»* (СПб., 08.10–10.10.2012) / под ред. Н. А. Белякова. – СПб.: БМОЦ, 2012. – С. 80.
34. *Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции* / под ред. Н. А. Белякова и Н. В. Сизовой // *Тематический архив*. – СПб.: БМОЦ, 2013. – № 1. – 137 с.

35. Экономические и клинические вопросы ВИЧ-инфекции / под ред. Н. А. Белякова, Н. Г. Захаровой и Н. В. Сизовой // Тематический архив. – СПб.: БМОЦ, 2014. – № 6. – 209 с.

36. *Pronin A.* Multicenter epidemiological study to describe prevalence of advanced stage disease among newly diagnosed HIV infected patients in the Russian Federation / A. Pronin, E. Orlova-Morozova, G. Kaminskiy, N. Sizova, E. Ryamova, J. Plotnikova, K. Sibill, O. Kozyre, L. Ibragimova, F. Nagimova, D. Fedotov, R. Trinh, O. Van de Steen, W. Zachry, A. Kruglova // Abstract supplement Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 11.11–15.11.2012. – Glasgow, UK, 2012. – P. 103–105.

37. *Shumilova I.* Assessment of adherence to HAART: results of medical chart audits and anonymous social surveys of patients at the Saint Petersburg City AIDS Center / I. Shumilova, T. Vinogradova, N. Sizova, V. Rassokhin, I. Jurkevich. – 19th International AIDS Conference: Abstract N MOPE434.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АРВП – антиретровирусные препараты

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ДН – диспансерное наблюдение

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДУ – диспансерный учет

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ИП – ингибиторы протеазы

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛУ – лекарственная устойчивость

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ОИ – оппортунистические инфекции

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

CD4-лимфоциты – Т-лимфоциты с рецепторами CD4

УЗИ – ультразвуковое исследование

Центр СПИДа – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»