

На правах рукописи

УСТИНОВ
АНДРЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**ВЛИЯНИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И
ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.22 – Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева».

Научный руководитель: **Лиознов Дмитрий Анатольевич** - доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Гусев Денис Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина».

Жданов Константин Валерьевич - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится _____ 2022 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д.21.2.050.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12, зал заседаний Ученого совета, ауд.12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8 и на официальном сайте www.1spbgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д.208.090.02

доктор медицинских наук,

профессор

Александров Альберт Леонидович

Актуальность темы исследования

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признает инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), одной из глобальных проблем человечества. Значительная распространенность патологии, сложности эпидемиологического контроля и организации помощи больным во многом определяют данную оценку. На 30 июня 2021 г. пораженность ВИЧ-инфекцией составила 768,2 на 100 тыс. жителей Российской Федерации (РФ). В стране регистрируется постоянный рост количества регионов с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией (более 0,5% от численности населения): с 22 в 2014 г. до 40 в 2021 г. (Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 г.»).

С внедрением в клиническую практику антиретровирусной терапии (АРВТ) эффективность лечения ВИЧ-инфекции многократно возросла (Bhaskaran K., 2008; Cohen M.S., 2013; Lima V.D., 2009; Аглиуллина С.Т., 2018; Беляков Н.А., 2019). Благодаря АРВТ, ВИЧ-инфекция трансформировалась из «смертельного» в хроническое контролируемое заболевание (Chesney M.A., 2000; Покровский В.В., 2018). Однако схемы АРВТ имеют существенные недостатки, главным из которых является пожизненный характер применения современных препаратов. Известно, что фактором, существенно влияющим на эффективность АРВТ, является так называемая приверженность лечению, то есть соблюдение режима приема препаратов, регулярное плановое диспансерное наблюдение, ведение здорового образа жизни и выполнение рекомендаций в отношении питания (Nachega J.B., 2007; Nachega J.B., 2011; Федяева О.Н., 2014; Asrat B., 2020). Таким образом, в связи с непрерывным характером приема АРВ-препаратов, приверженность лечению выступает в качестве основного предиктора эффективности лечения ВИЧ-инфекции.

С целью поддержания высокого уровня эффективности антиретровирусной терапии, пациент должен изначально строго соблюдать рекомендации лечащего врача и назначенную им терапевтическую схему лечения (Bouhnik A.D., 2002; Chesney M.A., 2000; Chesney M.A., Morin M., 2000; Paterson D.L., 2000; Покровский В.В., Ладная Н.Н., 2020). Под строгим соблюдением схемы лечения (высоким уровнем приверженности) подразумевается ежедневный прием всех препаратов в назначенных суточных дозах на протяжении всего времени лечения. Несоблюдение режима терапии определяет прогрессирование заболевания (Lima V.D., 2009), приводит к отбору устойчивых штаммов ВИЧ, тем самым, ограничивая возможности дальнейшего выбора активных препаратов, а также увеличивает риск передачи возбудителя (Aleman S., 2002; Parkin N.T., 2000; Беляева В.В., 2014).

Кроме того, недостаточный уровень приверженности лечению увеличивает стоимость терапии ВИЧ-инфекции и ее осложнений, требуя привлечения дополнительных ресурсов системы здравоохранения, социальных служб и др. (Adams J.L., 2012; Беляков Н.А., 2019).

Среди факторов, оказывающих как положительное, так и отрицательное действие на приверженность лечению, принято выделять (Cramer J.A., 2004; Lucas G.M., 2005): факторы, связанные с препаратами и режимом лечения, с внешними условиями, и с самим пациентом, его образом жизни, личностными и поведенческими характеристиками, сопутствующей патологией.

Факторы, связанные с пациентом, в том числе включают такие часто встречаемые при ВИЧ-инфекции коморбидные состояния, как употребление психоактивных веществ (ПАВ) и психические расстройства.

Вышеуказанное определяет необходимость поиска возможных предикторов прерывания АРВТ больными ВИЧ-инфекцией с учетом влияния социально-демографических и клинико-лабораторных детерминант, в том числе употребления ПАВ и наличия депрессивных расстройств.

Степень разработанности темы исследования

За последние два десятилетия проведены многочисленные исследования, посвященные изучению приверженности АРВТ больными ВИЧ-инфекцией и факторов на нее влияющих. В ряде зарубежных исследований показано, что снижение приверженности к АРВТ чаще наблюдается у людей, употребляющих инъекционные и не инъекционные наркотики или алкоголь вне зависимости от уровня доходов (Barth R.E., 2010; De Boni R.V., 2016). Кроме того, депрессия также является фактором снижающим приверженность АРВ-терапии и ставит под угрозу результаты лечения (Memiah P., 2014; Wroe E.V., 2015). Установлено, что уровень приверженности АРВТ варьирует в различных социально-демографических группах населения и связан с образом жизни и наличием у больных ВИЧ-инфекцией сопутствующей патологии (Beer L. и Skarbinski J., 2014; Nachega B., 2004; Ortego C., 2011; Wang T., 2018).

Влияние употребления ПАВ и депрессии на приверженность АРВТ представляет особый интерес для исследования вследствие высокой распространенности в популяции больных ВИЧ-инфекцией и недостаточной оценки значимости в отечественной практике. Учитывая различия социальных и демографических характеристик людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и систем оказания медицинской помощи, зарубежные исследования не всегда могут быть экстраполированы на отечественную популяцию больных.

Цель исследования

С целью оптимизации алгоритмов комплексного лечения и повышения эффективности терапии оценить значимость депрессивных расстройств и употребления ПАВ в формировании приверженности АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией с учетом социально-психологических и клинических проявлений заболевания.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ социально-психологических и клинико-лабораторных характеристик у больных ВИЧ-инфекцией, приверженных и неприверженных АРВТ.
2. Дать количественную и качественные характеристики употреблению психоактивных веществ больными ВИЧ-инфекцией.
3. Оценить выраженность депрессивной симптоматики у больных ВИЧ-инфекцией.
4. Определить предикторы приверженности АРВТ на основании данных об употреблении больными ПАВ и наличии у них депрессивной симптоматики и разработать модель прогнозирования приверженности АРВ-терапии.

Научная новизна исследования

Впервые определена выраженность депрессивной симптоматики у больных ВИЧ-инфекцией, приверженных и неприверженных АРВТ, в российской популяции.

Установлено, что общий индекс тяжести психопатологических симптомов у больных ВИЧ-инфекцией превысил среднее значение и сравним с показателями больных неврозами до лечения. У прервавших АРВТ выявлена депрессия тяжелой степени и выраженное негативное восприятие будущего.

Выявлен высокий уровень потребления ПАВ больными ВИЧ-инфекцией: 60% обследованных употребляли алкоголь, 28% – инъекционные наркотики. Установлено, что частое употребление алкоголя, ежедневно или несколько раз в неделю является предиктором прерывания АРВ-лечения. Подтверждено, что употребление инъекционных наркотиков является предиктором прерывания АРВТ больными ВИЧ-инфекцией.

Впервые разработана статистическая модель, позволяющая на основании данных об употреблении алкоголя, инъекционных наркотиков и наличии депрессивной симптоматики, достоверно прогнозировать приверженность АРВТ больными ВИЧ-инфекцией.

Теоретическая и практическая значимость результатов работы

Полученные данные уточняют значение и влияние употребления ПАВ и депрессивных расстройств на приверженность АРВТ. Установлено, что употребление ПАВ было самой распространенной (63%) причиной прекращения приема АРВТ среди

обследуемых, а употребление алкоголя в течение 30 дней, предшествующих опросу, повышало вероятность прерывания АРВТ в 2,8 раза.

Предложено проводить мониторинг психоэмоционального состояния больных ВИЧ-инфекцией и оценку опыта употребления ПАВ в течение диспансерного наблюдения и при назначении АРВТ. При выявлении у больных ВИЧ-инфекцией симптомов депрессивного расстройства и употребления ПАВ рекомендована консультация врача психиатра и психиатра-нарколога.

Методология и методы исследования

В сформированную для цели настоящей исследовательской работы методологическую базу вошли: общенаучные методы (индукция, синтез, анализ); частные научные методы (сопоставление, измерение, описание); диалектические методы.

Объект исследования – больные ВИЧ-инфекцией.

Предмет исследования: аспекты влияния депрессивных расстройств и употребления ПАВ на приверженность антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией.

Методы исследования: клинический (физикальный), лабораторные (серологический, биохимический, молекулярно-биологический и др.); использованы методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Больные ВИЧ-инфекцией, неприверженные АРВТ, отличаются от приверженных пациентов социально-экономическим статусом, а именно, имеют более низкий уровень образования, реже состоят в браке, чаще не трудоустроены.
2. Больные ВИЧ-инфекцией, неприверженные АРВТ, значительно чаще, чем приверженные АРВТ, ежедневно или неоднократно в течение недели употребляют алкоголь и инъекционные наркотики.
3. У больных ВИЧ-инфекцией, неприверженных АРВТ, общий индекс тяжести психопатологической симптоматики превышает среднее значение в общей популяции и по тяжести приближается к показателям больных невротиками до лечения. При этом у пациентов, прервавших АРВТ, выявлена депрессия тяжелой степени и выраженное негативное восприятие будущего.
4. Факторами риска самостоятельного прерывания АРВТ являются употребление ПАВ, наличие депрессии, употребление алкоголя в течение 30 дней, предшествующих опросу, ощущение безнадежности.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в работу: Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями государственного автономного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер».

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Уровень достоверности и объективности информации, полученной в рамках настоящей исследовательской работы, достигается за счет использования методологической и теоретической основы в виде результатов специализированных научных трудов российских и зарубежных авторов на тему влияния употребления ПАВ и депрессии на приверженность АРВТ; использованием информативных адекватных поставленным задачам методик исследования; применением современных методов сбора и обработки исходной информации; репрезентативным объемом выборки (обследовано 315 пациентов); обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики; внутренней непротиворечивостью результатов исследования, принципиальной согласованностью данных по отдельным разделам с результатами предыдущих исследований в смежных областях.

Апробация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций.

Основные результаты работы были представлены на IX Международной конференции по вопросам лечения и профилактики ВИЧ (г. Майами, США, 2014), V, VI и VII Виноградовских чтениях (г. Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015), LXXVI Научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2015» (г. Санкт-Петербург, 2015), Научно-практической конференции молодых ученых в рамках цикла «Бехтеревские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2014), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход к пониманию и лечению психических расстройств: миф или реальность?» (г. Санкт-Петербург, 2014), V Международной конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии (г. Москва, 2016).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор самостоятельно выработал план исследовательской работы и ее дизайн, сформировал базу данных, участвовал в обследовании пациентов, был задействован в клиническом наблюдении. Принимал участие в статистической обработке данных и обобщении результатов исследования. Результаты работы опубликованы в печатных изданиях и представлены в виде докладов на научно-практических конференциях.

Объем и структура работы

Материал диссертации изложен на 92 страницах машинописного текста. Текст работы включает следующие главы: введение, обзор литературных данных, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение и выводы. Работа содержит 5 рисунков и 19 таблиц, представлен один клинический случай. В работе цитируются 27 отечественных и 144 зарубежных источников литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе «Обзор литературы. Современное состояние проблемы приверженности антиретровирусной терапии» дается аналитический обзор отечественных и зарубежных источников литературы по проблеме приверженности антиретровирусной терапии. Отображены актуальные эпидемиологические сведения о ВИЧ-инфекции в общемировом масштабе и в РФ. Представлены принципы проведения антиретровирусной терапии. Раскрыто понятие «приверженности» к антиретровирусной терапии и охарактеризованы ее социально-демографические особенности. Проанализированы данные о влиянии употребления ПАВ на приверженность АРВТ пациентов, живущих с ВИЧ. Также в обзоре отображена характеристика депрессивных расстройств у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Представленные в обзоре литературы данные определяют необходимость поиска возможных предикторов прерывания АРВТ больными ВИЧ-инфекцией с учетом влияния социально-демографических и клинико-лабораторных детерминант, в том числе употребления ПАВ и наличия депрессивных расстройств.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дана характеристика объекта, предмета и баз исследования, которое проводилось в Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Ленинградском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Клинической инфекционной больнице им. С. П. Боткина в 2012-2014 годах.

Для оценки приверженности антиретровирусной терапии, распространенности употребления психоактивных веществ и психопатологической симптоматики у больных ВИЧ-инфекцией, и для разработки на этой основе модели прогнозирования и оптимизации

приверженности лечению, исследование проведено в два этапа с включением 315 больных с верифицированным диагнозом ВИЧ-инфекция.

На I этапе исследования обследовано 240 больных с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция, наблюдавшихся в трех клинических центрах: Ленинградском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Клинической инфекционной больнице им. С. П. Боткина и Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Выборка состояла из двух равных групп пациентов: приверженных АРВТ (120 чел.) и прервавших АРВТ (120 чел.).

У больных обеих групп провели оценку проявлений депрессивной симптоматики, чувства безысходности, употребления психоактивных веществ (ПАВ), качества жизни, степени доверия врачу, рискованного поведения, связанного с инфицированием ВИЧ. Для анализа использовали клинико-лабораторные характеристики течения ВИЧ-инфекции, включая данные о вторичных заболеваниях.

Для оценки биологических показателей приверженности определяли вирусную нагрузку ВИЧ (ВН) и число CD4-лимфоцитов. Количественное определение РНК ВИЧ-1 в сыворотке крови выполняли методом ПЦР (чувствительность тест-системы <200 копий/мкл). Определение количества CD4-лимфоцитов проводили методом проточной цитофлуориметрии.

Для выявления факторов, влияющих на приверженность лечению ВИЧ-инфекции, использовали следующие опросники:

1. Опросник для сбора социально-демографических показателей (пол, возраст, занятость, предполагаемый путь заражения ВИЧ, сексуальная ориентация, семейное положение).
2. Опросник-шкала для выявления депрессии (CES-D).
3. Шкала безнадежности Бэка (BHS).
4. Раздел Индекса тяжести зависимости (ИТЗ), касающийся употребления ПАВ в течение 30 дней, предшествующих опросу.
5. Шкала оценки доверия врачу (TPS).
6. Шкала самооценки текущего состояния здоровья, ранжированная 0 до 100.
7. Опросник самооценки причин прерывания/прекращения АРВТ.
8. Тест оценки степени риска поведения, связанного с инфицированием ВИЧ (ТСР).

Анализ различий между группами больных, приверженных и прервавших АРВТ, по перечисленным показателям проводили с использованием критерия независимости χ^2 для переменных, выраженных в процентах (социально-демографические характеристики, предполагаемый путь заражения, употребление алкоголя и наркотиков) и t-критерия Стьюдента для метрических переменных (возраст, число CD4-лимфоцитов, вирусная

нагрузка ВИЧ, симптомы депрессии). Достоверными приняты различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Следующий этап обработки данных включал в себя множественную логистическую регрессию для оценки значимых факторов (предикторов), влияющих на приверженность больных АРВТ. Таким образом, в качестве зависимой переменной рассмотрена принадлежность к группе приверженных или прервавших АРВТ; список возможных предикторов включал показатель по опроснику-шкале депрессии, показатель по шкале безнадежности Бэка (BHS) и данные об употреблении наркотиков или алкоголя. Фактором достоверности предикторов являлись исследуемые переменные, чей уровень значимости $p < 0,02$, 95%, а доверительный интервал не включал единицу.

Анализ проводился с использованием пакета SPSS 19.

На II этапе исследования проведено структурированное интервью 75 больных ВИЧ-инфекцией, наблюдавшихся в Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и получавших АРВТ не менее 6 месяцев.

В качестве основного биологического маркера приверженности АРВТ использовали показатель вирусной нагрузки ВИЧ. В зависимости от уровня ВН больные были распределены в две группы: с определяемой вирусной нагрузкой – 29 человек и с неопределяемой вирусной нагрузкой – 46 пациентов. Чувствительность тест-системы, используемой в период проведения исследования – менее 50 копий/мкл.

Структурированное интервью пациентов включало сбор социально-демографических данных (пол, возраст, образование, семейное положение и месячный доход респондентов), а также оценку проблем, связанных с употреблением психоактивных веществ, и показателей психического здоровья пациентов, для чего использовали Индекс тяжести зависимости и Опросник выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R), соответственно.

Всем пациентам АРВТ проводили в соответствии с Протоколами диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией (Покровский В.В. и соавт., 2012).

В третьей главе представлены результаты I этапа проведенного исследования. Было выявлено, что среди 240 обследованных достоверно преобладали мужчины молодого возраста, как во всей выборке, так и в группах сравнения. При сравнительном анализе социально-демографических показателей установлено, что больные, приверженных АРВТ, чаще имели работу и более высокий уровень образования.

Большинство больных, на момент включения в исследование, состояли на учете в Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и Ленинградском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями 10 (4; 14) лет. От момента постановки на учет до назначения АРВТ проходило в среднем 6 (2; 9) лет. На рисунке 1 представлена возрастная характеристика больных.

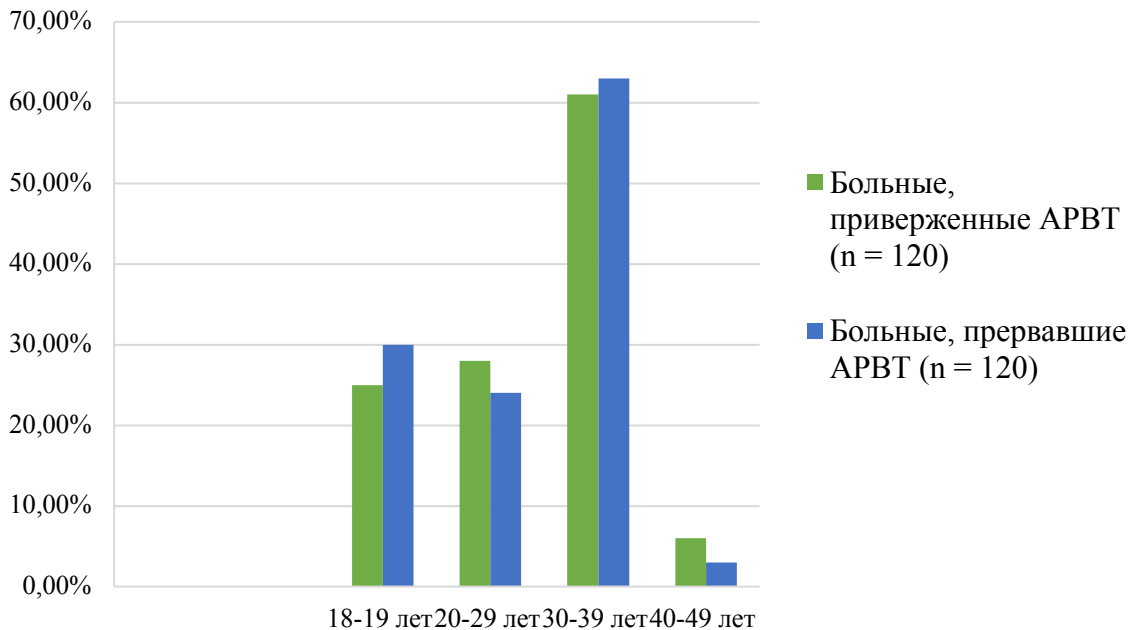


Рисунок 1 – Распределение по возрасту больных ВИЧ-инфекцией

При оценке клинико-лабораторных показателей заболевания закономерно установили, что достоверно большее число (65%; $p < 0,05$) пациентов, прервавших АРВТ, имели 4-ю стадию ВИЧ-инфекции, для которой характерно наличие вторичных заболеваний. У больных, прервавших АРВТ, в сравнении с пациентами, приверженными лечению достоверно чаще было выявлено наличие заболеваний кожи и слизистых (89,2% и 13,3% соответственно; $p < 0,05$), крови (80,8% и 3,3% соответственно; $p < 0,05$), органов дыхания (13,3% и 5,0% соответственно; $p < 0,05$). Туберкулез легких и других органов, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусное и токсоплазменное поражение ЦНС, были диагностированы только у больных, прервавших АРВ-терапию.

У пациентов, приверженных лечению, определяли большее количество CD4-лимфоцитов и низкие показатели вирусной нагрузки, большая часть из них имела неопределяемый уровень ВН (таблица 1).

Таблица 1 – Число CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией при включении пациентов в исследование

Показатель	Больные, приверженные АРВТ (n=120)	Больные, прервавшие АРВТ (n=120)	Вся выборка (n=240)
Число клеток CD4-лимфоцитов, кл/мкл	M=420 (SD=189,56)	M=235 (SD=158,98)	t(231)=8,10; p<0,001
Вирусная нагрузка, копий/мкл	M=16 546 (SD=65073) log10=4,22 (4,81)	M=244 902 (SD=519 499) log10=5,39 (5,72)	(150)=-3,52; p<0,001
Примечание: М – медиана; SD – стандартное отклонение			

Была проведена комплексная оценка распространенности употребления ПАВ больными ВИЧ-инфекцией и наличия у них психопатологических симптомов, связанных с необходимостью приема АРВТ. Достоверно большее число больных, прервавших АРВТ, ежедневно или неоднократно в течение недели употребляли алкоголь (26,7% и 7,5% соответственно; χ^2 (1, n=240)=15,56; p<0,001), инъекционные наркотики (25% и 10% соответственно; χ^2 (1, n=240)=9,35; p<0,0012). Следует отметить, что среди факторов, повлиявших на прекращение приема АРВ-препаратов, большинство опрошенных (63%) указали на употребление ПАВ.

У приверженных лечению пациентов средний балл (13,74) находился в пределах нормальных значений (до 15 баллов – отсутствие симптоматики депрессии), средний показатель у прервавших АРВТ составил 21,13 балла, что входит в диапазон значений, характеризующих тяжелую депрессию (p<0,001) (таблица 2). По шкале безнадежности Бека больные, прервавшие АРВТ, показали более высокий балл, что говорит о выраженном негативном восприятии будущего (4,09 балла и 7,36 соответственно; p<0,001) (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели по опроснику-шкале депрессии и шкале безнадежности Бека у больных ВИЧ-инфекцией

	Группы		Вся выборка (n=240)	t-критерий
	Больные приверженные АРВТ (n=120)	Больные прервавшие АРВТ (n=120)		
Опросник-шкала депрессии	M=13,74 (SD=9,30)	M=21,13 (SD=10,78)	M=17,35 (SD=10,69)	t(229)=5,55; p<0,001
Шкала безнадежности Бека	M=4,09 (SD=3,26)	M=7,36 (SD=4,32)	M=5,64 (SD=4,14)	t(223)=6,41; p<0,001
Примечание: М – медиана; SD – стандартное отклонение				

Более 70% обследованных, прервавших АРВТ, выразили желание возобновить лечение, обосновывая это плохим самочувствием (46%), прекращением или сокращением употребления наркотиков (38%) или алкоголя (36%).

С целью оценки предикторов, влияющих на приверженность лечению, была построена модель логистической регрессии. Приверженность или прерывание АРВТ приняты в качестве зависимой переменной. Предикторами являлись: показатели по шкале безнадежности Бэка, показатели по опроснику-шкале депрессии, а также данные об употреблении алкоголя в течение 30 дней, предшествующих анализу, и об употреблении наркотиков или алкоголя как препятствии для получения АРВТ (таблица 3).

Таблица 3 – Прогнозирование приверженности АРВТ по показателям психического здоровья пациентов и употреблению психоактивных веществ (результаты многофакторного логистического анализа)

95% ДИ для отношений шансов						
	<i>B</i>	Вальд (df)	<i>p</i>	ОШ	Нижняя граница	Верхняя граница
Опросник-шкала депрессии	0,043	5,59(1)	0,018	1,04	1,01	1,08
Употребление наркотиков или алкоголя, как причина прерывания АРВТ	1,02	9,9(1)	0,002	2,77	2,13	3,41
Шкала безнадежности Бэка	0,15	9,7(1)	0,002	1,16	1,06	1,27
Употребление алкоголя в течение 30 дней, предшествующих исследованию	1,01	9,6(1)	0,002	2,76	2,18	3,40
Константа	-2,57	38,32(1)	0,00	0,08	-	-

Установлена зависимость между вероятностью прерывания АРВТ и употреблением ПАВ (ОШ=2,77, ДИ 2,13-3,41; $p=0,002$), наличием депрессии (ОШ=1,04, ДИ 1,01-1,08; $p=0,018$), употреблением алкоголя в течение 30 дней, предшествующих анализу (ОШ=2,76, ДИ 2,18-3,40; $p=0,002$), ощущением безнадежности (ОШ=1,16, ДИ 1,06-1,27; $p=0,002$). Таким образом, умеренное отношение шансов выявлено для показателя «употребление алкоголя в течение 30 дней, предшествующих исследованию»: при утвердительном ответе на этот вопрос, вероятность прерывания АРВТ увеличивалась на 10% (в 2,8 раза). Остальные предикторы характеризовались слабыми отношениями шансов: вероятность прерывания АРВТ при увеличении показателя по опроснику-шкале депрессии на единицу увеличивался на 4% (в 1,04 раза). В свою очередь, повышение значения по шкале

безднадежности Бэка на единицу увеличивает шанс прерывания АРВТ на 16% (в 1,16 раза). Использование обозначенных предикторов позволяет достоверно прогнозировать приверженность больных АРВТ в 74,5% случаев ($\chi^2(4)=64,27$; $p<0,001$).

С учетом выявленных закономерностей составлено уравнение логистической регрессии для предсказания вероятности прерывания АРВТ

$$\text{или } P(\text{прерывания АРВТ}) = \frac{1}{1+e^{-(0,043 V_{\text{депрессия}} + 0,15 V_{\text{Бэк}} + 1,01 V_{\text{алкоголь}} - 2,57)}}$$

где e – число Эйлера, $e \approx 2,718$; $V_{\text{депрессия}}$ – показатель по шкале депрессии; $V_{\text{Бэк}}$ – показатель по шкале безднадежности Бэка; $V_{\text{алкоголь}}$ – употребление алкоголя в течение 30 дней, предшествующих исследованию: да (1) / нет (0).

В частности, для пациента с высокими показателями по шкале депрессии (значение, равное 20 баллам) и шкале безднадежности Бэка (значение, равное 20 баллам) при условии употребления алкоголя в течение последних 30 дней, предшествующих опросу, (значение – «да», соответствующее 1) вероятность прерывания АРВТ будет высокой:

$$P(\text{прерывания АРВТ}) = \frac{1}{1+e^{-(0,043 \cdot 20 + 0,15 \cdot 20 + 1,01 \cdot 1 - 2,57)}} = 0,91 \text{ (91\%)}. \text{ При тех же показателях,}$$

но без употребления алкоголя вероятность будет ниже $P(\text{прерывания АРВТ}) =$

$$\frac{1}{1+e^{-(0,043 \cdot 20 + 0,15 \cdot 20 + 1,01 \cdot 0 - 2,57)}} = 0,78 \text{ (78\%)}, \text{ что также является показателем высокого риска}$$

прерывания АРВТ. Пациенту с показателями в пределах нормы по шкале депрессии (значение, равное 5 баллам) и шкале безднадежности Бэка (значение, равное 6 баллам) при условии неупотребления алкоголя в течение последних 30 дней (значение – «нет», соответствующее 0) согласно модели будет предсказана низкая вероятность прерывания АРВТ, равная 0,19 (19%).

Приведенная формула может служить оперативным диагностическим инструментом для прогнозирования прерывания АРВТ. Однако следует иметь в виду, что формула учитывает лишь ограниченный набор характеристик, поэтому предсказание не настраивается детально под особенности каждого пациента, что может приводить к погрешности при изменении других параметров, не входящих в модель.

В четвертой главе представлены результаты II этапа исследования, а именно, социально-демографические и клинические характеристики 75 пациентов, получавших АРВТ, в зависимости от уровня вирусной нагрузки (ВН).

В таблице 4 представлены результаты сравнительного анализа среднего значения вирусной нагрузки и числа CD4-лимфоцитов у больных с определяемой и неопределяемой ВН.

Таблица 4 – Число CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией

Клинические показатели	Группа больных	
	С определяемой ВН (n=29)	С неопределяемой ВН (n=46)
CD4-лимфоциты, кл/мкл	288* (SD=217)	410 (SD=217)
Вирусная нагрузка, копий/мкл	85 813 (SD=226 798)	-
Примечание: SD – стандартное отклонение; * – достоверность различий между пациентами с определяемой и неопределяемой ВН (p<0,05)		

Среди больных с неопределяемой ВН преобладали женщины (67% и 24% соответственно; p<0,05). Уровень образования респондентов с неопределяемой ВН был выше, чем в группе с определяемой ВН (высшее и неоконченное высшее – 30% и 7% соответственно; p<0,05), они чаще состояли в официальном браке (39% и 14% соответственно; p<0,05), таблица 5.

Таблица 5 – Социально-демографические показатели больных с ВИЧ-инфекцией

Показатель	Группы		Все участники (n=75)
	Больные с определяемой ВН (n=29)	Больные с неопределяемой ВН (n=46)	
Мужской пол	22 (76%)*	15 (33%)	37 (49%)
Женский пол	7 (24%)*	31 (67%)	38 (51%)
Возраст (года)	34,4±5,13	37,5 ±11,92	35,9±9,9
Начальное и среднее образование	27 (93%)*	32 (70%)	59 (79%)
Высшее и неоконченное высшее образование	2 (7%)*	14 (30%)	16 (21%)
Не состоит в браке	25 (86%)*	28 (61%)	53 (70%)
Состоит в браке	4 (14%)*	18 (39%)	22 (30%)
Доход < 25000 рублей	25 (86%)	37 (84%)	62 (82%)
Примечание: * – достоверность различий между группами (p<0,05)			

Результаты опроса больных по Индексу тяжести зависимости свидетельствуют о том, что «Юридический статус» был более выражен в группе больных с неопределяемой ВН (0,12 и 0,04 соответственно; p=0,031), тогда как проблемы по разделу «семья и социальные связи» были более значимы в группе пациентов с определяемой ВН (0,32 и 0,21 соответственно; p=0,0037).

Установлено, что выраженность проблем, которые связаны с семьей и социальными связями (0,21 и 0,36 соответственно; $p < 0,001$), в группе как с определяемой ВН, так и с неопределяемой, была достоверно выше у женщин, в сравнении с мужчинами.

У обследованных пациентов общий индекс тяжести психопатологической симптоматики превышал среднее значение в общей популяции и по тяжести приближался к показателям больных невротами до лечения.

Анализ, так называемого «наркологического анамнеза» по ИТЗ, позволил выявить высокий уровень потребления ПАВ больными обеих групп. За предшествующие 30 дней до момента прохождения интервью употребляли алкоголь 60% респондентов, инъекционные наркотики – 28% (таблица 6).

Таблица 6 – Употребление больными ВИЧ-инфекцией ПАВ за последние 30 дней (по ИТЗ)

Употребление ПАВ за последние 30 дней	Группы больных		Все участники (n=75)	p
	Больные с определяемой ВН (n=29)	Больные с неопределяемой ВН (n=46)		
Любое инъекционное употребление ПАВ (героин и метадон)	11 (38%)	10 (22%)	21 (28%)	>0,05
Метадон	8 (28%)	7 (15%)	15 (19%)	>0,05
Амфетамины	3 (10%)	2 (4%)	5 (6%)	>0,05
Героин	3 (10%)	3 (7%)	6 (8%)	>0,05
Марихуана	6 (21%)	2 (4%)	8 (11%)	0,064
Алкоголь (до состояния опьянения)	12 (41%)	21 (46%)	33 (44%)	>0,05
Алкоголь (любые случаи употребления)	20 (69%)	25 (54%)	45 (60%)	>0,05

В заключении обобщены итоги проведенного исследования, которые легли в обоснование выводов и практических рекомендаций. Полученные нами данные свидетельствуют, что депрессия и употребление ПАВ у больных ВИЧ-инфекцией часто оказывается недооценённой проблемой.

У больных, прервавших АРВТ, диагностированы тяжелая депрессия и выраженное негативное восприятие будущего. В свою очередь, употребление ПАВ больными ВИЧ-инфекцией является достоверным фактором риска снижения уровня приверженности АРВТ.

Логистическая регрессия выявила зависимость между вероятностью прерывания АРВТ и наличием депрессии, употреблением алкоголя в течение 30 дней, предшествующих анализу, ощущением безнадежности. Использование обозначенных предикторов позволяет достоверно прогнозировать приверженность больных АРВТ в 74,5% случаев ($p < 0,001$). Употребление алкоголя в течение 30 дней, предшествующих опросу, повышает вероятность прерывания АРВТ в 2,8 раза (на 10%), увеличение показателя по опроснику-шкале депрессии на единицу – в 1,04 раза (на 4%), повышение значения по шкале безнадежности Бэка на единицу – в 1,16 раза (на 16%). С учетом выявленных закономерностей составлено уравнение логистической регрессии для предсказания вероятности прерывания АРВТ.

Таким образом, депрессия и употребление ПАВ у больных ВИЧ-инфекцией является актуальной проблемой, требующей особого внимания врачей-инфекционистов. Представленная нами формула может служить оперативным диагностическим инструментом для прогнозирования прерывания АРВ-терапии и способствовать правильному выбору тактики ведения больных ВИЧ-инфекцией. Так, при высокой вероятности прерывания АРВ-терапии больным ВИЧ-инфекцией, следует привлечь к обследованию и лечению пациента психиатра-нарколога.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среди больных, приверженных АРВТ, достоверно преобладали женщины (67% и 24%; $p < 0,05$); большее число пациентов имели работу с постоянной или частичной занятостью (более 30 часов в неделю) (69,2% и 40% соответственно; $\chi^2(1, n=240)=15,02$; $p < 0,001$) и более высокий уровень образования; они чаще состояли в официальном браке (39% и 14% соответственно; $p < 0,05$).
2. У пациентов, приверженных лечению, по сравнению с прервавшими АРВТ выявлено достоверно большее количество CD4-лимфоцитов (420 кл/мкл и 235 кл/мкл соответственно; $p < 0,001$), а также более низкие показатели вирусной нагрузки ($\log_{10}=4,22$ и $\log_{10}=5,39$ соответственно; $p < 0,001$). Среди больных, приверженных АРВТ, 80,4% имели вирусную нагрузку менее 200 копий/мкл, тогда как среди пациентов, прервавших лечение, лишь 18,2% достигли такого показателя ($p < 0,01$).
3. У больных, неприверженных АРВТ, достоверно чаще регистрировали 4-ю стадию ВИЧ-инфекции (65% и 21,7%; $p < 0,05$), у больных, прервавших АРВТ, в сравнении с пациентами, приверженными лечению достоверно ($p < 0,05$) чаще было выявляли заболевания кожи и слизистых оболочек (89,2% и 13,3% соответственно), крови (80,8% и 3,3% соответственно), органов дыхания (13,3% и 5,0% соответственно), туберкулез,

- заболевания ЦНС и органов зрения были диагностированы только у прервавших АРВ-терапию.
4. Выявлен высокий уровень потребления ПАВ больными ВИЧ-инфекцией: за последние 30 дней 60% обследованных употребляли алкоголь, 28% – инъекционные наркотики. Установлено, что достоверно большее число больных, прервавших АРВТ, в сравнении с пациентами, приверженными лечению, ежедневно или неоднократно в течение недели употребляли алкоголь (26,7% и 7,5% соответственно; $p < 0,001$) и инъекционные наркотики (25% и 10% соответственно; $p < 0,0012$).
 5. У пациентов, приверженных лечению, средний балл по опроснику-шкале для выявления депрессии находился в пределах нормальных значений, у больных, прервавших АРВТ, выявлена тяжелая форма депрессии согласно опроснику-шкале депрессии (21,13 баллов). По шкале безнадежности Бэка больные, прервавшие АРВТ, показали более высокий балл, что свидетельствует о выраженном негативном восприятии будущего (4,09 балла и 7,36 балла соответственно; $p < 0,001$).
 6. Установлены достоверные предикторы прерывания АРВТ: употребление ПАВ (ОШ=2,77, ДИ 2,13-3,41; $p = 0,002$), наличие депрессии (ОШ=1,04, ДИ 1,01-1,08; $p = 0,018$), употребление алкоголя в течение 30 дней, предшествующих анализу (ОШ=2,76, ДИ 2,18-3,40; $p = 0,002$), ощущение безнадежности (ОШ=1,16, ДИ 1,06-1,27; $p = 0,002$).
 7. Выявленные закономерности позволили разработать оперативный диагностический инструмент (формулу) для определения приверженности больных ВИЧ-инфекцией АРВТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В течение диспансерного наблюдения и при назначении АРВТ проводить мониторинг психоэмоционального состояния больных ВИЧ-инфекцией и оценку опыта употребления ПАВ.
2. При выявлении у больных ВИЧ-инфекцией симптомов депрессивного расстройства и употребления ПАВ рекомендована консультация врача психиатра и психиатра-нарколога.
3. Для прогностической оценки приверженности терапии больными ВИЧ-инфекцией использовать формулу вероятности прерывания АРВТ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные о роли употребления ПАВ и депрессивной симптоматики требуют дальнейшего изучения для уточнения их роли в механизме прерывании АРВТ.

Необходимым этапом в апробации модели приверженности АРВТ, представленной в работе, будет являться распределение и исключение показателей, имеющих тесную связь между собой, что повысит ее точность. Целесообразно при апробации модели не только рассчитывать статистические параметры уравнения, но и проводить оценку точности в динамике на новой выборке больных ВИЧ-инфекцией, которым показано назначение АРВ-терапии. Еще одним потенциальным направлением развития предсказательной роли может быть использование методов машинного обучения, которые дают более точные прогнозы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Устинов, А. С. Влияние психопатологической симптоматики и употребления психоактивных веществ на уровень вирусной нагрузки ВИЧ у больных, получающих АРВТ / А. С. Устинов, А. В. Суворова, А. Н. Беляков, А. Ф. Махаматова, О. С. Левина, В. В. Рассохин, Е. М. Крупицкий, Д. А. Лиознов, Л. Никколай, Р. Хаймер // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 41–48.
2. Устинов, А. С. 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.
3. Устинов, А. С. Децентрализация системы оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции как фактор удовлетворенности пациентов / А. В. Суворова, А. Н. Беляков, А. Ф. Махаматова, А. С. Устинов, О. С. Левина, А. Л. Тулупьев, Л. Николай, В. В. Рассохин, Р. Хеймер // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 69–76.
4. Устинов, А. С. Употребление психоактивных веществ и депрессия у больных ВИЧ-инфекцией, приверженных и прервавших антиретровирусную терапию / А. С. Устинов, А. Пекораро, М. Мимиага, К. О'Клейрих, С. Сафрен, Е. А. Блохина, Е. В. Вербицкая, Т. С. Ярославцева, Д. А. Лиознов, А. В. Суворова, А. Я. Гриненко, Э. Э. Звартау, Е. М. Крупицкий, Д. Вуди // Неврологический вестник. – 2016. – Т. XLVIII, № 2. – С. 5–11.
5. Ustinov, A. Psychiatric Distress, Drug Use, and HIV Viral Load Suppression in Russia / A. Ustinov, A. Suvorova, A. Belyakov, A. Makhamatova, O. Levina, E. Krupitsky,

- D. Lioznov, L. Niccolai, R. Heimer // AIDS and Behavior. – 2016. – Vol. 20, № 8. – P. 1603–1608.**
- 6. Ustinov, A. Depression, substance use, viral load, and CD4+ count among patients who continued or left antiretroviral therapy for HIV in St. Petersburg, Russian Federation / A. Pecoraro, M. Mimiaga, C. O’Cleirigh, S. A. Safren, E. Blokhina, E. Verbitskaya, T. Yaroslavtseva, A. Ustinov, D. A. Lioznov, E. Zvartau, E. Krupitsky, G. E. Woody // AIDS Care – Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV. – 2015. – Vol. 27, №1. – P. 86–92.**
- 7. Ustinov, A. Comparison of satisfaction with care between two different models of HIV care delivery in St. Petersburg, Russia / A. Suvorova, A. Belyakov, A. Makhamatova, A. Ustinov, O. Levina, A. Tulupyev, L. Niccolai, V. Rassokhin, R. Heimer // AIDS Care – Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV. – 2015. – Vol. 27, № 10. – P. 1309–1316.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ – антиретровирусная терапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ИТЗ – Индекс тяжести зависимости

ОШ – Отношение шансов

ПАВ – психоактивные вещества

РФ – Российская Федерация

СПИД – синдром приобретенного иммунного дефицита

BHS – Шкала безнадежности Бэка

CES-D – Опросник-шкала депрессии

SCL-90-R – Опросник выраженности психопатологической симптоматики

TPS – (Trust in Physician Scale) Шкала оценки доверия врачу