

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

4.1. Охват ВААРТ ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся на диспансерном учете в 2011–2013 годы

Количество ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ВААРТ, в Санкт-Петербурге постоянно увеличивается. Согласно официальной статистике, с 2007-го по 2012 год охват антиретровирусной терапией вырос с 6,3 до 18,4% и составил 8181 человек [65].

На 31.12.2013 года ВААРТ в Санкт-Петербурге, по данным отчета Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» за 2013 год на территории Санкт-Петербурга за все время наблюдения 12 166 ВИЧ-инфицированных жителей получали ВААРТ. Из них 2185 пациентов прервали ВААРТ. Лечение ВИЧ-инфицированных больных в Санкт-Петербурге проводится не только в поликлиническом инфекционном отделении Центра СПИДа, но так же в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина, районных поликлиниках, системе Главного управления Федеральной службы исполнения наказаний.

Основная доля пациентов, получающих ВААРТ, приходится на инфекционное поликлиническое отделение Центра СПИДа. Из 10 656 пациентов, получающих ВААРТ, 7775 человек получают лечение в Центре СПИДа, что составляет 73%. Если говорить об охвате ВААРТ пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, то он составляет 32,7%, то есть каждый третий пациент поликлинического отделения, получает ВААРТ (табл. 1 и рис. 1).

**Охват ВААРТ, пациентов находившихся на диспансерном отделении
в период 2011–2013 гг.**

Охват ВААРТ пациентов	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Получали ВААРТ, чел.	4388	5960	7775
Наблюдались, чел.	19 262	21 574	23 796
% охвата	22,8	27,6	32,7

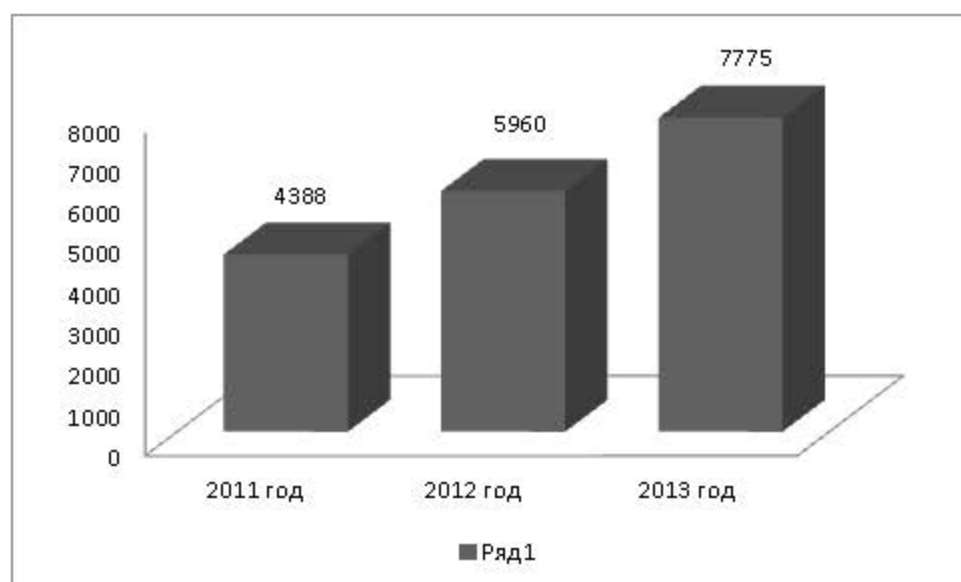


Рис. 1. Количество пациентов, получающих ВААРТ
в поликлиническом инфекционном отделении в период 2011–2013 годов

4.2. Особенности назначения ВААРТ на современном этапе эпидемии

Как уже было отмечено выше, резко возросло количество пациентов, нуждающихся в назначении ВААРТ. Несвоевременное назначение терапии происходит из-за позднего выявления ВИЧ-инфекции и позднего обращения пациентов за медицинской помощью.

4.2.1. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов, которым назначается ВААРТ, на современном этапе

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 1180 пациентов, которым была назначена антиретровирусная терапия в поликлиническом инфекционном отделении в 2011 году. Все пациенты попали в исследуемую группу независимо от пола, путей заражения, употребления наркотиков и др.

Мужчины составили 60% (697 человек), женщины 40% (483 человека). Из них 28% (303 пациента) встали на диспансерный учет в текущем году. Преобладающее количество 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) имели стадию СПИДа, из них 170 человек (14,4%), имели генерализованную форму туберкулеза и в момент начала ВААРТ находились на противотуберкулезной терапии. У 12 пациентов был диагностирован кандидоз пищевода (1,0%), пневмоцистная пневмония – 9 (0,8%), лимфома – 4 (0,3%), криптококковый менингоэнцефалит – 4 (0,3%), токсоплазмоз головного мозга – 4 (0,3%), ЦМВ-хориоретинит – 3 (0,3%), онкологические заболевания – 3 (0,3%), ВИЧ-энцефалит – 4 (0,3%), генерализованный сальмонеллез – 1 (0,1%), атипичный микобактериоз – 1 (0,1%).

Таким образом, каждый пятый пациент, начавший терапию в 2011 году, уже находился в стадии СПИД.

Данные представлены в табл. 2.

**Основные клинические проявления, вторичные и СПИД-индикаторные
заболевания у ВИЧ-инфицированных больных,
начавших лечение в 2011 году (n = 1180)**

Клинические проявления	Кол-во больных	
	абс.	%
Орофарингеальный кандидоз	873	74
Ангулярный хейлит	124	10,5
Волосистая лейкоплакия	97	8,2
Персистирующий кандидозный вульвовагинит	119	10,1
Пиодермия	23	1,9
Контагиозный моллюск	5	0,4
Остроконечные кондиломы	64	5,4
Себорейный дерматит	196	16,6
Субфебрилитет	104	8,8
Снижение веса менее 10%	81	6,9
Снижение веса более 10%	52	4,45
Периферическая невропатия	139	11,8
Часто рецидивирующий простой герпес	129	10,9
Повторный или диссеминированный опоясывающий лишай	51	4,3
Снижение памяти	202	17,1
Нарушение концентрации внимания	171	14,5
Гастроэнтерит	99	8,4
Артралгии и миалгии	112	9,5
Инфильтративный туберкулез легких	25	2,1
Генерализованный туберкулез	170	14,4
Кандидозный эзофагит	12	1,0
Пневмоцистная пневмония	9	0,8
Лимфома	4	0,3
Криптококковый менингоэнцефалит	4	0,3
Токсоплазмоз головного мозга	4	0,3
ЦМВ-хориоретинит	3	0,3
ВИЧ-энцефалит	4	0,3
Генерализованный сальмонеллез	1	0,1
Атипичный микобактериоз	1	0,1
Онкологические заболевания	3	0,3

Обращает на себя внимание такой факт, что количество мужчин на поздних стадиях ВИЧ инфекции (4Б-В) практически в два раза больше, чем женщин – 289 человек (24,5%) против 126 человек (10,7%). У мужчин ВИЧ-инфекция на начале ВААРТ находилась в более тяжелых стадиях, чем у женщин ($P < 0,01$). Вероятно, это связано как с поздним выявлением, так и с поздним обращением за медицинской помощью. Одним из факторов более раннего выявления ВИЧ-инфекции у женщин, является охват скрининговым обследованием женщин в женских консультациях во время беременности.

Данные представлены в табл. 3 и на рис. 2.

Таблица 3

**Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, начинавших ВААРТ
в 2011 году, по полу и стадиям заболевания.**

Стадия ВИЧ- инфекции	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
2А	1	0,1	0	0	1	0,1
2Б	6	0,9	0	0	6	0,5
2В	3	0,4	2	0,4	5	0,4
3	6	0,9	10	2,1	16	1,4
4А	392	56,2*	345	71,4*	737	62,5
4Б	128	18,4	72	14,9	200	16,9
4В	161	23,1*	54	11,2*	215	18,2
Всего	697	100	483	100	1180	100

* $P < 0,05$

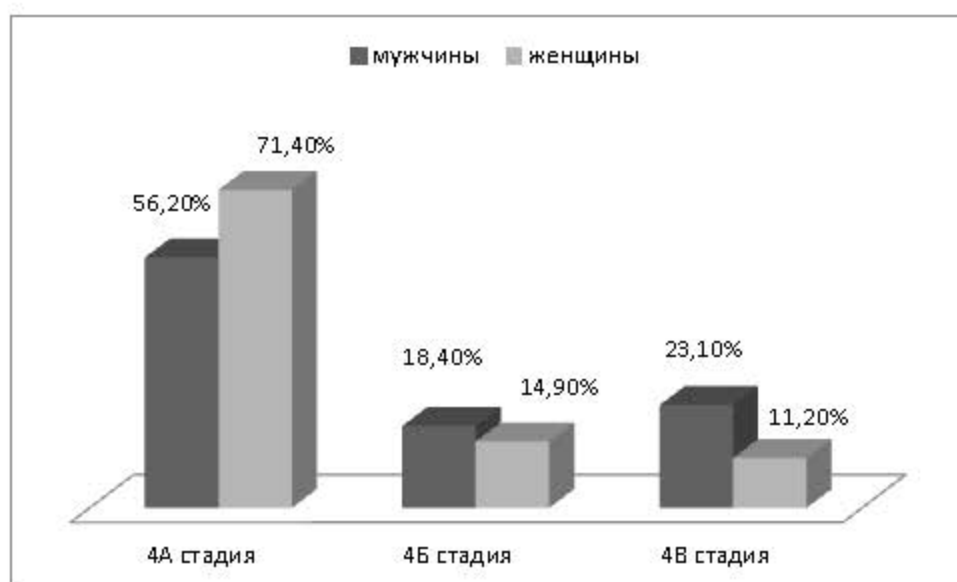


Рис. 2. Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, начинавших ВААРТ в 2011 году, по полу и стадиям заболевания

Состояние иммунной системы больных, закономерно согласуется с распределением по стадиям ВИЧ. Данные представлены в табл. 4 и на рис. 3.

Таблица 4

Средние показатели CD4-лимфоцитов в зависимости от стадии заболевания на современном этапе (n = 320 человек)

Стадии ВИЧ-инфекции	$M \pm m$	Min–max	Медиана	Стандартное отклонение
2А	$467,9 \pm 47,0$	299–681	427	132,8
2Б	$409 \pm 84,1$	188–837	318	237,8
2В	$196 \pm 41,5$	113–239	236	71,9
3	$546 \pm 23,1$	179–1105	546	180,9
4А	$215,2 \pm 78$	11–635	201,5	99,3
4Б	$190,2 \pm 24,8$	10–608	187	144,4
4В	$92,3 \pm 17,7$	3–406	50	103,1

$P < 0,001$

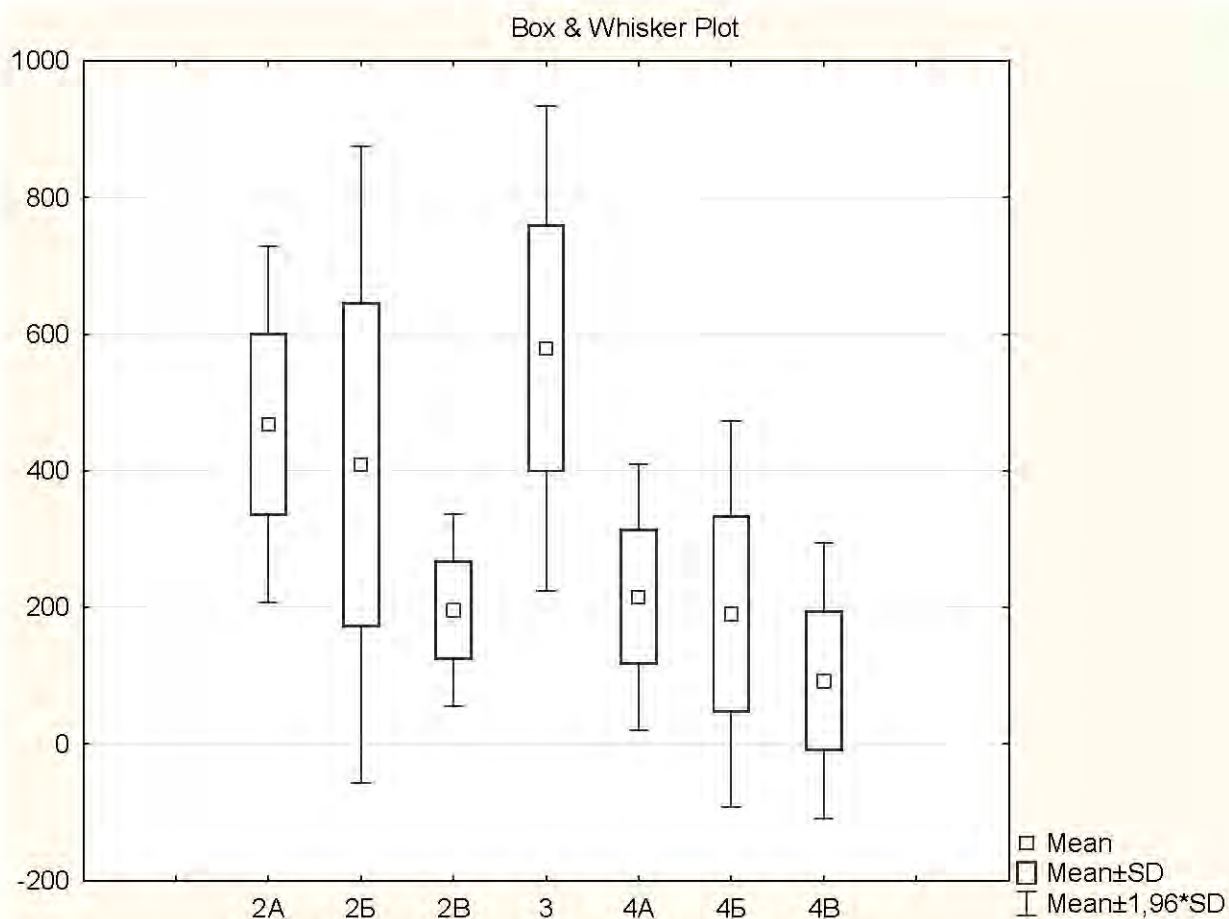


Рис. 3. Средние показатели CD4-лимфоцитов в зависимости от стадии заболевания
(n = 320 человек)

Практически половина пациентов (48,1%), которым впервые была назначена ВААРТ, имели уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мл, из них менее 100 кл/мл имели 18,6% (рис. 4).

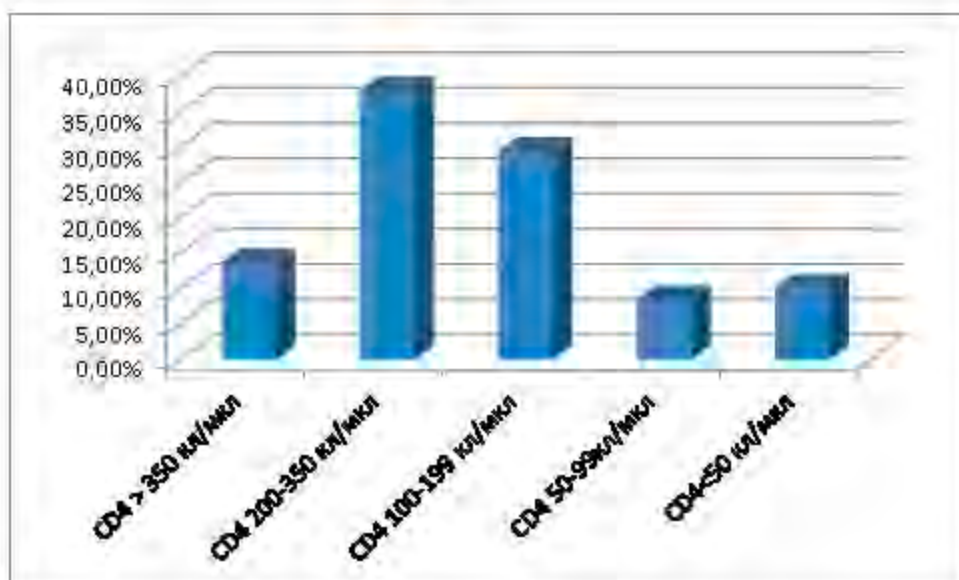


Рис. 4. Иммунологическая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, которым была назначена ВААРТ в 2011 году (n = 1180)

Исходя из иммунологической характеристики, в 2011 году, на этапе назначения ВААРТ, практически 50% больных находились в стадии глубокой иммуносупрессии и имели вторичные и СПИД-индикаторные заболевания.

В 12% случаев из-за тяжести состояния больного ВААРТ начинали в условиях стационара, что позволило уменьшить риск смерти от синдрома восстановления иммунитета.

4.2.2. Особенности назначения схем первой линии

Согласно всем международным и российским рекомендациям схема первой линии обязательно должна состоять из трех противовирусных препаратов. Два препарата из схемы принадлежат к одной группе – нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и составляют так называемую «нуклеозидную основу». В качестве третьего препарата выступает один из препаратов следующих групп: ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы.

Предпочтительной схемой, то есть схемой с доказанной вирусологической эффективностью, благоприятной переносимостью, экономически обоснованной, до последнего времени считалась схема зидовудин, ламивудин и эфавиренз (2НИОТ + ННИОТ). Данная схема была рекомендована для назначения большинству пациентов в качестве первой линии. Для пациентов, относящихся к так называемым особым категориям или имеющим противопоказания к предпочтительной схеме, рекомендованы альтернативные схемы. К альтернативным схемам относятся и схемы, состоящие из двух НИОТ + ИП.

Учитывая тот факт что, в 2011 году 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 поликлинике Центра СПИДа, НИОТ + ННИОТ получили 43,8% пациентов, а НИОТ + 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 ингибитором интегразы.

Структура назначения ВИЧ-пациентам схем первой линии в 2011 году в процентном отношении представлена на рис. 5.

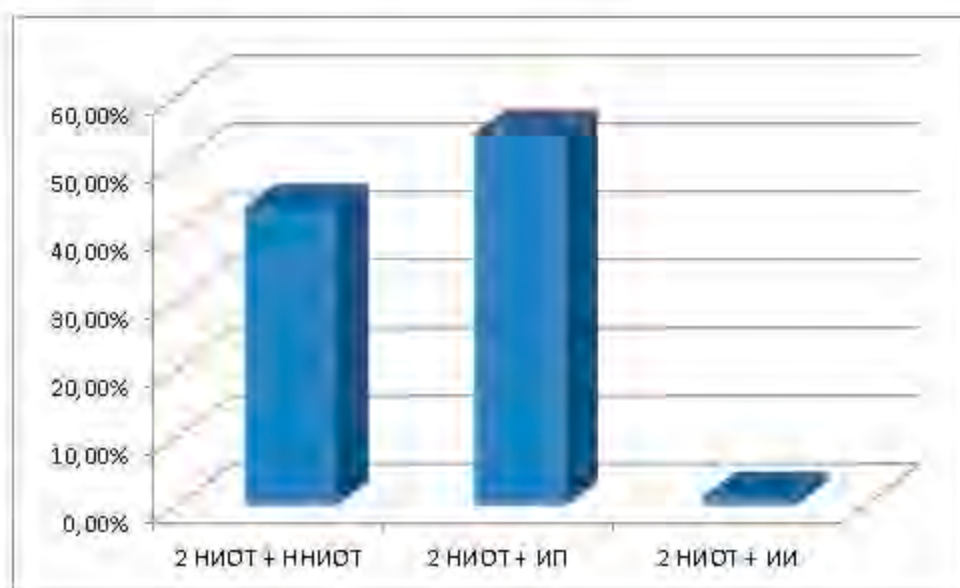


Рис. 5. Структура назначения схем первой линии в 2011 году (n = 1180)

Нуклеозидная основа в основном состояла из зидовудина и ламивудина. Так 649 (55%) пациентам были назначены либо зидо-эйч + ламивудин (213 человек), либо комбинированный препарат с фиксированной дозой – комбивир (436 человек). 94 пациентам (8%) в качестве нуклеозидной основы были назначены фосфазид + ламивудин. Как правило, показанием к назначению данной нуклеозидной основы была анемия легкой степени.

Абакавирсодержащая нуклеозидная основа была назначена 213 пациентам (18%). Из них 70 пациентам (5,9%) был назначен комбинированный препарат с фиксированной дозой – кивекса (абакавир/ламивудин), а 143 пациентам (12,1%) – абакавир + ламивудин. Ставудин + ламивудин были назначены 131 пациенту (11%), а видекс + ламивудин – 94 пациентам (8%) (рис. 6).

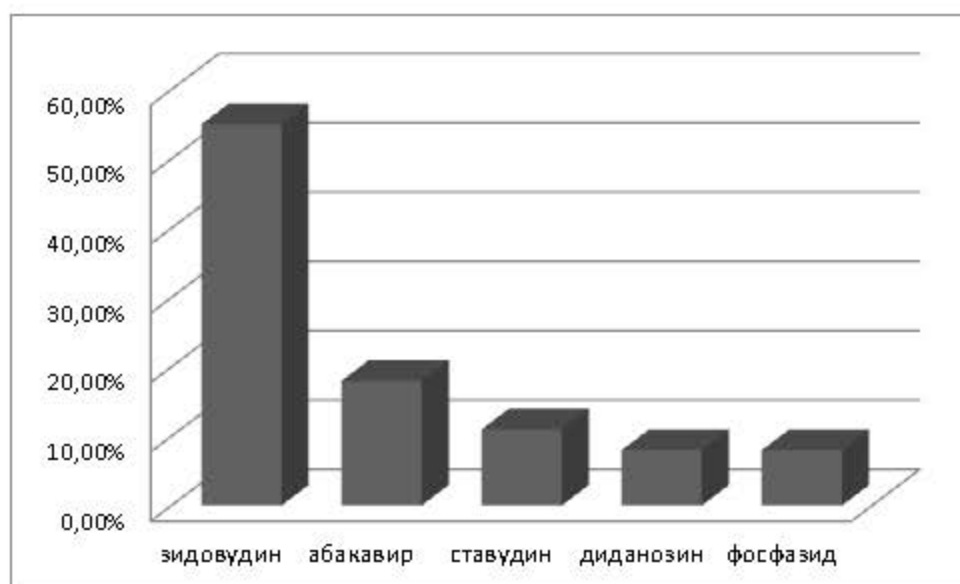


Рис. 6. Структура назначения нуклеозидной основы в схемах первой линии ВИЧ-инфицированным пациентам в 2011 году (n = 1180)

Как уже было отмечено, препарат из группы ННИОТ назначен 517 пациентам (43,8%). Из них 419 пациентов (81,0%) получили стокрин (эфавиренз). Вирамун (невирапин) и интеленс (этравирин) был назначен 90 и 8 пациентам соответственно (рис. 7).

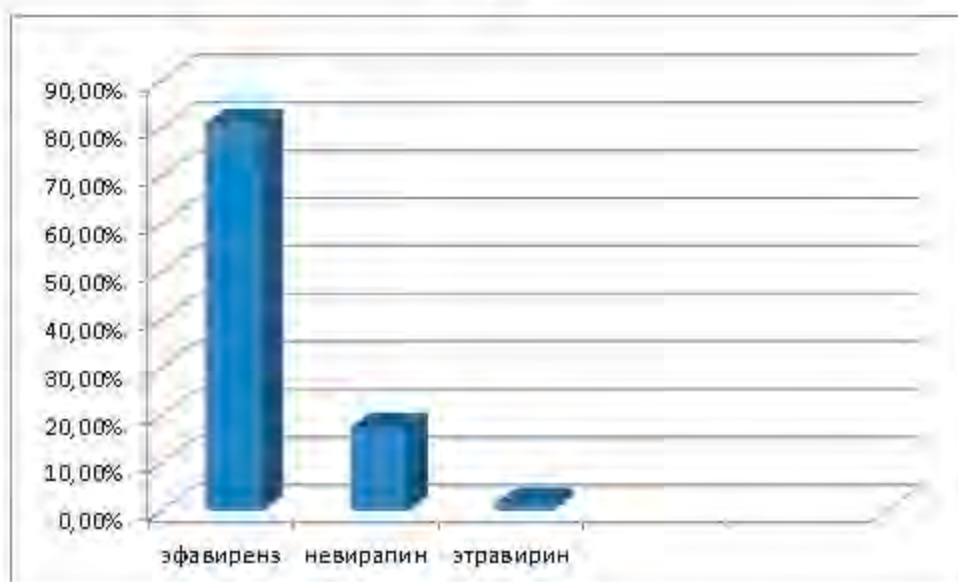


Рис. 7. Структура назначения ННИОТ в схемах первой линии
ВИЧ-инфицированным пациентам в 2011 году (n = 517)

646 (54,7%) пациентам третьим препаратом был назначен ингибитор протеазы. Среди ингибиторов протеазы чаще всего назначался препарат с комбинированной фиксированной дозой – калетра (лопинавир/ритонавир). Данный препарат получил 401 пациент (62,1%). На втором месте по частоте назначения был реатаз (атазанавир), который был назначен 155 пациентам (24%). Инвираза (саквинавир) и презиста (дарунавир) были назначены 48 (7,4%) и 30 (4,6%) пациентам соответственно. Телзир (фосампренавир) был назначен 12 (1,9%) пациентам (рис. 8).

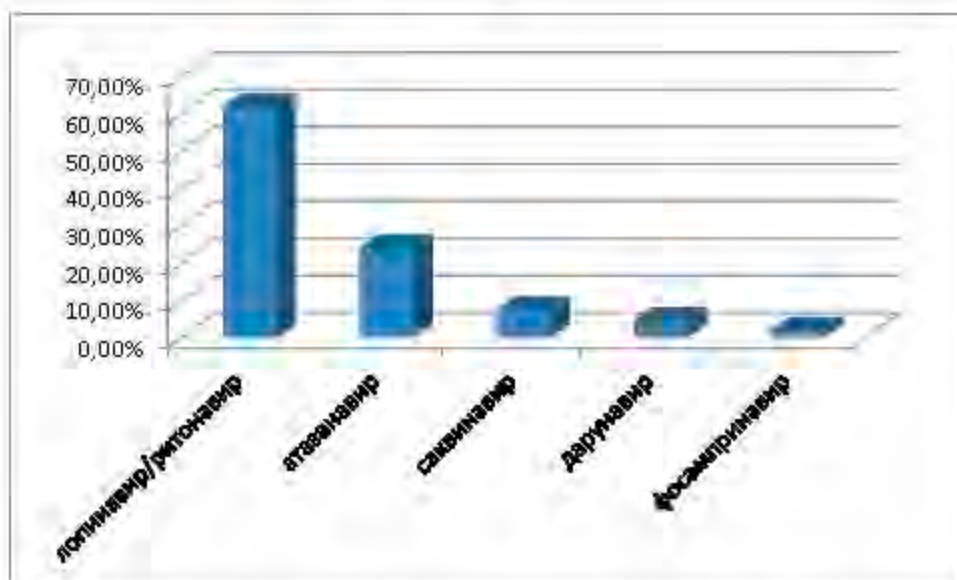


Рис. 8. Структура назначения ИТ в схемах первой линии ВИЧ-инфицированным пациентам в 2011 году (n = 646)

Таким образом, особенностью назначения ВААРТ на современном этапе является преимущественное назначение альтернативных схем, что связано с поздним назначением терапии пациентам, у которых ВИЧ-инфекция находится на поздних стадиях с выраженным иммунодефицитом.

Рассмотрим клинический пример позднего выявления ВИЧ-инфекции и успешной антиретровирусной терапии.

Пациент Т., мужчина, 1970 года рождения. ВИЧ-инфекция была выявлена 23.03.2006 г. в одном из стационаров города, куда пациент был доставлен в тяжелом состоянии. До этого времени никогда на ВИЧ-инфекцию не обследовался. В декабре 2005 г. появились слабость, неприятные ощущения в ротовой полости, стал терять в весе. В конце февраля 2006 г. появилась субфебрильная температура, сухой кашель, одышка. Лечился домашними средствами. С 10 марта самочувствие резко ухудшилось, усилилась одышка, а температура стала носить фебрильный характер. Обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства и был госпитализирован в терапевтический стационар с диагнозом пневмония. После получения положительного ИФА – анализа на ВИЧ-инфекцию – был переведен в

Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина, где находился с 20.03.2006 г. по 15.05.2006 г.

Данные обследования: рост – 182 см, масса тела – 65 кг. Осмотр инфекциониста: жалобы на резкую слабость, одышку в покое, сухой кашель, высыпания на лице, неприятные ощущения в ротовой полости и при глотании, снижение памяти, головные боли. Состояние пациента тяжелое, пониженное питание, кожные покровы бледные, цианоз губ, на крыльях носа и губах – герпетические высыпания. Слизистая ротовой полости гиперемирована, покрыта белым творожистым налетом. По боковым поверхностям языка – белые линейные наложения, не снимающиеся шпателем. Периферические лимфатические узлы (передне- и заднешейные, подмышечные) мелкие, плотные. Частота дыхательных движений – 22–24 в 1 минуту в покое. Пульс 110 ударов в 1 минуту. АД – 100/60 мм рт. ст. Над легкими дыхание жесткое, рассеянные сухие хрипы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Край печени выступает на 2–3 см из-под реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

21.03.2006 г.: рентгенограмма органов грудной клетки – усиленный и сгущенный легочный рисунок в прикорневых зонах, корни расширены, синусы свободны, сердце и аорта не изменены.

31.03.2006 г.: электрокардиограмма – синусная тахикардия, нормальная форма. 05.04.2006 г.: фиброгастроэндоскопия (ФГДС) – эрозивный эзофагит, вероятно, кандидозной этиологии. В нижней трети пищевода – продольная эрозия под фибрином, вокруг – участок гиперемии.

05.04.2006 г. консультация фтизиатра: данных за наличие туберкулеза нет. Необходима первичная профилактика туберкулеза – изониазид 0,3 г в день в течение 6 мес, а также прием витамина В6 0,025 г/сут. 04.04.2006 г. консультация окулиста: специфическая патология отсутствует. 04.04.2006 г. консультация дерматолога: себорейный дерматит. Простой герпес в стадии обострения.

Лабораторные данные от 23.03.2006 г.: ИБ № 3589, положительный. 20.03.2006 г.: гемоглобин – 117 г/л; эритроциты – 3,8; цветной показатель – 0,96; лейкоциты – 9,0; палочкоядерные – 13; сегментоядерные – 83; эозинофилы – 1; лимфоциты – 2; моноциты – 2; скорость оседания эритроцитов – 64. 21.03.2006 г.: глюкоза – 4,08; креатинин – 0,063; мочевины – 3,98; билирубин – 4; АЛТ – 10; АСТ – 57; амилаза – 65,5; креатининфосфокиназа – 38; лактатдегидрогеназа – 695. 20.03.2006 г.: общий анализ мочи без особенностей.

22.03.2006 г. иммунограмма: лимфоциты – 3,9% – 164; CD3 – 22% – 36 кл/мкл; CD4 – 0% – 0 кл/мкл; CD8 – 20% – 32 кл/мкл; К – 0,01.

06.04.2006 г.: самочувствие пациента ухудшилось, появились сильные головные боли. Пациент потерял сознание. Был переведен на лечение в реанимационное отделение. 07.04.2006 г.: компьютерная томограмма головного мозга – очаг в правой лобной доле. Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования без ВААРТ. Осложнения: пневмоцистная пневмония (клинически), тяжелое течение дыхательной недостаточности 2 степени. Токсоплазмоз головного мозга. Отек головного мозга.

06.04.2006 г.: распространенная герпетическая инфекция. Дефицит массы тела > 10%. Кандидоз пищевода и ротоглотки. Волосатая лейкоплакия языка. Себорейный дерматит.

Лечение: амикацин внутримышечно 3 дня + клиндамицин 1,8 г/сут 21 день; с 06.04 по 20.04: бисептол внутривенно; с 13.04 по 01.05: клиндамицин внутрь; с 06.04 по 15.05: фансидар 2 таб/сут; флюконазол 150 мг/сут 20 дней, затем через день; ацикловир внутрь; дезинтоксикационная терапия, глюкокортикоиды, лейковорин, витамины группы В.

С 07.05.2006 г. начата ВААРТ по схеме: ставудин 80 мг/сут + ламивудин 300 мг/сут + нельфинавир 2500 мг/сут. При выписке иммунограмма: CD4 – 2% – 6 кл/мкл. Пациент был выписан 15.05.2006 г. с рекомендациями: продолжить ВААРТ, фансидар 2 таб/сут + фолиевая кислота и лейковорин, изониазид 0,3 + витамин В6 0,025 г до 6 мес, флюконазол 150 мг два раза в неделю.

Пациенту была продолжена соответствующая терапия в полном объеме. Через 3,5 мес после начала ВААРТ, 28.08.2006 г.: CD4-лимфоциты – 4% – 28 кл/мкл; ПЦР РНК ВИЧ < 400 коп/мл. Данные по применяемым схемам ВААРТ и причины замен представлены в табл. 5.

Таблица 5

Схемы ВААРТ, получаемые пациентами, и причины замены

№ п/п	Схема	Начало	Конец	Причина замены
1	D4T + 3TC + NFV	05.2006 г.	10.2006 г.	Нет 3TC, усиление LPV/r
2	D4T + ABC + LPV/r	10.2006 г.	05.2007 г.	Нет D4T
3	3TC + ABC + LPV/r	05.2007 г.	06.2010 г.	Упрощение схемы
4	CVX + LPV/r	06.2010 г.	02.2012 г.	Нарушение липидограммы
5	CVX + RAL	02.2012 г.	наст. время	

В настоящее время состояние пациента удовлетворительное. Полностью сохранена работоспособность. 23.12.2013 г.: CD4-лимфоциты – 28% – 702 кл/мкл, ВН < 20 коп/мл.

4.3. Причины переключения схем первой линии на другие

В 2011 году в инфекционном поликлиническом отделении была изменена первая схема ВААРТ у 696 пациентов, что составило 15,9% от общего количества получающих антиретровирусную терапию в 2011 году (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 лекарственной устойчивости ВИЧ (ЛУ ВИЧ), упрощение схемы приема для поддержания приверженности к лечению и клинически значимые нежелательные побочные реакции на антиретровирусные

препараты. Частотная характеристика причин замены ВААРТ представлена в табл. 6 и рис. 9.

Таблица 6

**Причины замены антиретровирусных препаратов
у пациентов в 2011 году**

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.

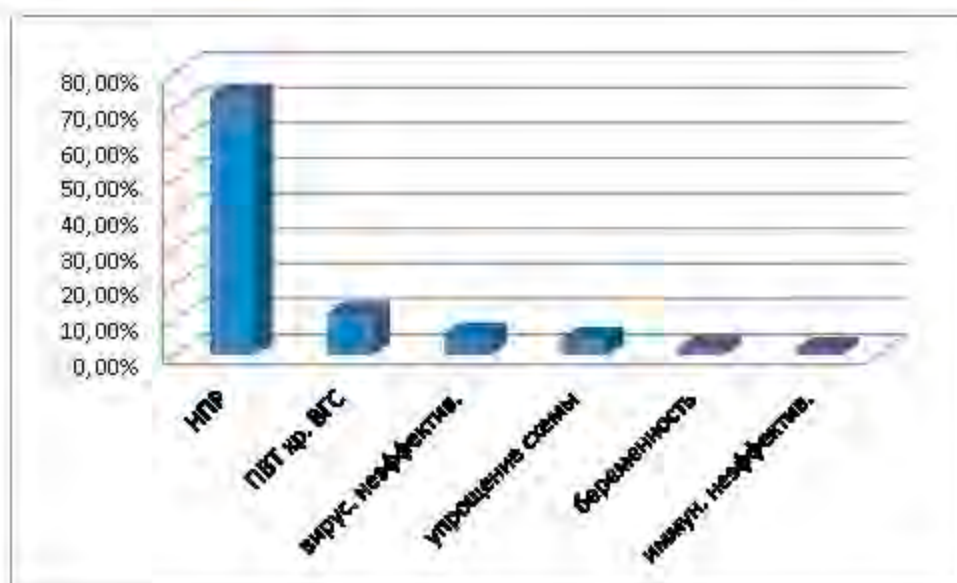


Рис. 9. Частотная характеристика причин замен АРВП в 2011 году

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.

4.3.1. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов, которым была изменена схема ВААРТ

Всего пациентов, которым поменяли схему терапии было 513 человек; из них 251 мужчина (48,9%) и 262 женщины (51,1%). Возрастной диапазон мужчин колебался от 23 до 74 лет и составил в среднем $38,7 \pm 0,6$ лет (медиана – 36, стандартное отклонение – 9,8). Возраст женщин варьировал от 18 до 62 лет, составил в среднем $35,4 \pm 0,5$ лет (медиана – 34, стандартное отклонение – 8,1). $P < 0,05$.

Распределение пациентов по стадиям заболевания и полу в связи со сменой ВААРТ вследствие НППР – в табл. 7 и на рис. 10.

Таблица 7

Распределение пациентов, которым была изменена схема в связи с нежелательными побочными реакциями, по стадиям заболевания и полу

Стадии ВИЧ	Мужчины		Женщины		Все пациенты	
	абс	%	абс	%	абс	%
2А	1	0,4	0	0	1	0,2
2Б	2	0,8	1	0,4	3	0,6
2В	0	0,4	0	0	0	
3	1	0,4	0	0	1	0,2
4А	158	63	217	82,8	375	73,1
4Б	33	13,1	21	8	54	10,5
4В	56	22,3	23	8,8	79	15,4
Всего	251	100	262	100	513	100

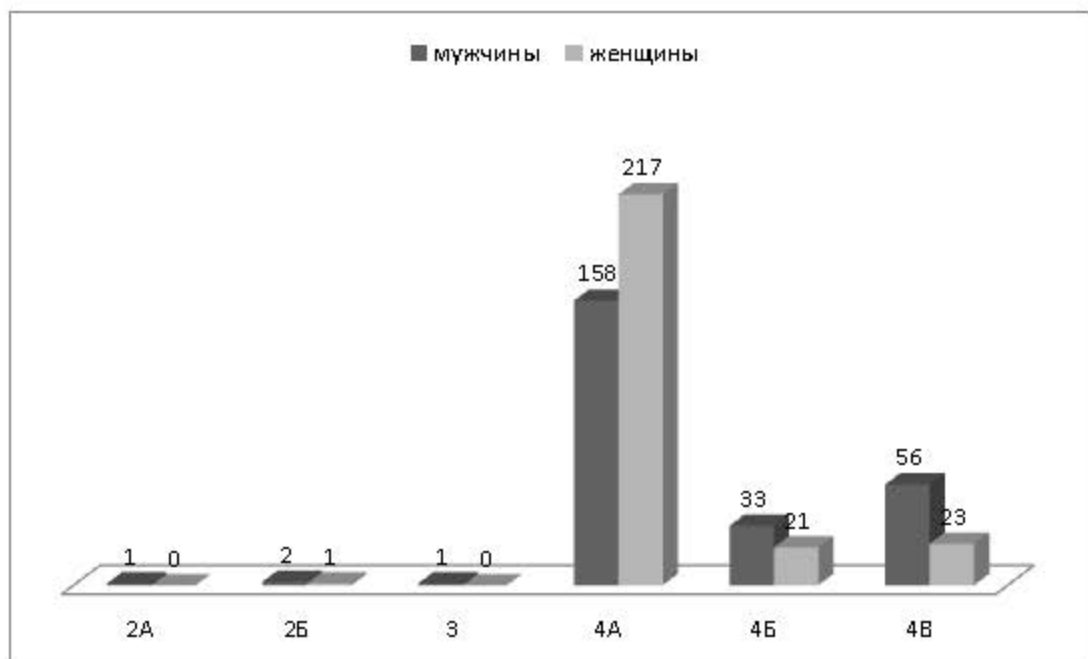


Рис. 10. Распределение пациентов, которым была изменена схема
в связи с нежелательными побочными реакциями,
по стадиям заболевания и полу

Таким образом, можно отметить, что ВИЧ-инфекция у мужчин находилась на более тяжелых стадиях заболевания.

Уровень CD4-лимфоцитов у мужчин колебался от 3 до 1277 кл/мкл. Средний уровень составил $313,9 \pm 12,8$ (медиана – 268, стандартное отклонение – 200,5). У женщин – $359,3 \pm 12,4$ кл/мкл (медиана – 328 кл/мкл, стандартное отклонение – 203,5) $P < 0,01$ (рис. 11).

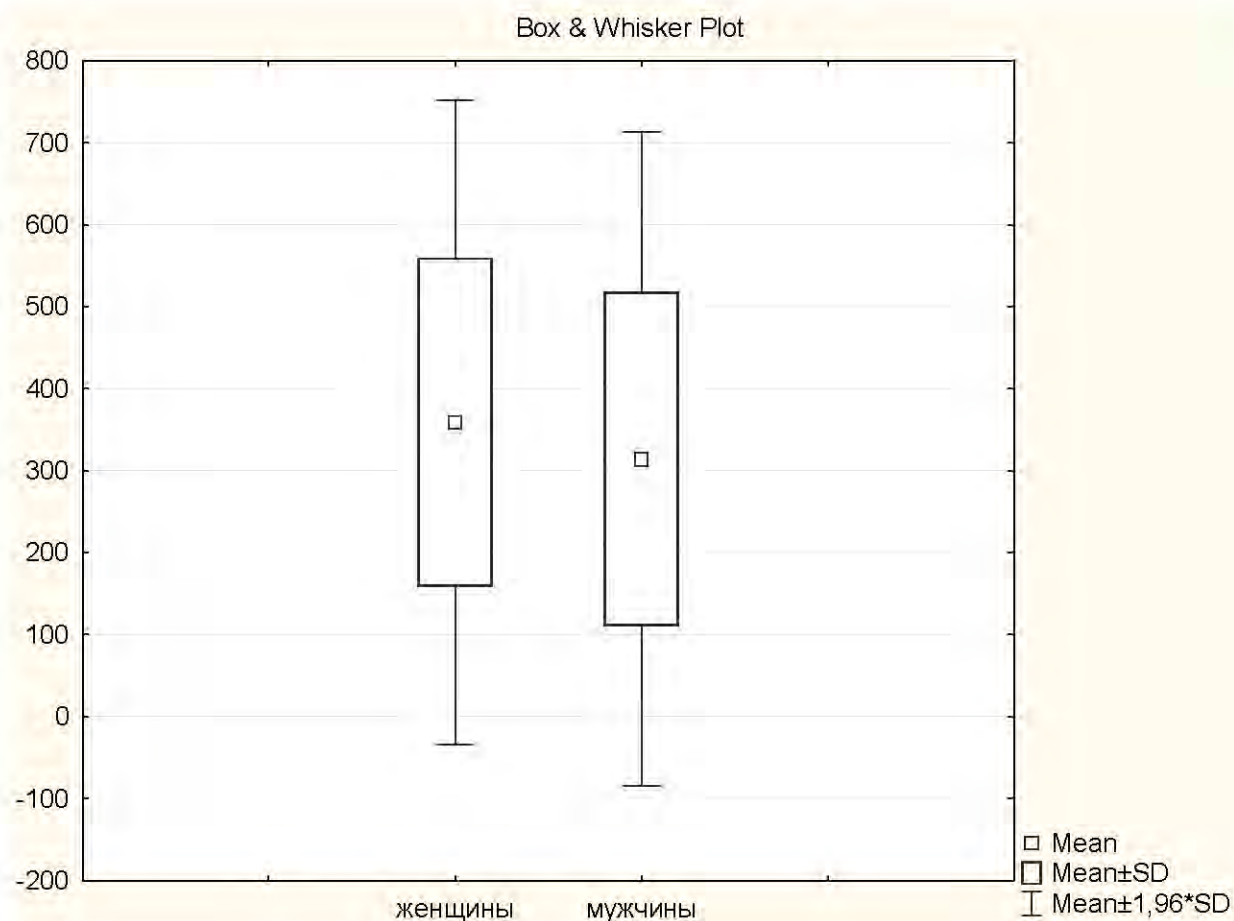


Рис. 11. Средний уровень CD4-лимфоцитов у женщин и мужчин,
 которым была произведена смена ВААРТ
 в связи с нежелательными побочными реакциями

Вирусная нагрузка меньше 50 коп/мл была у 122 женщин (46,6%) и у 114 мужчин (45,4%). Средний уровень вирусной нагрузки у женщин был меньше, чем у мужчин. Однако статистической разницы не получено (рис. 12).

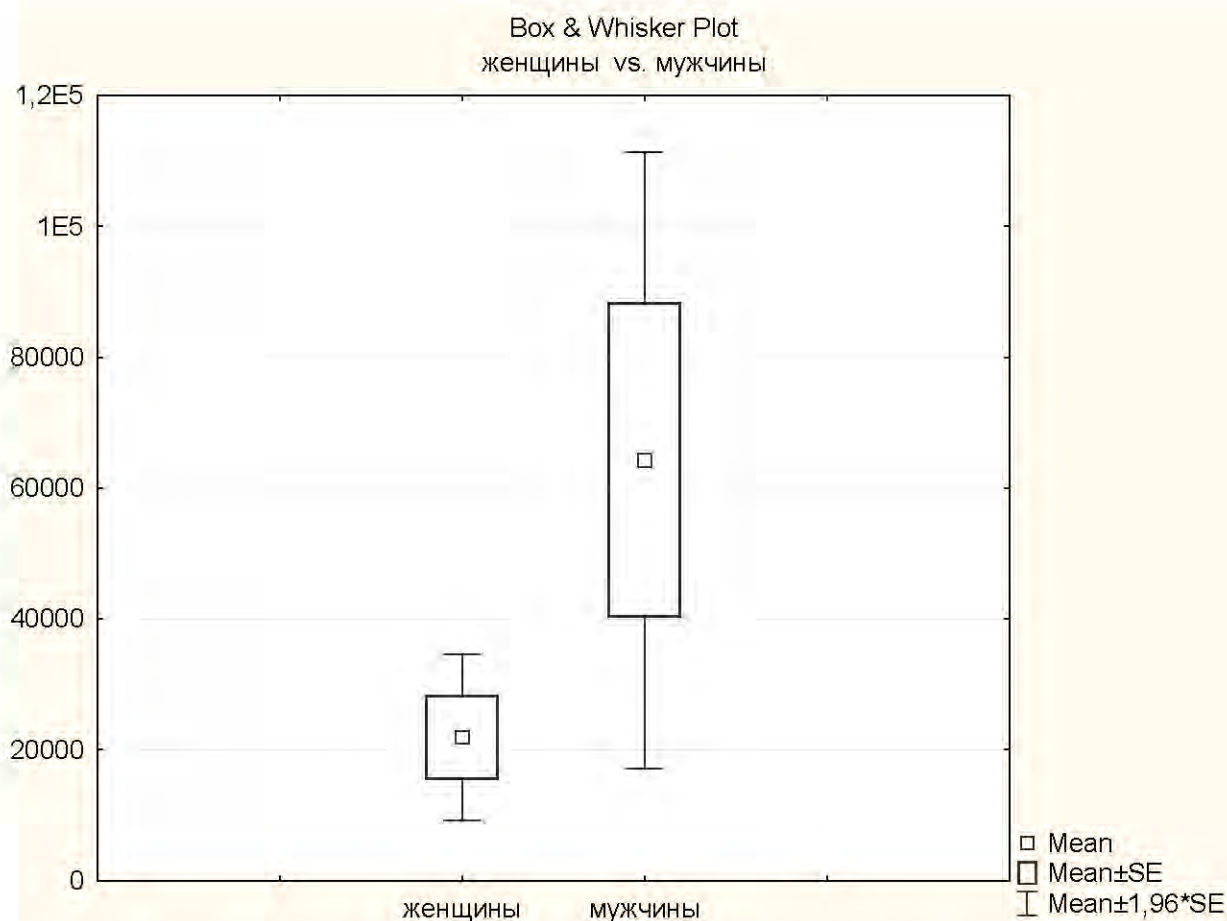


Рис. 12. Средний уровень вирусной нагрузки у женщин и мужчин, которым была произведена смена ВААРТ в связи с нежелательными побочными реакциями

4.3.2. Основные клинические проявления нежелательных побочных реакций АРВП

Таблица 8

Частота нежелательных побочных реакций АРВП, приведших к изменению схемы, в 2012 году

Клинические проявления	частота	
	абс.	%
1	2	3
Анемия	127	24,8
Дислипидемия	46	9,0
Липоатрофия	40	7,8
Диспепсия	39	7,6
Диарея	39	7,6
Гипербилирубинемия	32	6,2
Периферическая полиневропатия	31	6,0

1	2	3
Головокружение	21	4,1
Токсикодермия	19	3,7
Панкреатит	11	2,1
Головные боли	10	1,9
Аллергия	10	1,9
Астеноневротический синдром	9	1,8
Панцитопения	9	1,8
Нарушение сна	7	1,4
Депрессия	7	1,4
Повышение АЛТ	6	1,2
Психические расстройства	6	1,2
Тромбоцитопения	4	0,8
Нейтропения	4	0,8
Реакция гиперчувствительности	4	0,8
Гепатотоксичность	4	0,8
Кошмары	3	0,6
Метаболический синдром	3	0,6
Зуд кожи	3	0,6
Выпадение волос	2	0,4
Затруднение глотания	2	0,4
Боль в горле	1	0,2
Гинекомастия	1	0,2
Гипергликемия	1	0,2
Мышечные боли	1	0,2
Нецирротическая портальная гипертензия	1	0,2
Запор	1	0,2
Лейкопения	1	0,2
Остеопороз	1	0,2
Цистит	1	0,2
Эпиприступы	1	0,2

Ранние нежелательные явления наблюдались в первые 12 недель от начала терапии. К ним относятся 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 были дислипидемия, липоатрофия, диспепсия, периферическая полиневропатия (табл. 8).

Самым частым побочным эффектом была анемия, которая развивалась у 127 человек (24,8%). У всех пациентов анемия была связана с применением азидотимидина и фосфазида. 67 пациентов (52,8%) получали зидо-эйч, 35 пациентов (27,6%) – комбивир, 25 человек (19,7%) – никавир. Пациенты, у которых развивалась анемия, имели средний уровень CD4-лимфоцитов $268,8 \pm 13,7$ кл/мкл (медиана – 254), тогда как у пациентов без анемии, которым была изменена схема, CD4-лимфоциты – $338,9 \pm 10,60$ кл/мкл (медиана – 303 кл/мкл), $P < 0,05$.

У 46 пациентов (9%) схема была изменена из-за дислипидемии. В 91,3% случаев (42 пациента) причиной дислипидемии явились ингибиторы протеазы, при этом больше, чем в половине случаев (54,3%) пациенты получали комбинированный препарат калетра.

У 40 больных (7,8%) схема была изменена в связи с липоатрофией. У 33 пациентов (82,5%) причиной развития липоатрофии была НИОТ. Из них 17 пациентов (42,5%) получали ставудин, 13 человек (32,5%) – зидовудин. Липоатрофия развивалась у пациентов от 6 до 24 мес при приеме ставудина и от 18 до 60 мес при приеме зидовудина. Липоатрофия на фоне приема ставудина и зидовудина в первые пять лет приема у 60% и у 25% пациентов соответственно.

Диспепсия (тошнота, неприятные ощущения в животе, боли) явилась причиной изменения схемы у 39 пациентов (7,6%). Из них у 24 человек (61,5%) причиной диспепсии явились ингибиторы протеазы – в 11 случаях (28,2%) – калетра, в 11 (28,2%) – ритонавир.

Диарея явилась причиной изменения схемы у 39 пациентов (7,6%). Из них 33 пациента (84,6%) получали калетру.

Гипербилирубинемия у 32 пациентов (6,2%) была связана с применением реатаза (20 пациентов получали реатаз – 150 мг бустированный ритонавиром, 12 человек – реатаз 200 мг).

Побочные эффекты ВААРТ, вызывающие изменение схемы в 2011 году, приведены на рис. 13.

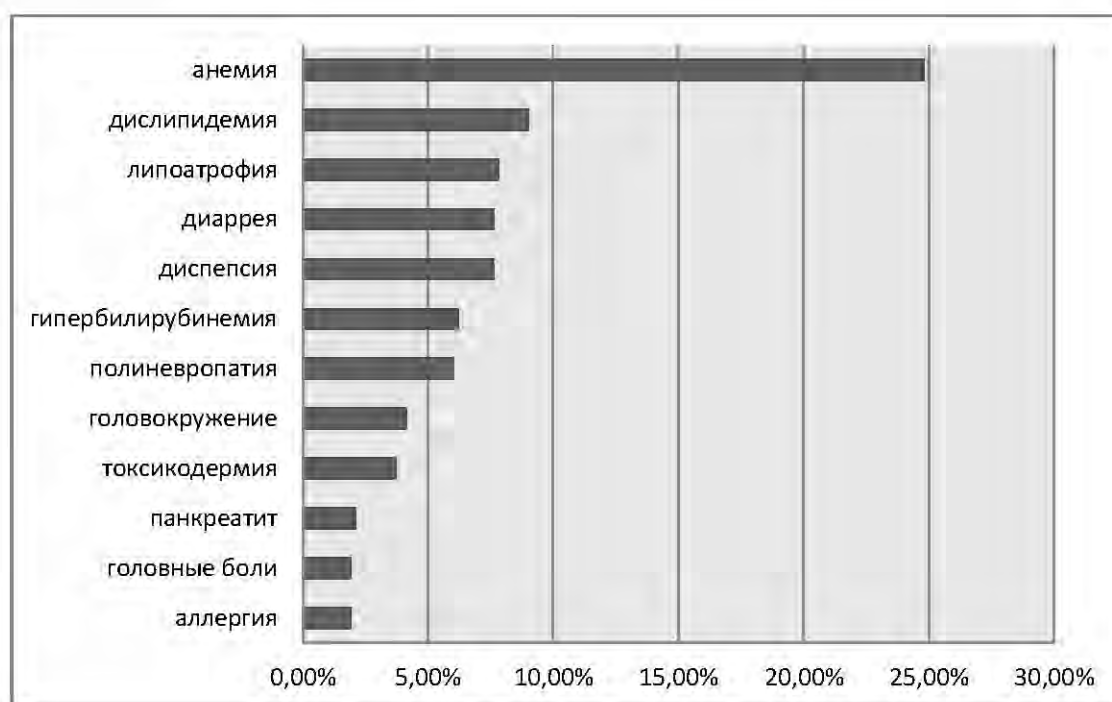


Рис.13. Побочные эффекты ВААРТ, которые привели к изменению схемы, в 2011 году (n = 513)

4.3.3. Частота замены противовирусных препаратов в связи с клинически значимыми побочными эффектами

Чаще всего требовали замены препараты первой линии. Из 696 замен препаратов 354 относились к группе НИОТ (50,9%), 206 (29,6%) – ингибиторы протеазы, 136 (19,5%) – ННИОТ. Таким образом, более половины замен

относилось к группе НИОТ. Данные мониторинга замены препаратов представлены в табл. 9, на рис. 14 и рис. 15.

Таблица 9

Частота замены препаратов АРВП

Препарат	Получали, чел.	Отменен, чел.	% отмены
НИОТ			
Зидовудин/Ламивудин	2658	171	6,4
Эпивир	2199	9	0,4
Диданозин	1043	35	3,4
Абакавир	834	11	1,3
Абакавир/Ламивудин	548	3	0,5
Фосфазид	506	38	7,5
Ставудин	506	50	9,9
Зидо-эйч	341	37	10,9
Тенофовир	54	0	0
ННИОТ			
Эфавиренз	1448	122	8,4
Невирарин	298	13	4,4
Этравирин	107	1	0,9
ИИ			
Лопинавир/ритонавир	2348	153	6,5
Атазановир 150 мг	438	17	3,9
Атазановир 200 мг	506	8	1,6
Дарунавир 400 мг	206	0	0
Дарунавир 600 мг	193	1	0,5
Саквинавир	160	8	5
Фосампренавир	131	3	2,3
Ритонавир	1128	16	1,4

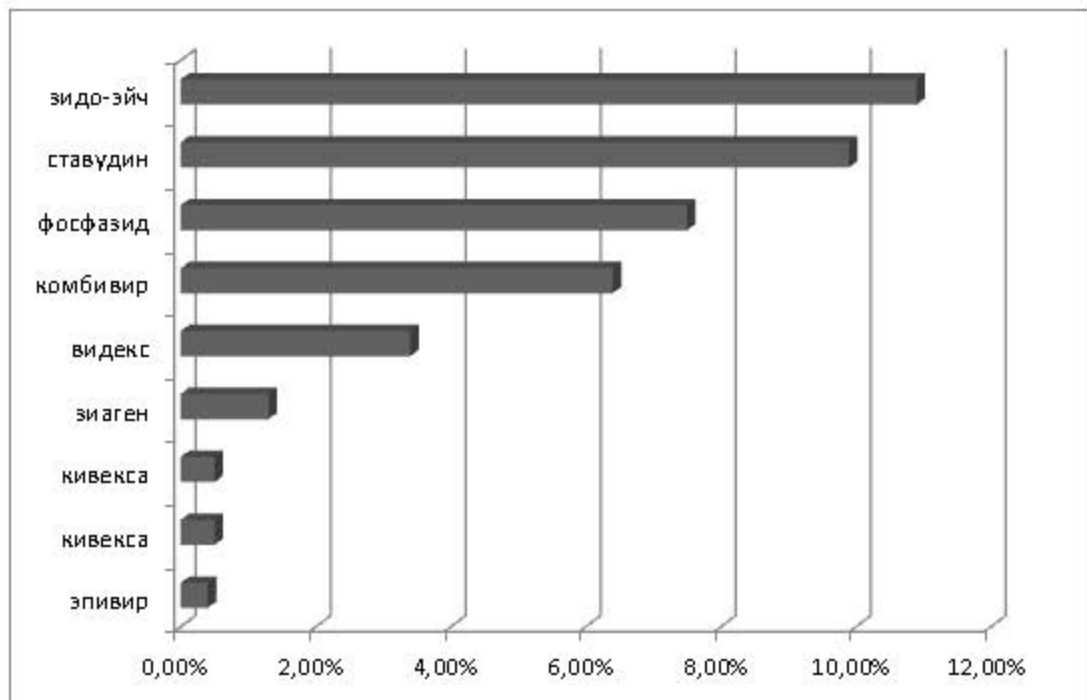


Рис. 14. Частота замены НИОТ в связи с клинически значимыми
нежелательными реакциями

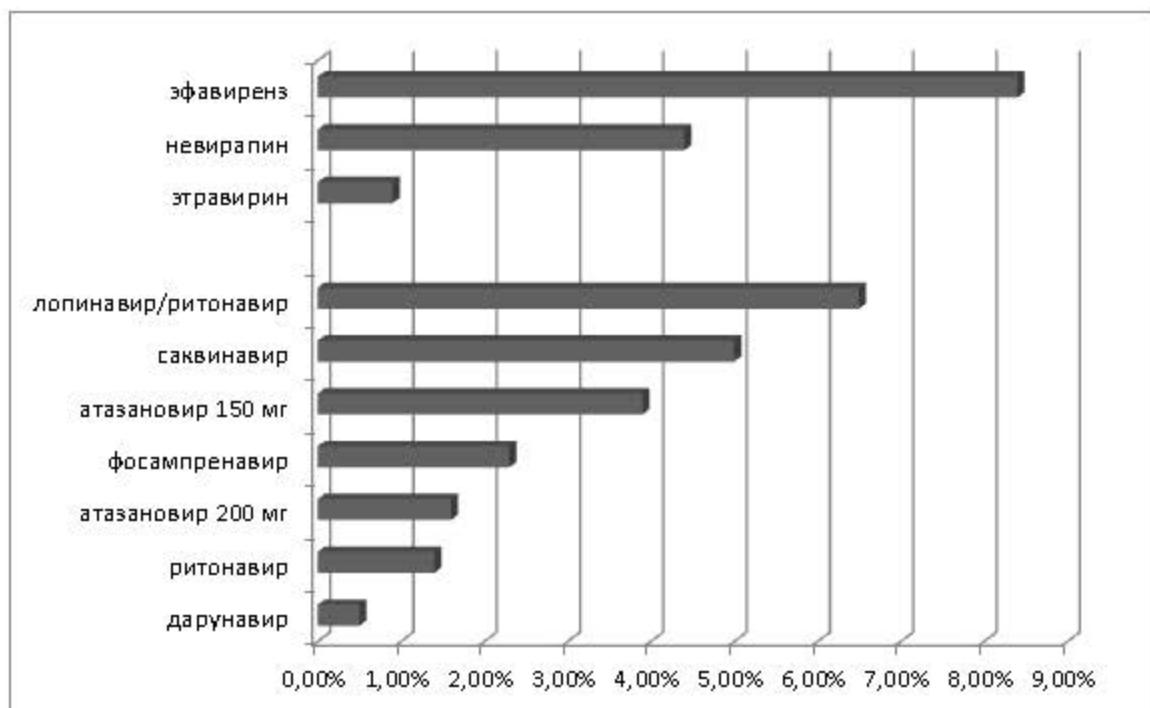


Рис. 15. Частота замены ННИОТ и ИП в связи с клинически значимыми
нежелательными реакциями

Замена препаратов в первые 12 недель от начала терапии была связана с развитием ранних нежелательных явлений, в том числе развитие анемии – реакция на зидовудин (причина замены препарата в половине случаев); нейротоксических расстройств на фоне приема стокрина; гипербилирубинемии и развития желтухи при приеме реатаза. Замена калетры была связана с выраженным диарейным синдромом.

Причины замены препаратов на более поздних сроках приема ВААРТ чаще всего были связаны с лабораторными отклонениями (дислипидемия) и такими клиническими проявлениями, как липоатрофия, периферическая полиневропатия, диспептические расстройства, панкреатит.

В 2011 году у пациентки, принимающей диданозин, развилось такое тяжелое осложнение, как нецирротическая портальная гипертензия. Данный клинический случай приведен ниже.

Женщина, 1982 года рождения, студентка, была выявлена как ВИЧ-инфицированная 19.08.2004 г. при обследовании во время беременности. На момент выявления ВИЧ-инфекции срок беременности – 17 недель. Состоит в браке. Инфицировалась предположительно в 2002 году от мужа, употребляющего наркотики.

В Центре пациентка была обследована. Диагноз ВИЧ-инфекции подтвердился. Маркеры гепатитов отрицательные. 08.09.04 г.: CD4-T-лимфоциты – 21% – 364 кл/мл, ВН – 25 600 коп/мл. Женщина была осмотрена специалистами: дерматолог, нарколог, невролог, окулист, фтизиатр патологии не выявили. Гинеколог констатировал наличие беременности сроком 17 недель. Заключительный диагноз инфекциониста: ВИЧ-инфекция, стадия 3 субклиническая. Беременность 17/18 недель.

С 19-й недели беременности (10.09.04 г.) в качестве перинатальной профилактики был назначен азидотимидин по 200 мг 3 раза в день, а с 22-й недели – комбивир 150/300 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Роды 29.01.2005 г. После родов антиретровирусная терапия была остановлена. В январе 2006 г. перенесла ветряную оспу, после чего состояние пациентки ухудшилось – стали

беспокоить слабость, частые обострения простого герпеса, появились высыпания на коже. 27.02.2006 г. была осмотрена инфекционистом в Центре СПИДа, который констатировал прогрессирование ВИЧ-инфекции и переход ее в стадию вторичных проявлений.

Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4А, фаза спонтанного прогрессирования; оральный кандидоз; персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ). Пациентка была госпитализирована для обследования и назначения ВААРТ. При обследовании в стационаре было выявлено снижение CD4-Т-лимфоцитов до 21% – 239 кл/мл, при уровне вирусемии 26 300 коп/мл. Маркеры гепатитов отрицательные. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) – органы брюшной полости без патологии. Пациентка была осмотрена специалистами: гинеколог, нарколог, окулист, фтизиатр патологии не выявили. Консультация дерматолога – *Acnae vulgaris*.

На основании клинико-иммунологических показателей была назначена антиретровирусная терапия – азидотимидин 300 мг 2 раза в день, видекс 400 мг 1 раз в день, стокрин 600 мг 1 раз в день. С 01.11.2006 г. был начат прием антиретровирусной терапии. Пациентка переносила схему хорошо, побочных действий не отмечала. Через 6 мес приема была достигнута подавленная вирусемия, однако, несмотря на подавленную вирусемию, не было должного иммунологического ответа. Максимальные цифры CD4-Т-лимфоцитов были достигнуты через 3 мес приема – 28% – 382 кл/мл. В последующем наблюдается снижение CD4-Т-лимфоцитов, и их количество колеблется от 179 до 274 кл/мл. 16.05.08 г. в амбулаторной карте запись – отмечает прибавку массы тела. Вес 57 кг. До этого вес нигде не был указан, хотя доза диданозина зависит от веса.

29 августа 2010 г., через 3 года 9 мес после начала ВААРТ, среди кажущегося клинического благополучия, пациентка попадает в одну из городских больниц с кровотечением. При обследовании диагностировано варикозное расширение вен пищевода (ВРВП). 01.09.10 г. ей проводят эндоскопическое лигирование вен пищевода. 14.09.10 г. она выписана из стационара с диагнозом: цирроз печени, портальная гипертензия, ВРВП 2–3 степени. Осложнения:

кровотечение тяжелой степени, внутрибольничная двухсторонняя прикорневая пневмония, постгеморрагическая анемия. 16.09.2010 г. пациентку госпитализируют в стационар Центра СПИДа для обследования и коррекции схемы лечения. При обследовании данных за цирроз печени не получено. Маркеры гепатитов отрицательные. УЗИ от 17.09.10 г.: эхо-признаки диффузных неоднородных изменений в печени со спленомегалией, расширением калибра VL и следами свободной жидкости в брюшной полости. Данные ФГДС: ВРВП 2 степени. Острый эрозивный бульбит. 21.09.10 г.: доплерография сосудов печени – гипокинетический тип портальной гемодинамики, характерный для портальной гипертензии на фоне цирроза печени. Пациентке проведена смена ВААРТ, назначены – зиаген 600 мг/сут, эпивир 300 мг/сут, калетра 100/400 мг/сут. Выписана с диагнозом: портальная гипертензия неясной этиологии. Осложнение: ВРВП 2 степени.

Состояние больной после лигирования вен пищевода от 01.09.10 г. осложнено сопутствующими заболеваниями: ВИЧ-инфекция, стадия 4А, фаза ремиссии на фоне ВААРТ; постгеморрагическая анемия, острый эрозивный бульбит. 06.10.10 г. в поликлиническом отделении Центра пациентке проводят эластографию, где диагностирован фиброз 1 степени.

12.10.10 г. пациентка госпитализирована в стационар Центра для повторного лигирования вен пищевода.

13.10.10 г. осмотрена хирургом, и проведено эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода, которое впоследствии осложнилось тромбозом воротной вены. По данным УЗИ, у больной был диагностирован тромб в воротной вене. Полной окклюзии воротной вены не было.

18.10.10 г. консультирована хирургом: 13.10.10 г. была выполнена операция – эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода – в связи с чем можно предположить, что данный тромбоз является следствием перераспределения кровотока, вызванного лигированием варикозно расширенных вен пищевода. Рекомендована консультация ангиохирурга в плановом порядке. 20.10.2010 г. пациентка выписана с рекомендацией обратиться в Военно-

медицинскую академию им. С.М. Кирова для консультации сосудистого хирурга. Больная рекомендации не выполнила.

24.11.10 г. у пациентки возникает повторное кровотечение. В экстренном порядке она поступает в стационар Центра, где проводят очередное эндоскопическое лигирование.

25.11.10 г. при УЗИ: эхо-признаки гепатоспленомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени, расширение калибра VL, отсутствие кровотока в VP, следы свободной жидкости в малом тазу, диффузные неоднородные изменения в поджелудочной железе.

26.11.10 г. ФГДС: ВРВП 4 степени. Очаговый некроз слизистой дистальных отделов пищевода после повторного лигирования варикозных вен по поводу кровотечения от 24.11.10 г., портальная гастропатия. Признаков кровотечения нет. Гемостаз относительно стабильный. Риск рецидива кровотечения сохраняется высоким.

Лабораторные данные от 24.11.10 г.: гемоглобин – 95 г/л; АЛТ – 18 ед/л; АСТ – 24 ед/л; билирубин – 15,2 мкмоль/л; диастаза – 48,0 ед/л; протромбиновое время – 94 %; фибриноген – 2,55 г/л; время свертываемости крови – норма; мочевины – 2,8 мкмоль/л; креатинин – 51,0 мкмоль/л; альбумины – 40,5 г/л. Маркеры гепатита отрицательные.

01.12.10 г. переведена в клинику госпитальной хирургии академии. С 01.12.10 г. по 17.12.10 г. находилась в клинике госпитальной хирургии академии с диагнозом: синдром портальной гипертензии, подпеченочная форма, тромбоз воротной вены в фазе организованного тромба, ВРВП 2 степени. Эндоскопическое лигирование вен пищевода от 01.09.10 г. и 16.10.10 г.: рецидивирующие кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (29.08.10 г., 01.12.10 г., 06.12.10 г), транзиторный асцит.

06.12.10 г. выполнена операция – наложение дистального спленоренального анастомоза. Послеоперационное течение гладкое. Швы сняты в установленные сроки. Данные гистологического исследования – в гепатобиоптате дольковое и балочное строение стёрто формированием портопортальных септ с выраженным

фиброзом и слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией. Распространенная белковая дистрофия гепатоцитов. Прецирротическая стадия хронического гепатита. Стенка сосуда венозного типа обычного гистологического строения.

17.12.10 г. выписана на амбулаторное лечение.

В связи с поздним выявлением ВИЧ-инфекции и поздним обращением за медицинской помощью на современном этапе ВААРТ начинается поздно. 18,2% пациентов ВААРТ была назначена на стадии СПИДа, 48,1% пациентов имели уровень CD4-лимфоцитов в крови менее 200 кл/мл; из них менее 100 кл/мл имели 18,6%. Как следствие этого – использование в первой линии альтернативных схем с ингибиторами протеазы. 54,7% в качестве схем первой линии получают ИП.

У мужчин ВИЧ-инфекция на начале ВААРТ находится на более тяжелых стадиях ($P < 0,01$). На современном этапе 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. Нуклеозидная основа схем первой линии в 55% содержит зидовудин, в 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%) и такие тяжелые побочные эффекты, как липоатрофия (7,8%), периферическая полиневропатия (6,0%), панкреатит (2,1%).

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ КАК ЭЛЕМЕНТ ОБОСНОВАНИЯ И ВЫБОРА ЛЕЧЕНИЯ

Фармакоэкономика – новая самостоятельная наука, которая изучает в сравнительном плане соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при альтернативных схемах лечения заболевания [25]. С точки зрения практического врача это означает, что фармакоэкономика – это не поиск наиболее дешевых лекарственных средств и оправдание их использования, а расчет затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности, и соотнесение этих затрат с возможностями [25]. Первые оценки стоимости лечения одного пациента со СПИДом были проведены в США в 1986 году [326]. После внедрения ВААРТ стоимость лечения резко возросла за счет расходов на антиретровирусные препараты [43, 188]. Введение ВААРТ в РФ в 2006 году так же, как и в других странах, существенно изменило структуру прямых медицинских затрат. Резко увеличилась доля затрат на антиретровирусные препараты. Антиретровирусные препараты относятся к жизненно важным лекарственным средствам – это препараты, без применения которых произойдет неизбежное прогрессирование болезни с развитием тяжелых осложнений, ограничение трудоспособности и самообслуживания или смерть, а также лекарства для лечения и профилактики заболеваний, представляющих опасность для окружающих [25].

5.1. Анализ современных схем лечения ВИЧ-инфекции. Фармакоэкономика ВААРТ

Выбирая оптимальную схему терапии, необходимо учитывать вторичные и сопутствующие заболевания, отклонения в показателях лабораторных исследований, беременность, образ жизни пациента, сочетание с препаратами, которые применяются для лечения вторичных и сопутствующих заболеваний и, что немаловажно, стоимость препаратов. При прочих равных условиях во многих странах предпочтение отдается более дешевым схемам лечения [2, 3, 56, 74].

Рассмотрим стоимость схем ВААРТ. Цены на препараты взяты из Государственного реестра цен на ЖНВЛП (ЖНВЛС) от 24.02.2014 г.

5.1.1. Средняя годовая стоимость схем первой линии

Основная схема первого ряда, которая рекомендована Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом в 2010 году при начале ВААРТ, включает комбивир 300/600 мг и эфавиренз 600 мг в сутки. Эта схема при длительном применении доказала свою эффективность и безопасность. Она же является и самой экономичной. На сегодняшний день ее годовая стоимость составляет около 47 тыс. руб. в год. Если вместо комбивира мы используем дженерик производства Ранбакси Лабораториз Лимитед (Индия) – вирокомб, то стоимость составит 40 тыс. руб. в год.

Если у пациента есть противопоказания к назначению азидотимидина (умеренно выраженная анемия или гранулоцитопения) альтернативной схемой первого ряда является эфавиренз 600 мг + фосфазид 800 мг + ламивудин 300 мг в сутки [74]. Годовая стоимость этой схемы возрастает в 1,7 раза и составляет 78 тыс. руб. Если вместо ламивудина производства ГлаксоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания) мы используем ламивудин производства Хетеро Драгс Лимитед (Индия), то схема станет дешевле всего на 1 тыс. руб. и составит 77 тыс. руб.

При выраженной анемии (гемоглобин менее 95 г/л) или гранулоцитопении (количество нейтрофилов менее 1000/мкл) альтернативной схемой первого ряда, согласно отечественным рекомендациям, будет эфавиренз 600 мг + ставудин 60 мг (независимо от массы тела) + ламивудин 300 мг в сутки [74]. Годовая стоимость данной схемы при использовании ставудина производства Бристол-Майерс Сквибб (Франция) и ламивудина производства ГлаксоСмитКляйн Трейдинг (Великобритания) составляет 55 тыс. руб. в год. При использовании ламивудина производства Хетеро Драгс Лимитед (Индия) и ставудина производства Эмкюр Фармасьютикалз Лтд (Индия) стоимость этой схемы будет

54,6 тыс. руб. К сожалению, ставудин относится к препаратам с высоким риском развития побочных реакций, обусловленных нарушениями функций митохондрий, включая лактоацидоз, жировую дистрофию печени, периферическую нейропатию и липоатрофию, поэтому ВОЗ в 2013 году рекомендовала странам отказаться от применения ставудина. Однако в РФ дженерик ставудина производства Эмкюр Фармасьютикалз Лтд (Индия) стоит 2251 руб., тогда как ставудин производства Бристол-Майерс Сквибб (Франция) стоит 2217 руб.

При наличии у пациента противопоказаний к назначению эфавиренза (психические расстройства, беременность) может быть применена еще одна из альтернативных схем первого ряда – невирапин 400 мг + комбивир 300/600 мг в сутки [74]. Годовая стоимость с использованием брендовых препаратов этой схемы 54,5 тыс. руб. При использовании вирокомба и невирапина производства Хетеро Драгс Лимитед (Индия) схема будет стоить 45,5 тыс. руб. Перечисленные выше схемы включают в себя два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и один из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

В схемы первого ряда могут входить и ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром [2, 3, 56, 74].

Одной из часто применяемых альтернативных схем первого ряда является схема: комбивир 300/600 мг + калетра 100/400 мг в сутки. Эта схема часто назначается при повышенной АЛТ, более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы, или при циррозе печени, при психических нарушениях и при невозможности назначить невирапин (если содержание CD4-лимфоцитов у женщин – более 250 кл/мкл, а у мужчин – свыше 400 кл/мкл), а также при глубоком иммунодефиците с уровнем CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл. Годовая стоимость схемы: комбивир 300/600 мг + калетра 100/400 мг – 126 тыс. руб., при замене комбивира на вирокомб – 119 тыс. руб. Сопоставление стоимости наиболее часто применяемых схем первой линии с применением брендовых

препаратов и их генерических форм представлено в табл. 1, из которой следует, что различия при использовании этих схем весьма незначительны.

Таблица 1

Сравнительная стоимость схем первой линии при использовании брендовых препаратов и их генерических форм

Схема	Стоимость схемы в год, тыс. руб.	Стоимость схемы в год, тыс. руб. с использованием дженерика
AZT/3TC* + EFV	47	40
AZT/3TC + NVP	54,5	45,5
фAZT + 3TC + EFV	78	77
D4T + 3TC + EFV	55	54,6
AZT/3TC + LPV/RTV	126	119

*помечены препараты, которые имеют генерическую форму.

При применении ингибиторов протеазы годовая стоимость схемы лечения резко возрастает (в данном случае в 2,7 раза и составляет 130 тыс. руб.). Беременным женщинам или женщинам, не исключаяющим беременность, кроме схемы комбивир + калетра, может быть назначена схема: комбивир 300/600 мг + инвираза 2000 мг + ритонавир 200 мг в сутки. Годовая стоимость этой схемы составляет 206 тыс. руб., при использовании вирокомба – 199 тыс. руб. Пациентам с повышенным уровнем холестерина, триглицеридов, глюкозы в крови, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в качестве первичной схемы рекомендуется комбивир 300/600 мг + атазанавир 400 мг в сутки [74]. Годовая стоимость равна 132 тыс. руб., при использовании вирокомба – 125 тыс. руб. При глубоком иммунодефиците (CD4-лимфоциты менее 50 кл/мкл) в качестве первичной альтернативной схемы по современным рекомендациям могут применяться реатаз 300 мг + ритонавир 100 мг + комбивир 300/600 мг – 130 тыс. руб., при применении вирокомба – 122 тыс. руб. или

комбивир 300/600 мг + презиста 1200 мг + ритонавир 200 мг в сутки. Годовая стоимость последней схемы составляет 231 тыс. руб., при использовании вирокомба – 224 тыс. руб.

В последних российских рекомендациях 2013 года рекомендовано в схемах первого ряда использовать в качестве нуклеозидной основы либо абакавир + ламивудин, препарат с комбинированной фиксированной дозой – кивекса, либо тенофовир + ламивудин, или препарат трувада [56]. Тенофовир и трувада до сих пор не включены в перечень ЖНВЛП. Если же вместо комбивира использовать кивексу, то стоимость всех схем первой линии увеличится на 40 тыс. руб. в год.

Таким образом, годовая стоимость применения схем первой линии ВААРТ может колебаться от 40 до 264 тыс. руб. Если взять за основу структуру назначения схем первой линии в 2011 году и предположить, что все пациенты в качестве нуклеозидной основы получали комбивир, то средняя стоимость схемы первой линии будет составлять 105,4 тыс. руб. в год.

Расчеты приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Стоимость схем ВААРТ первой линии, назначенных
1180 пациентам, в 2011 году**

Схема	Стоимость схемы в год, тыс. руб.	Кол-во пациентов, чел.	Всего, тыс. руб.
AZT/3TC + EFV	47	419	19 693
AZT/3TC + NVP	54,5	90	4905
AZT/3TC + ETV	238	8	1904
AZT/3TC + LPV/RTV	126	401	50 626
AZT/3TC + ATV/RTV	130	155	20 150
AZT/3TC + DRV/RTV	231	48	11 088
AZT/3TC + SQV/RTV	206	30	6180
AZT/3TC + FPV/RTV	171	12	2052
AZT/3TC + RAL	456	17	7752
Всего	1659,5	1180	124 350

5.1.2. Средняя годовая стоимость схем второй линии

Неудача применения препаратов первой линии ВААРТ чаще всего связана с токсичностью и отсутствием приверженности к ВААРТ. При появлении выраженных побочных действий препаратов или неэффективности схемы первой линии назначают препараты второй линии [2, 3, 93].

К препаратам второго ряда из НИОТ обычно относятся абакавир и видекс. Так, схемой второго ряда при непереносимости азидотимидина может быть зиаген 600 мг + ламивудин 300 мг + эфавиренз 600 мг в сутки. Годовая стоимость лечения сразу возрастает в 2 раза и составляет около 78 тыс. руб., при использовании абакавира ОАО «Фармасинтез ламивудин» производства Хетеро Драгс Лимитед (Индия) – 75,8 тыс. руб. При замене двух НИОТ, например на зиаген и видекс, стоимость данной схемы возрастает до 86 тыс. руб. Если же имеется вирусологическая неудача и эфавиренз меняется на ИП, например калетру, то годовая стоимость схемы составляет 165 тыс. руб. Из-за плохой переносимости и лекарственных взаимодействий приходится назначать ралтегравир (табл. 3).

Таблица 3

Стоимость схем ВААРТ второй линии

Схема	Стоимость схемы в год, тыс. руб.
ABC/3TC + LPV/RTV	166
ABC/3TC + ETV	278
TDF + 3TC + ETV	315
ABC/3TC + DRV600 мг/RTV	337
TDF + 3TC + RAL	533
TDF + 3TC + DRV600 мг/RTV	374
ABC/3TC + RAL	496

Стоимость схем второй линии составляет в среднем $357 \pm 47,6$ тыс. руб.

5.1.3. Средняя годовая стоимость схем резерва

Однако и применяемые схемы второго ряда могут оказаться неэффективными. Причинами неэффективности ВААРТ могут быть: высокая фармакорезистентность ВИЧ, тяжелые реакции на терапию и осложнения [5, 31, 46, 92, 93].

Лечение пациентов с полирезистентными штаммами ВИЧ, у которых неэффективны схемы на основе НИОТ и ИП, называют терапией спасения, а применяемые при этом схемы – резервными, или спасения. Она должна включать два или более препарата, к которым вирус остался чувствительным [56, 74]. Схемы включают препараты, обладающие иным спектром резистентности – из ИП это дарунавир, усиленный ритонавиром, из ННИОТ – этравирин. К этим схемам спасения добавляются препараты новых классов, такие как ингибитор слияния энфувиртид, ингибитор интегразы ралтегравир [74]. Препараты новых классов должны применяться в комбинации не менее чем с одним препаратом, к которому чувствителен вирус. Стоимость схем спасения превышает 1 млн. руб. Так, стоимость схемы, включающей ралтегравир 800 мг + этравирин 400 мг + фузеон 180 мг в сутки, составляет 1 319 тыс. руб. в год. Если к этой схеме добавить еще дарунавир 1200 мг в сутки, стоимость схемы составляет 1 618 тыс. руб. в год, что дороже первой (табл. 4).

Таблица 4

Стоимость схем резерва

Схема	Стоимость схемы в год, тыс. руб.
ETV + DRV600 мг/RTV + RAL	876
ETV + DRV600 мг/RTV + RAL + ENF	1 618
ETV + RAL + ENF	1 319

Следовательно, стоимость схем резерва в 3–5 раз выше, чем схем ВААРТ второй линии.

5.2. Фармакоэкономика лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции

5.2.1. Средняя стоимость лабораторной диагностики при постановке на диспансерный учет

При постановке на диспансерный учет после подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции проводится обследование пациентов с целью определения стадии заболевания, выявления сопутствующих заболеваний, определения наличия показаний к ВААРТ. Лабораторное обследование включает в себя: развернутый клинический анализ крови; биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, общий билирубин, прямой билирубин, глюкоза, АСТ, АЛТ). По показаниям дополнительно исследуются альбумин крови, холестерин, лактодегидрогеназа, липаза; общий анализ мочи; определение группы крови и резус принадлежности; исследование CD4-лимфоцитов, по показаниям – CD8-лимфоцитов; исследование маркеров гепатита В – HBsAg, анти-HBcAg (IgM, IgG) и гепатита С – анти-HCV (IgM, IgG); исследование антител к *Treponema pallidum*; определение антител к *Toxoplasma gondii* (IgG); определение концентрации РНК ВИЧ-1 в крови (вирусная нагрузка) [52, 64] (табл. 5).

Таблица 5

Расчет стоимости обследования при постановке на диспансерный учет

Наименование исследования	Стоимость, руб.
Клинический анализ крови	80,00
Биохимический анализ крови	327,00
Общий анализ мочи	45,00
Группы крови и резус-принадлежность	82,00
CD4-лимфоциты, по показаниям – CD8-лимфоциты	617,00
Маркеры гепатитов	450,00
Антитела к <i>Treponema pallidum</i>	52,00
Антитела к <i>Toxoplasma gondii</i> (IgG)	45,00
Концентрация РНК ВИЧ-1 в крови	3500,00
Итого	5 198,00

5.2.2. Средняя стоимость лабораторного обследования при диспансерном наблюдении без ВААРТ в течение года

Целью плановых осмотров является своевременное выявление вторичных заболеваний, определение наличия показаний к назначению ВААРТ, определение динамики течения сопутствующих заболеваний и необходимости их лечения [56, 74].

Кратность плановых лабораторных обследований в период диспансерного наблюдения, как до назначения, так и в период проведения антиретровирусной терапии должна соответствовать утвержденному стандарту медицинской помощи [52, 64]. Объем плановых повторных обследований зависит от стадии болезни. Внеплановые обследования проводятся по назначению лечащего врача при появлении признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции или развития сопутствующих заболеваний. Определяющее значение для установления стадии заболевания, прогноза развития инфекции и контроля эффективности антиретровирусной терапии имеет иммунологический (определение CD4-лимфоцитов) и вирусологический (определение вирусной нагрузки) мониторинг ВИЧ-инфекции.

Лабораторное обследование на этапе планового наблюдения до начала ВААРТ включает развернутый клинический анализ крови при каждом наблюдении; биохимический анализ крови при каждом наблюдении с определением следующих показателей: общий белок, креатинин, общий билирубин, АСТ, АЛТ. Исследование других биохимических параметров проводится по назначению врача по показаниям; общий анализ мочи; исследование CD4-лимфоцитов при каждом наблюдении (4 раза в год); определение концентрации РНК ВИЧ-1 в крови (2 раза в год); исследование маркеров гепатита В и С; исследование антител к *Treponema pallidum*; определение антител к *Toxoplasma gondii* (IgG) по показаниям; исследование ДНК цитомегаловируса по показаниям; паразитологические и микологические исследования по показаниям (табл. 6).

**Расчет стоимости обследования пациента
при диспансерном наблюдении в течение 12 месяцев**

Наименование исследования	Стоимость, руб.
Клинический анализ крови	240,00
Биохимический анализ крови	986,00
Общий анализ мочи	54,00
CD4-лимфоциты, по показаниям – CD8-лимфоциты	1 486,00
Концентрация РНК ВИЧ-1 в крови	7 000,00
Маркеры гепатитов В и С	485,00
Антитела к <i>Treponema pallidum</i>	58,00
Молекулярно-биологические исследования на цитомегаловирус и гепатиты В и С	860,00
Паразитологические и микологические исследования	63,00
Итого	11 232,00

**5.2.3. Средняя стоимость лабораторного обследования
при диспансерном наблюдении в период проведения ВААРТ
в течение года**

В задачи наблюдения в этот период входит осуществление мониторинга эффективности терапии ВИЧ-инфекции, выявление побочных эффектов и осложнений ВААРТ и их коррекция, определение динамики течения сопутствующих заболеваний и необходимости их лечения [56, 74].

В процессе лекарственной терапии ВИЧ-инфекции нередко формируются мутантные варианты ВИЧ, резистентные к конкретному противовирусному препарату. В связи с этим анализ резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам позволяет объяснить причину неэффективности лечения и назначить оптимальную комбинацию препаратов. Согласно утвержденному стандарту медицинской помощи 7% пациентов, находящихся на противовирусной терапии,

должны быть обследованы на наличие мутаций лекарственной резистентности в РНК ВИЧ-1 [64].

Полное лабораторное обследование в период проведения ВААРТ включает: развернутый клинический анализ крови каждые 2 мес; биохимический анализ крови, следующие показатели каждые 2 мес: общий белок, креатинин, общий билирубин, АСТ, АЛТ. Другие биохимические параметры исследуются по назначению врача по показаниям; общий анализ мочи каждые 2 мес; исследование CD4-лимфоцитов при каждом наблюдении (5 раз в год); определение концентрации РНК ВИЧ-1 в крови (5 раз в год); резистентность ВИЧ к лекарственным препаратам; исследование маркеров гепатитов В и С по показаниям; исследование антител к *Treponema pallidum* ежегодно; определение антител к *Toxoplasma gondii* (IgG) по показаниям; исследование ДНК цитомегаловируса по показаниям; паразитологические и микологические исследования по показаниям (табл. 7).

Таблица 7

**Расчет стоимости обследования пациента,
находящегося на лечении (ВААРТ), в течение 12 месяцев**

Наименование исследования	Стоимость, руб.
Клинический анализ крови	480,00
Биохимический анализ крови	2 412,00
Общий анализ мочи	270,00
CD4-лимфоциты, по показаниям – CD8-лимфоциты	1 486,00
Концентрация РНК ВИЧ-1 в крови	17 500,00
Резистентность ВИЧ к лекарственным препаратам	924,00
Маркеры гепатитов В и С	190,00
Молекулярно-биологические исследования на цитомегаловирус и гепатиты В и С	981,00
Антитела к <i>Toxoplasma gondii</i> (IgG)	20,00
Паразитологические и микологические исследования	82,00
Итого	24 345,00

5.3. Средняя стоимость обследования и наблюдения медперсоналом пациентов при диспансерном наблюдении в течение года

Кроме лабораторного обследования согласно стандартам оказания медицинской помощи пациент должен быть осмотрен врачом-инфекционистом, другими специалистами, а также обязательно пройти такие инструментальные исследования, как рентгенограмма грудной клетки и УЗИ брюшной полости, при этом кратность осмотров и инструментальных исследований зависит от стадии заболевания и степени иммунодефицита [64].

5.3.1. Средняя стоимость обследования и наблюдения медперсоналом пациентов, у которых ВИЧ-инфекция находится на субклинической стадии

Если ВИЧ-инфекция находится на субклинической стадии, а уровень CD4-лимфоцитов выше 500 кл/мкл, то пациент может быть осмотрен врачом-инфекционистом раз в полгода и должен один раз посетить врачей других специальностей. Инструментальные исследования также проводятся один раз в год (табл. 8).

Таблица 8

Обследование и наблюдение медперсоналом пациентов на стадии 3 (CD4-лимфоциты > 500 кл/мкл) до начала ВААРТ

Процедура	Периодичность	Стоимость, тыс. руб.	Итого, тыс. руб.
Осмотр лечащего врача	2 раза в год	0,72	1,44
Осмотр, консультация врача-стоматолога	1 раз в 12 мес	0,72	0,72
Консультация окулиста	1 раз в 12 мес	0,72	0,72
Консультация невропатолога	1 раз в 12 мес	0,72	0,72
Консультация ЛОР-врача	1 раз в 12мес	0,72	0,72
Консультация гинеколога	1 раз в 12 мес	0,72	0,72
Консультация психиатра-нарколога	1 раз в 3 мес	0,72	2,9
Консультация психолога	1 раз в 6 мес	0,72	1,44
Забор крови	6 раз в год	0,1	0,6
Рентгенограмма грудной клетки	1 раз в 12 мес	0,2	0,2
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 12 мес	0,4	0,4
Итого			10,58

5.3.2. Средняя стоимость обследования и наблюдения медперсоналом пациентов, получающих ВААРТ и находящихся на стадиях ВИЧ-инфекции 4А-4Б

Если у пациента ВИЧ-инфекция находится на стадиях вторичных заболеваний и пациент принимает ВААРТ, то лечащего врача он должен посетить в среднем 6 раз в год, осмотр других специалистов должен производиться два раза в год, как и инструментальные исследования, (табл. 9).

Таблица 9

Обследование и наблюдение медперсоналом пациентов на стадии 4А-4Б (CD4-лимфоциты > 200 кл/мкл и < 500 кл/мкл) ВААРТ

Процедура	Периодичность	Стоимость, тыс. руб.	Итого, тыс. руб.
Осмотр лечащего врача	6 раз в год	0,72	4,3
Осмотр, консультация врача-стоматолога	1 раз в 6 мес	0,72	1,44
Консультация окулиста	1 раз в 6 мес	0,72	1,44
Консультация невропатолога	1 раз в 6 мес	0,72	1,44
Консультация ЛОР-врача	1 раз в 6 мес	0,72	1,44
Консультация гинеколога	1 раз в 6 мес	0,72	1,44
Консультация психиатра-нарколога	1 раз в 3 мес	0,72	2,9
Консультация психолога	1 раз в 6 мес	0,72	1,44
Забор крови	6 раз в год	0,1	0,6
Рентгенограмма грудной клетки	1 раз в 6 мес	0,2	0,4
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 6 мес	0,4	0,8
Итого			17,64

В результате стоимость сопровождения пациента увеличивается в 1,7 раза.

5.3.3. Средняя стоимость обследования и наблюдения медперсоналом пациентов, получающих ВААРТ и находящихся на стадии ВИЧ-инфекции 4В

Если у пациента ВИЧ-инфекция находится на стадиях СПИДа, уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл и пациент принимает ВААРТ, то лечащего врача он должен посещать ежемесячно, осмотр других специалистов должен производиться один раз в три мес, инструментальные исследования – один раз в полгода (табл. 10).

Таблица 10

Обследование и наблюдение медперсоналом пациентов на стадии 4В (CD4-лимфоциты < 200 кл/мкл) ВААРТ

Процедура	Периодичность	Стоимость, тыс. руб.	Итого, тыс. руб.
Осмотр лечащего врача	12 раз в год	0,72	8,64
Осмотр, консультация врача-стоматолога	1 раз в 3 мес	0,72	2,88
Консультация окулиста	1 раз в 3 мес	0,72	2,88
Консультация невропатолога	1 раз в 3 мес	0,72	2,88
Консультация ЛОР-врача	1 раз в 3 мес	0,72	2,88
Консультация гинеколога	1 раз в 3 мес	0,72	2,88
Рентгенограмма грудной клетки	1 раз в 6 мес	0,2	0,4
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 6 мес	0,4	0,8
Забор крови	12 раз в год	0,1	1,2
Итого			25,44

В этом случае стоимость сопровождения пациента увеличивается в 2,4 раза по сравнению с пациентом, у которого ВИЧ-инфекция находится на субклинической стадии. Таким образом, средние затраты на амбулаторного пациента, получающего ВААРТ, составляют 150–160 тыс. руб. в год.

5.4. Средняя стоимость лечения оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний

Пациенты, находящиеся в стадии СПИДа, нуждаются в лечении оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний в условиях стационара. Был проведен расчет минимальной стоимости обследования и лечения пациентов, с наиболее часто встречающимися оппортунистическими инфекциями и сопутствующими заболеваниями из расчета 30,3 койко-дня [50].

Данные представлены в табл. 11.

Таблица 11

Минимальная стоимость обследования и лечения некоторых оппортунистических инфекций из расчета 30,3 койко-дня

Оппортунистические инфекции и вторичные заболевания	Обследование, тыс. руб.	Лечение одного пациента, тыс. руб.	Всего, тыс. руб.
Пневмоцистная пневмония	44,15	3,32	47,47
Пневмоцистная пневмония, осложненная бактериальной инфекцией		12,56	56,71
Генерализованная ЦМВ-инфекция	47,72	198,97	246,68
Генерализованный кандидоз (первая линия терапии)	43,62	2,1	45,72
Резистентные формы кандидоза	43,62	73,22	116,84
Церебральный токсоплазмоз	46,3	14,34	60,64
Сепсис	43,1	160,37	203,47
Бактериальная пневмония (неосложненная пневмония)	43,62	8,35	51,97

Таким образом, стоимость лечения пациента, находящегося на стадии СПИД, увеличивается как минимум на 50–250 тыс. руб. (в среднем на 103,7 тыс. руб.). Надо учесть, что у пациента в стадии СПИДа может быть одновременно несколько оппортунистических заболеваний. Кроме того, здесь приведены цены из расчета на 30,3 койко-дня, зачастую госпитализация пациента в стадии СПИДа составляет несколько месяцев, тогда эта сумма увеличится в 2–3 раза. Кроме того, не учитывали такое заболевание, как туберкулез, который требует госпитализации от 6 до 12 мес.

5.5. Оценка прямых медицинских затрат на одного пациента в течение года в зависимости от клинической стадии

Прямые медицинские затраты на одного пациента складываются из затрат на лабораторное обследование, схему ВААРТ, инструментальное обследование и медицинское сопровождение, на лечение оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний (табл. 12) [5].

Таблица 12

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	Итого
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

Средняя стоимость лечения одного пациента в год на ранней стадии (субклинической 3), вторичных проявлений (4А-Б) и стадии СПИДа (4В) составила 21 780 руб., 147 380 руб. и 510 480 руб. соответственно.

5.5.1. Структура прямых медицинских затрат на пациентов, получающих ВААРТ

При анализе структуры прямых медицинских затрат на лечение ВИЧ-инфицированного амбулаторного пациента, находящегося в стадии 4А-Б, доля затрат на противовирусные препараты составляет 72%, на стадии 4В – 70% (рис. 1 и рис. 2).

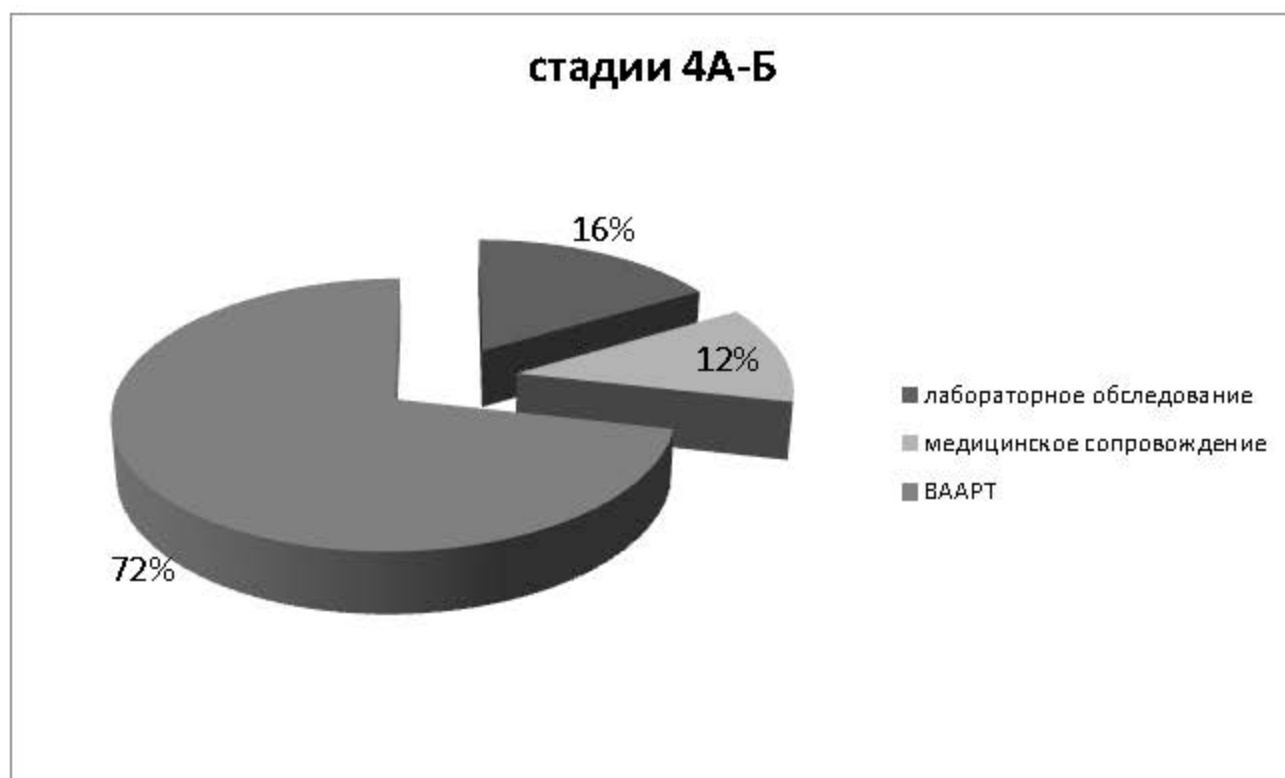


Рис. 1. Распределение средней стоимости прямых затрат на лечение ВИЧ-инфицированного больного, получающего схемы ВААРТ первой линии

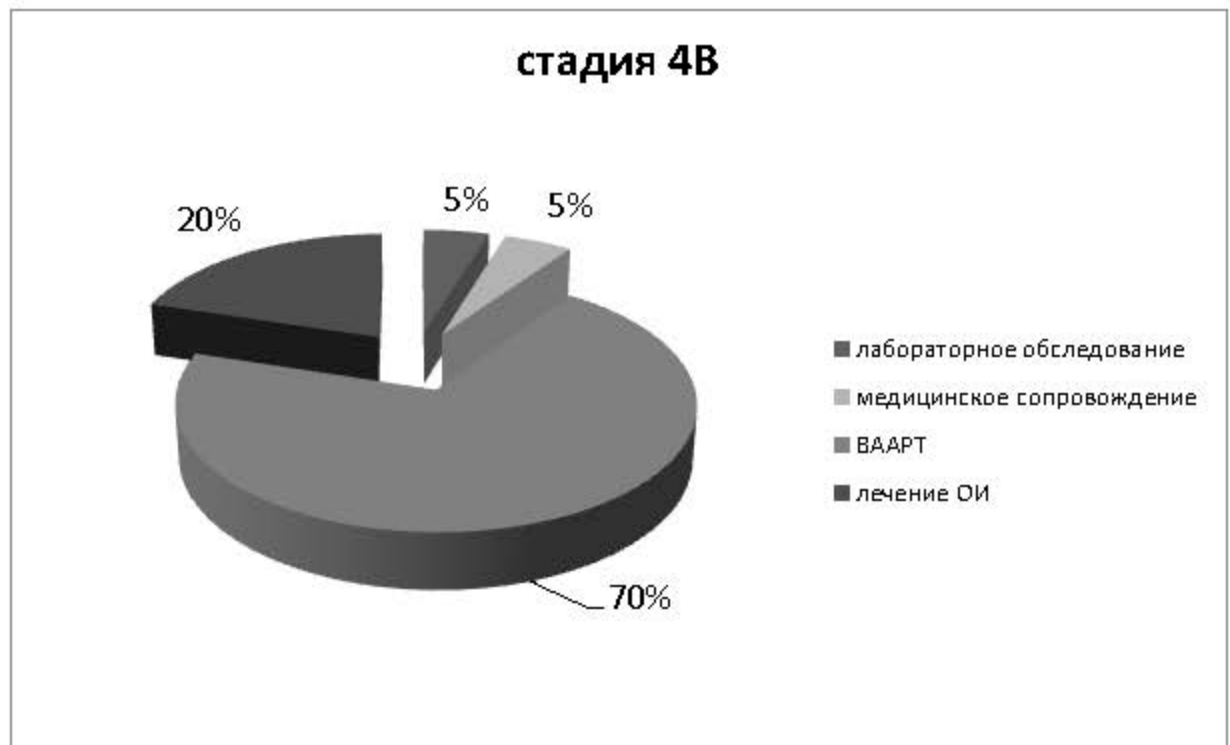


Рис. 2. Распределение средней стоимости прямых затрат на лечение ВИЧ-инфицированного больного, находящегося на стадии СПИДа

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

На сегодняшний день с учетом клинико-иммунологической характеристики выявленных и обратившихся за медицинской помощью пациентов средняя стоимость схем первой линии составляет 105,4 тыс. руб. Использование генерических форм удешевляет ВААРТ, но в некоторых случаях незначительно. Средняя стоимость лечения одного пациента в год на ранней стадии (субклинической 3), вторичных проявлений (4А-Б) и стадии СПИДа (4В) составила 21 780 руб., 147 380 руб. и 510 480 руб. соответственно.

Прямые медицинские затраты на пациентов в стадии СПИДа в 3, 4 раза выше, чем на пациентов, находящихся на ВААРТ на более ранних стадиях. Доля стоимости лечения оппортунистических инфекций у этих больных составляет

20%. Доля стоимости препаратов ВААРТ составляет 70–72% от стоимости прямых медицинских затрат на ВИЧ-инфицированного пациента. Необходимо стремиться к раннему выявлению ВИЧ-инфекции и раннему началу ВААРТ, что позволит использовать первоначально менее дорогие схемы, уменьшить побочные действия, избежав развития оппортунистических инфекций.

ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА СУБТИПОВ ВИЧ И ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

6.1. Анализ распространенности различных субтипов ВИЧ в Санкт-Петербурге

Слежение за распространением различных субтипов ВИЧ – важная часть эпидемиологического мониторинга ВИЧ-инфекции, позволяющая отслеживать пути передачи инфекции [2, 6, 8]. Кроме того, до сих пор неясно влияние субтипа вируса на течение, передачу ВИЧ и эффективность противовирусной терапии, поэтому определение субтипа вируса представляет интерес и для практического врача.

Всего с 2006 по 2011 год было выполнено 1104 исследования. Причинами направления пациентов на тестирование лекарственной устойчивости были признаки вирусологической неэффективности ВААРТ (отсутствие недетектируемой вирусной нагрузки после 6 мес ВААРТ, «всплески» вирусной нагрузки ВИЧ в процессе ВААРТ после первичного подавления репликации вируса), а также изучение первичной фармакорезистентности среди ВИЧ-инфицированных пациентов до начала ВААРТ.

Для определения субтипа ВИЧ использовалась программа REGA HIV-1 Subtyping Tool – Version 2.0 (<http://hivdb.stanford.edu>). Работа была выполнена Н. Е. Дементьевой.

Проведенный анализ показал, что в Санкт-Петербурге субтип A1 доминирует и составляет 86,7% (рис. 1).

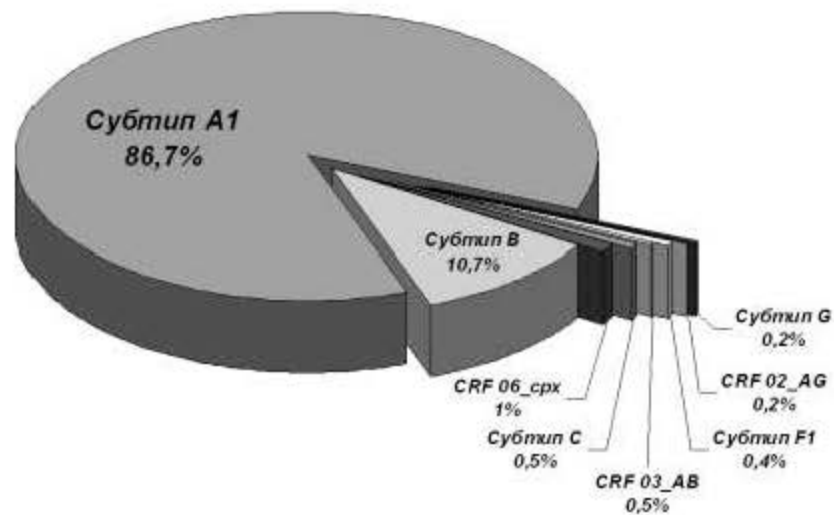


Рис. 1. Доли различных субтипов ВИЧ среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга

На втором месте остается субтип В и занимает долю 10,7%, и 1% случаев связан с рекомбинантной формой CRF06_crx. Зарегистрированы также субтипы С, G, F1 и варианты CRF02_AG и CRF03_AB. Однако они остаются экзотикой для нашего региона и, по-видимому, представляют заносы из других регионов мира.

Основным путем передачи ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге в 2010 году оставался инъекционный среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Этот путь передачи был установлен в 60% случаев ВИЧ-инфекции, хотя доля полового пути неуклонно растет и достигла почти 40%. Именно половой путь доминирует при передаче не-А-субтипов. Интересно также то, что среди пациентов, инфицированных субтипом В, мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ), составляют более 50%, что характерно и для стран, где субтип В является доминирующим. Вполне вероятно, что в этой социальной группе происходит циркуляция не только «местных» вариантов вируса, но и занос ВИЧ субтипа В из соседних европейских стран. Эта особенность может быть фактором риска для распространения первичной лекарственной устойчивости вируса среди ВИЧ-инфицированных МСМ, так как в европейских странах и США первичная фармакорезистентность обнаруживается в существенно большем проценте случаев [10].

Динамика появления в нашем регионе случаев ВИЧ-инфекции, вызванной не-А-субтипами по годам имеет определенные закономерности только в отношении субтипа В и рекомбинантной формы и CRF06_crx.

В частности субтип В регистрируется в нашем регионе с 1989 года и до начала эпидемии ВИЧ-инфекции, вызванной А-субтипом среди ПИН, превалировал. Некоторый рост числа случаев В-субтипа, начиная с 1995 года, вероятно, обусловлен введением активного скрининга для выявления ВИЧ-инфекции в 1995 году.

Циркулирующая рекомбинантная форма CRF06_crx регистрируется в Санкт-Петербурге с 2000 года, что, очевидно, является следствием географического соседства нашего региона с Эстонией, где эпидемия ВИЧ началась в 2000 году среди ПИН и доминирует именно вариант CRF06_crx.

6.2. Первичная и вторичная лекарственная устойчивость ВИЧ у пациентов в Санкт-Петербурге

6.2.1. Оценка уровня первичной лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов в Санкт-Петербурге

В связи с проведением широкомасштабной антиретровирусной терапии в Санкт-Петербурге с 2006 года и ежегодным увеличением охвата терапией больных логично было предположить появление первичной лекарственной устойчивости. Для оценки уровня первичной резистентности в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов ВОЗ публикует обновляемый список мутаций лекарственной устойчивости, которые должны учитываться при анализе. Однако в перечень анализируемых мутаций ВОЗ не вошли полиморфизмы, связанные с лекарственной устойчивостью, характерные для определенных субтипов ВИЧ, как например распространенная на постсоветском пространстве мутация A62V в гене обратной транскриптазы ВИЧ субтипа А.

Был проведен анализ на лекарственную устойчивость 111 образцов крови, полученных от пациентов, которые никогда ранее не получали

антиретровирусную терапию. Все пациенты являются жителями Санкт-Петербурга. ВИЧ-инфекция у них была выявлена с 1998 по 2011 год. У 87 пациентов (78,4%) ВИЧ-инфекция была диагностирована после 2006 года. Ни в одном случае нами не были обнаружены мутации лекарственной устойчивости.

Таким образом, уровень первичной резистентности в нашем регионе остается до сих пор чрезвычайно низким.

6.2.2. Оценка лекарственной устойчивости у пациентов, получающих ВААРТ

Был проведен анализ на фармакорезистентность у 993 пациентов, получающих ВААРТ с подтвержденной документально вирусологической неудачей. Мутации лекарственной устойчивости были выявлены у 297 пациентов (29,9%), получающих ВААРТ. Из них у 237 пациентов (79,8%) были выявлены мутации лекарственной устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, у 190 пациентов (64%) – к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и у 59 пациентов (19,9%) – к ингибиторам протеазы (рис. 2).

У 175 пациентов (58,9%) выявлена фармакорезистентность сразу к двум группам препаратов. Из них у 125 пациентов (42,1%) была выявлена фармакорезистентность одновременно к НИОТ и ННИОТ, а у 37 пациентов (12,5%) – к НИОТ и ИП. У 11 пациентов (3,7%) лекарственная устойчивость была выявлена 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%) лекарственная устойчивость была выявлена к препаратам лишь одного класса. Из них фармакорезистентность была выявлена у 62 пациентов (21%) только к НИОТ, у 48 (18%) пациентов – к ННИОТ, к ИП – 6 (2%) (рис. 3).

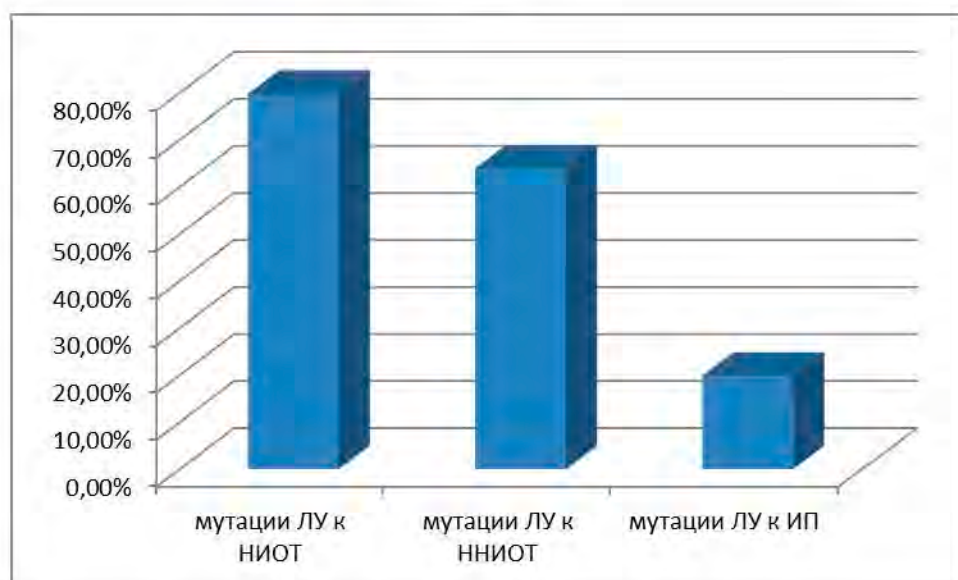


Рис. 2. Частота выявления мутаций лекарственной устойчивости к различным группам препаратов среди образцов с выявленными мутациями фармакорезистентности

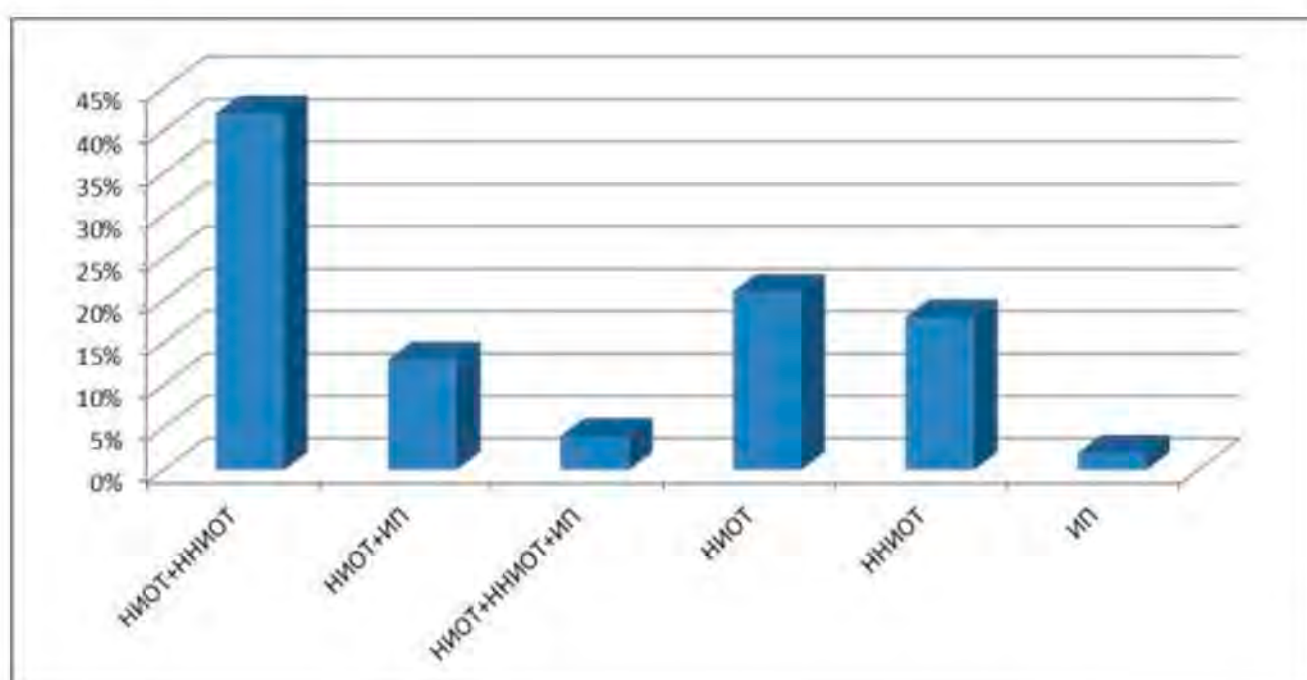


Рис. 3. Структура лекарственной устойчивости ВИЧ в Санкт-Петербурге

Динамика выявления мутаций лекарственной устойчивости по годам демонстрирует снижение количества случаев одновременной устойчивости к НИОТ и ННИОТ за счет снижения частоты встречаемости мутаций устойчивости к ННИОТ. Это связано со снижением доли пациентов, которым назначена схема ВААРТ, включающая ННИОТ. Как было указано в предыдущей главе, более половины пациентов получают схемы с ИП. Однако мы не наблюдаем роста случаев устойчивости к ИП, так как эти препараты обладают высоким генетическим барьером к развитию лекарственной устойчивости (рис. 4).

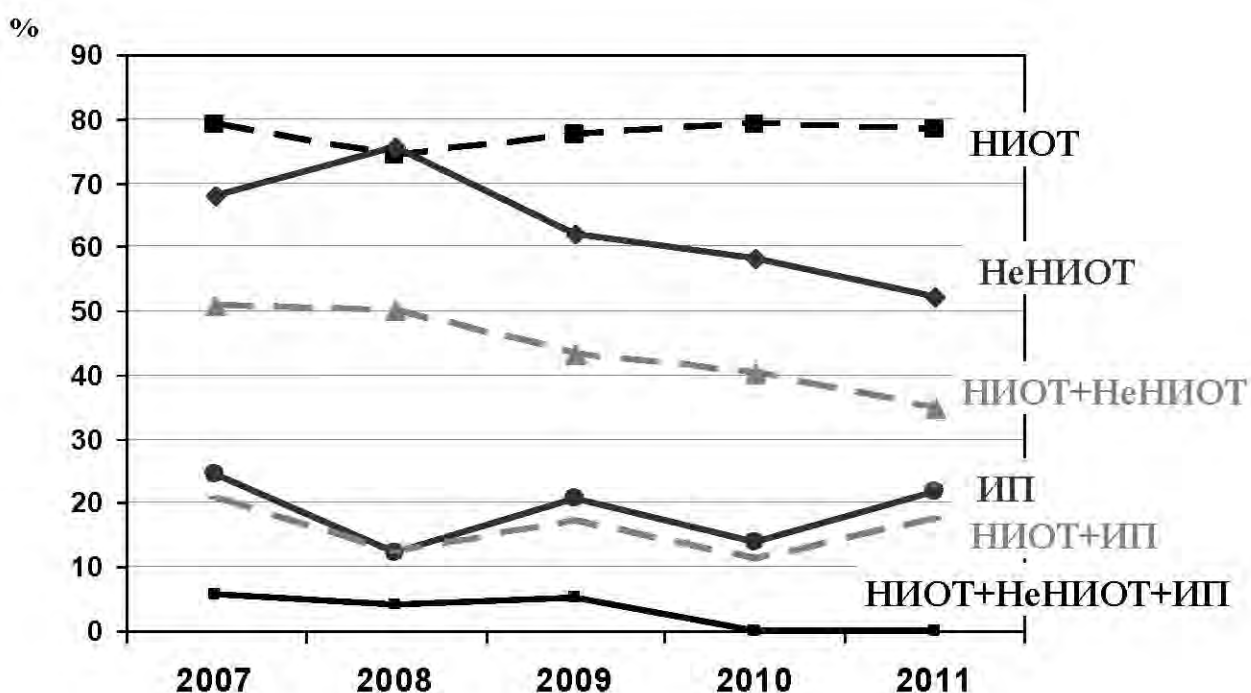


Рис. 4. Динамика выявления мутаций лекарственной устойчивости у ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге в 2007–2011 годы

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 с 2006 по 2010 год, содержащей два НИОТ и один ННИОТ – ламивудин, азидотимидин и эфавиренз или невирапин.

Так как генетический барьер ННИОТ низкий, а длительность полужизни препаратов из группы НИОТ значительно короче, чем у ННИОТ, то при недостаточной приверженности и прерывании больным терапии возникает ситуация, когда у пациента в течение длительного времени находится лишь один ННИОТ в крови и клетках. Это значительно увеличивает риск формирования фармакорезистентности к ННИОТ. В последующем при возобновлении данной схемы не достигается полное подавление вирусемии, и формируются мутации к другим противовирусным препаратам.

6.2.3. Частота встречаемости мутаций резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов в Санкт-Петербурге

Была проанализирована частота встречаемости мутаций лекарственной устойчивости. В группе мутаций лекарственной устойчивости 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, которая была выявлена у 20% обследуемых. Мутация L74V/I снижает чувствительность к нетимидиновым аналогам нуклеозидов – диданозину и, в меньшей степени, абакавиру.

Далее по частоте встречаемости идут мутации к тимидиновым аналогам нуклеозидов (MPAT) – D67N/G (18%), T215Y/F (15%), K70R (14%) и K219Q/E (14%) (рис. 5). Любая из этих мутаций снижает чувствительность к зидовудину, ставудину и, в меньшей степени, к тенофовиру, абакавиру и диданозину. Эти мутации часто обнаруживаются одновременно, но в различных сочетаниях.

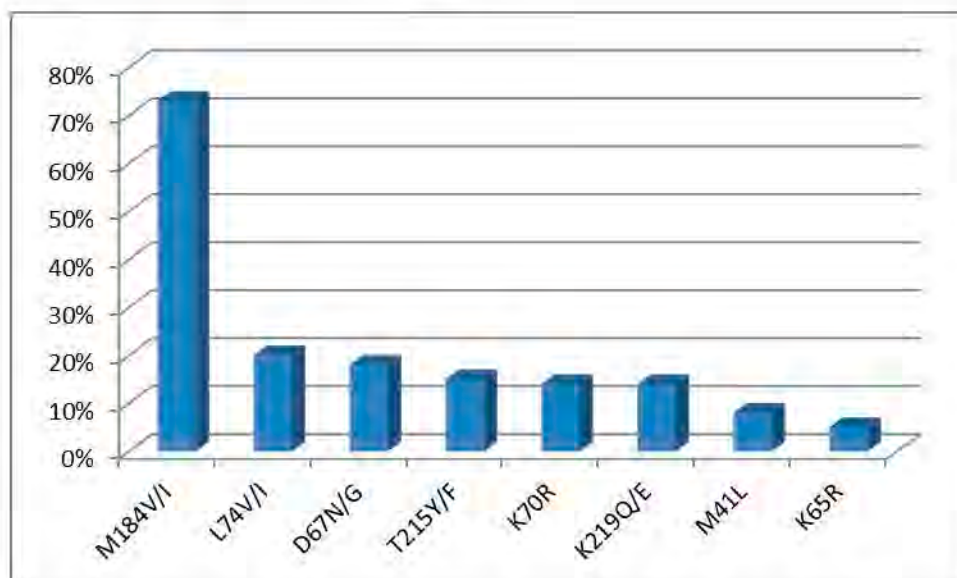


Рис. 5. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к препаратам группы НИОТ у ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге

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 (рис. 6).

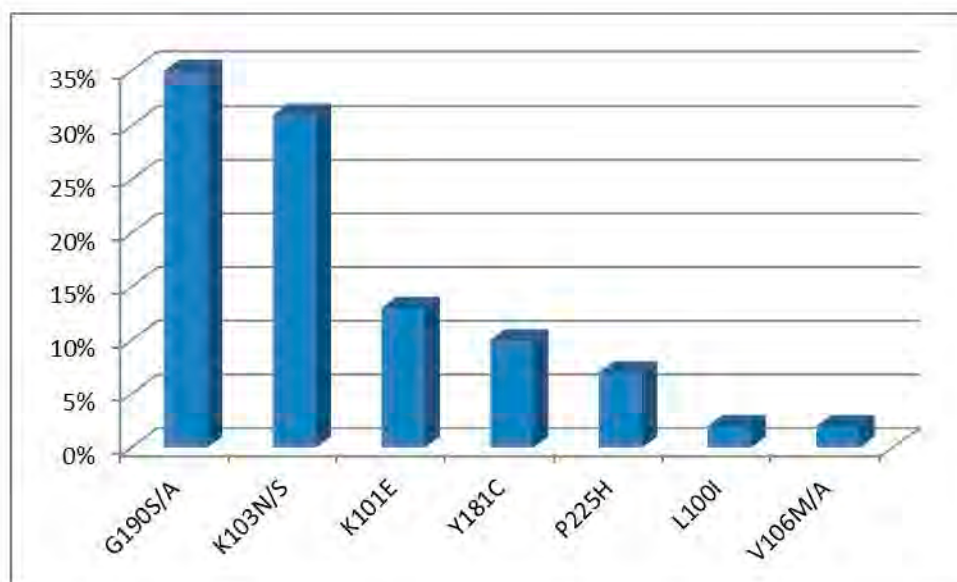


Рис. 6. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к препаратам группы ННИОТ у ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге

Мутации устойчивости к ингибиторам протеазы регистрировались значительно реже. Чаще других встречалась мутация M46I (13,5%) (рис. 7).

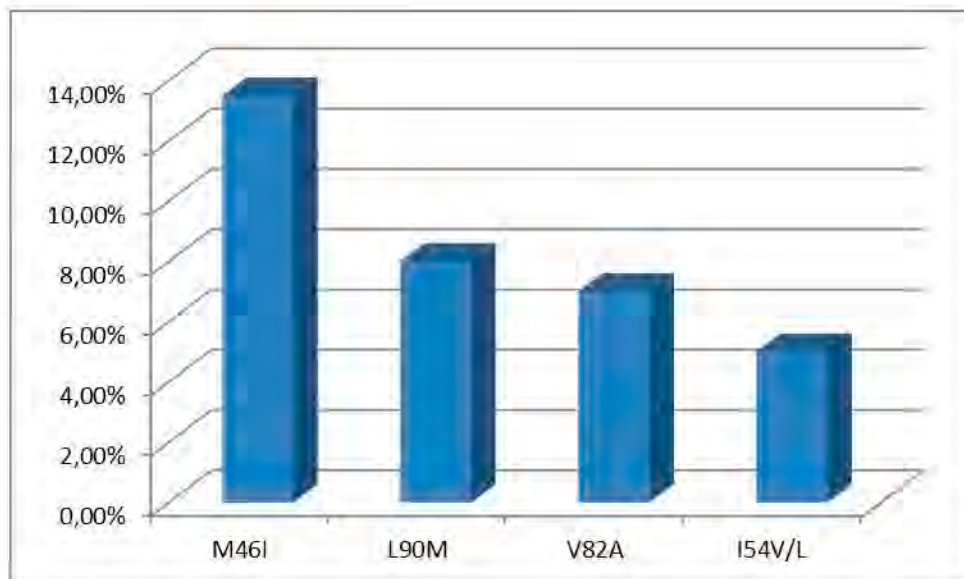


Рис. 7. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к препаратам группы ИП у ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге

6.3. Факторы риска формирования резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, получающих ВААРТ

Работа была проведена совместно с врачом-инфекционистом З. В. Губой. Было ретроспективно проанализировано 205 амбулаторных карт больных, получающих ВААРТ не менее 1 года. Для исследования были отобраны две группы пациентов: первая группа (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. Все, вошедшие в исследование пациенты, являются жителями Санкт-Петербурга.

Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Распределение пациентов по полу представлено в табл. 1.

**Характеристика исследуемых групп по полу, возрасту, путям
и срокам инфицирования**

Характеристики групп пациентов	Первая группа	Вторая группа
Распределение по полу		
Мужчины, чел./%	60 (56,1%)	56 (57,1%)
Женщины, чел./%	47 (43,9%)	42 (42,9%)
По возрасту		
Средний возраст, лет	40 ± 9,11	38,8 ± 9,57
Медиана	47,0	36,0
95% ДИ*	38,8–41,7	36,7–40,5
По путям инфицирования		
Парентеральный, чел./%	47 (43,9%)	34 (34,7%)
Половой, чел./%	60 (56,1%)	64 (65,3%)
По сроку инфицирования		
Средний срок, лет	10,2 ± 3,9	8,09 ± 3,38
Медиана	11,0	7,5
95% ДИ	9,9–11,4	7,4–8,7

* ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, обе группы однородны, а также можно сделать вывод, что пол потенциально не является фактором развития резистентности.

Средний возраст в первой группе составлял 40 лет и колебался от 27 до 69 лет. Во второй группе составлял 38,8 лет и колебался от 22 до 66 лет

При сборе эпидемиологического анамнеза было выявлено, что 47 (43,9%) обследуемых 1-й группы инфицировалось при внутривенном введении наркотиков, 60 человек (56,1%) – при половых контактах, как гетеро-, так и гомосексуальных. 34 (34,7%) обследуемых 2-й группы инфицировалось при внутривенном введении наркотиков, 64 человека (65,3 %) – при половых контактах, как гетеро-, так и гомосексуальных.

Среди пациентов, инфицированных половым путем, количество мужчин и женщин равно, среди инфицированных при употреблении инъекционных наркотиков преобладают мужчины. Распределение пациентов по полу и путям инфицирования представлено в табл. 2 и на рис. 8.

Таблица 2

**Распределение пациентов 1-й и 2-й групп по полу
с учетом путей инфицирования**

Пол	Первая группа (резистентности)				Вторая группа (контрольная)			
	Парентеральный, чел./%		Половой, чел./%		Парентеральный, чел./%		Половой, чел./%	
Мужчины	30	28%	30	28%	24	24,5%	32	32,7%
Женщины	17	16%	30	28%	10	10,1%	32	32,7%
Всего	47	44%	60	56%	34	34,6%	64	65,4%

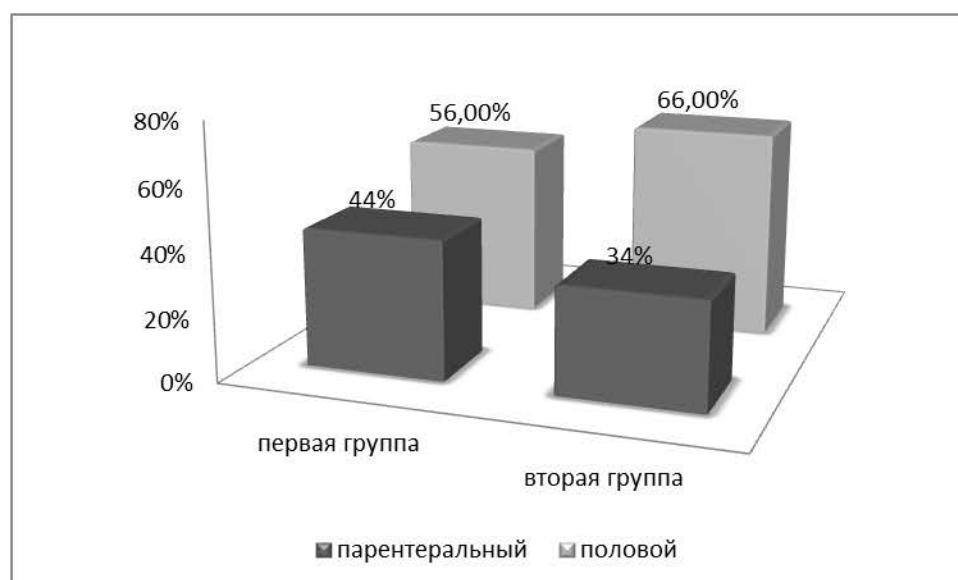


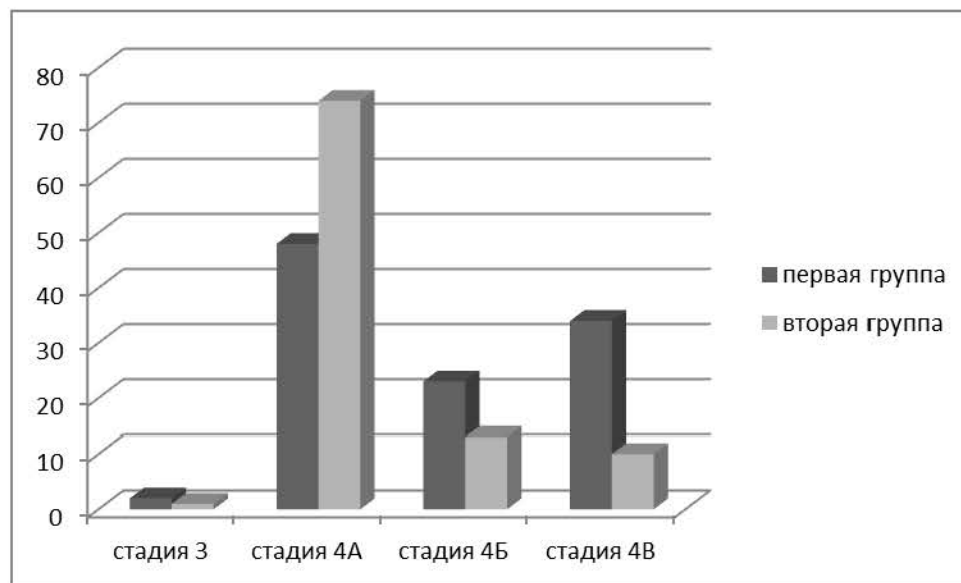
Рис. 8. Распределение пациентов первой (резистентности) и второй групп по путям инфицирования

Срок инфицирования пациентов первой группы колебался от 1 года до 22 лет и составил в среднем 10,2 года. Срок инфицирования пациентов второй группы колебался от 1 года до 20 лет. Средний срок инфицирования составил 8,09 года ($P < 0,001$).

Таким образом, чем больше срок инфицирования, тем выше шансы развития резистентности.

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) имели 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.

Данные представлены на рис. 9.



$P < 0,001$

Рис. 9. Распределение пациентов первой и второй групп по стадиям заболевания

Таким образом, статистически достоверно, что пациенты первой группы находились в более продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции. Риск развития

резистентности у пациентов в продвинутой стадии заболевания был достоверно выше ($P < 0,001$).

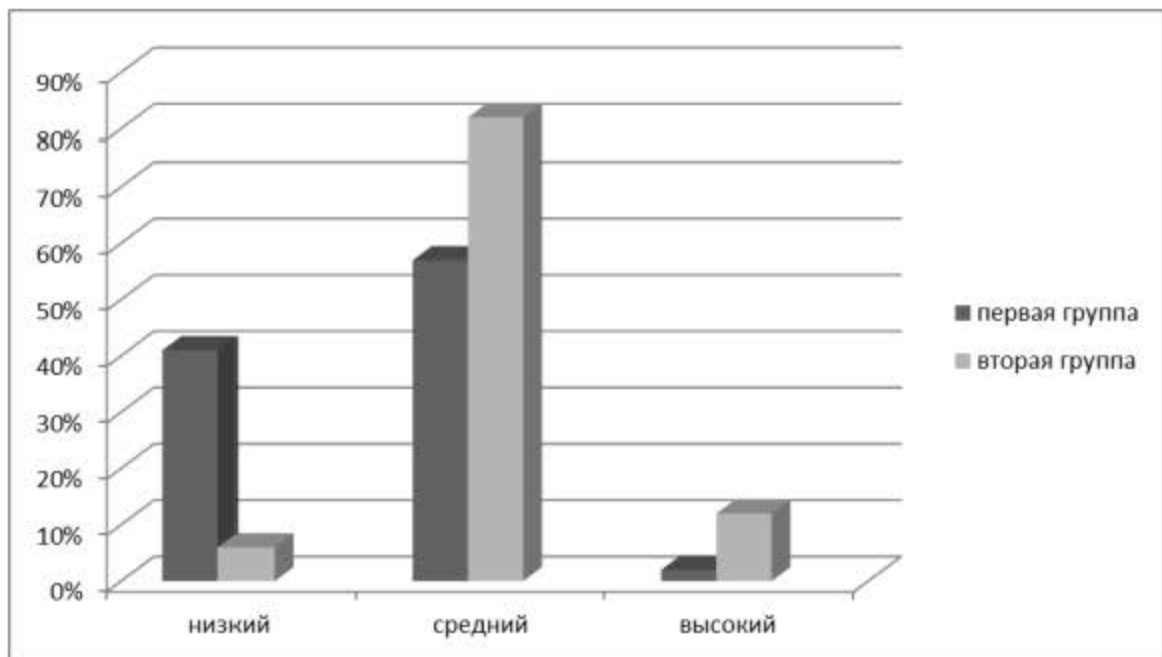
Среди пациентов, у которых ВИЧ-инфекция находилась на 3-й стадии, было по 1 пациенту обоих полов, инфицированных половым путем. Среди пациентов в стадии 4А – 21 мужчина и 27 женщин; из них 27 (25%) заразились при половых контактах, а 21 (19,7%) – при внутривенном введении наркотиков. Среди пациентов стадии 4Б было 7 женщин и 16 мужчин. 10 (9,4%) пациентов этой группы инфицировались при внутривенном введении наркотиков, остальные 13 (12,2%) – при половых контактах. Пациенты стадии 4В – 22 мужчины и 12 женщин – инфицированы половым путем в 18 (16,9%) случаях и инъекционным в 16 (15%) случаях. В табл. 8 представлено распределение ВИЧ-инфицированных лиц в зависимости от стадии заболевания и путей инфицирования первой изучаемой группы. Пациент, относящийся к стадии 3, – женщина, инфицированная половым путем.

Среди пациентов в стадии 4А – 40 мужчин и 34 женщины; из них 52 (53%) заразились при половых контактах, а 22 (22,4%) – при внутривенном введении наркотиков. Среди пациентов стадии 4Б – 3 женщины и 10 мужчин. 7 (7,2%) пациентов этой группы инфицировались при внутривенном введении наркотиков, остальные 6 (6,2%) – при половых контактах. Пациенты стадии 4В – 6 мужчин и 4 женщины – инфицированы половым путем в 5 (5,1%) случаях и инъекционным в 5 (5,1%) случаях. Выше (см. табл. 2) представлено распределение ВИЧ-инфицированных лиц в зависимости от пола и путей инфицирования.

ВИЧ-инфицированные пациенты неоднородны по социальному положению, уровню образования, наличию работы и квалификации. Пациенты были разделены на 3 группы по социальному статусу (низкий, средний и высокий). Критериями определения в ту или иную группу были: уровень образования (специальное образование – 1 балл), наличие семьи или устойчивых отношений (1 балл), наличие работы (1 балл) и ее социальная значимость, уровень дохода на семью (в случае если это известно) (доход выше среднего – 1 балл), наличие жилья (1 балл). К лицам с низким социальным статусом были отнесены пациенты,

которые набрали 2 и менее баллов. Пациенты, набравшие от 2,1 до 4,9 балла, были отнесены к лицам со средним, а 5 и более с высоким социальным статусом. Оценка социального статуса производилась комплексно и в целом отражает объективную картину социальной структуры обследованных больных. В первой группе (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.

Данные представлены на рис. 10.



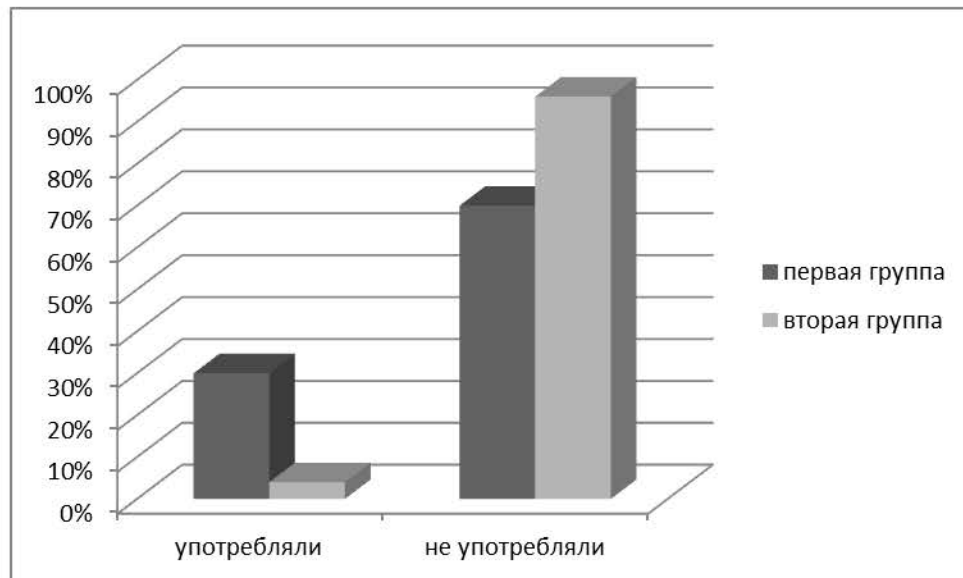
$P < 0,001$

Рис. 10. Распределение пациентов первой (резистентности) и второй групп по социальному статусу

Таким образом, чем ниже социальный статус, тем выше риск развития резистентности. Социальные факторы имеют важное значение в поддержании режима ВААРТ, определяя приверженность к лечению.

Наибольшее количество пациентов с низким социальным статусом были инфицированы при внутривенном введении наркотиков.

Часть пациентов активно употребляли алкоголь и/или ПАВ в период приема ВААРТ. Среди пациентов первой группы таких было больше 30% (33 человека), тогда как во второй группе только 4 человека (4,1%) (рис. 11).



$P < 0,001$

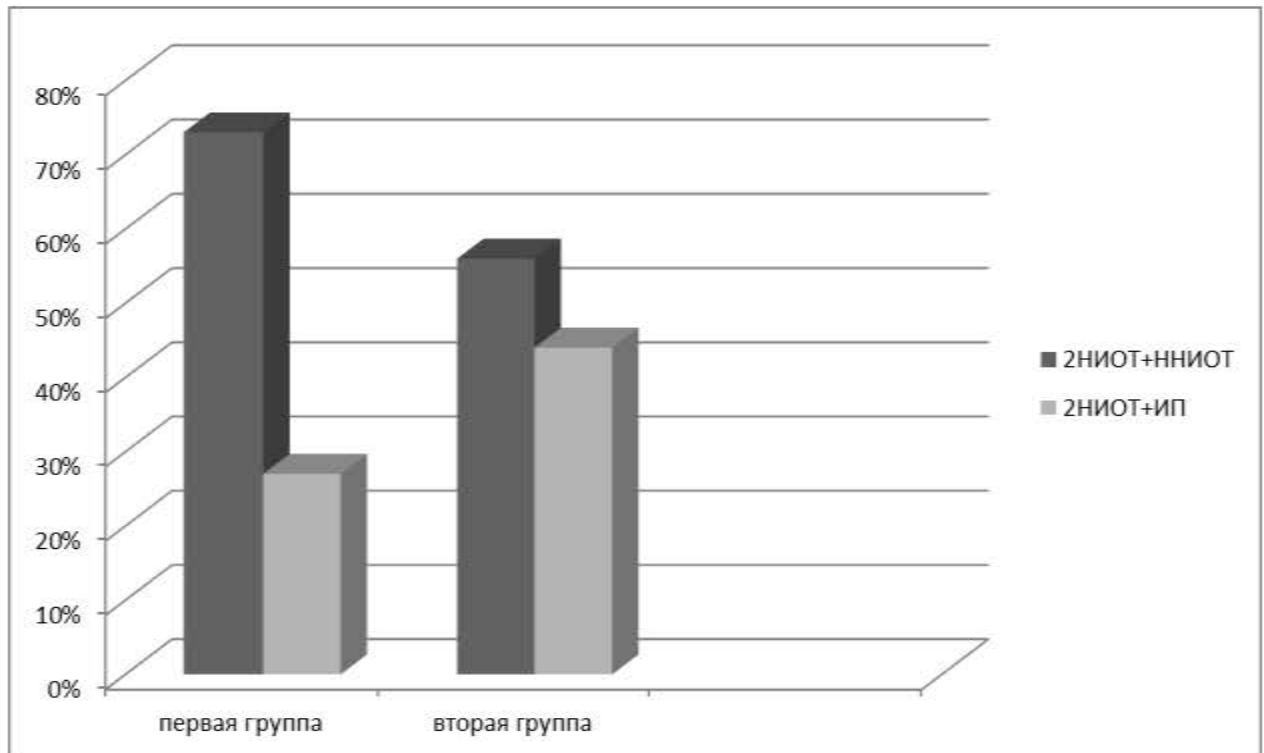
Рис. 11. Употребление ПАВ и/или алкоголя пациентами первой и второй групп в период приема ВААРТ

ВААРТ была начата пациентам в среднем через 5 лет после инфицирования ($P > 0,05$), колебания составили от 1 года до 13 лет.

Все пациенты получали ВААРТ, состоявшую из трех препаратов. Два препарата из группы НИОТ и один препарат из группы ННИОТ или ИП.

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% больных.

Данные представлены на рис. 12.



$P < 0,005$

Рис. 12. Структура применения схем, содержащих ННИОТ и ИП, у пациентов первой (резистентности) и второй групп

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 (медиана – 148, стандартное отклонение – 104,4; 95%-ный доверительный интервал – 133,6–174,8). Во второй группе на старте терапии средний уровень CD4-лимфоцитов колебался от 1 до 701 кл/мкл, составил в среднем 194,7 кл/мкл (медиана – 197, стандартное отклонение – 118; 95%-ный доверительный интервал – 171–218,5) ($P < 0,005$). Таким образом, у пациентов первой группы с выявленной резистентностью ВИЧ перед началом ВААРТ уровень CD4-лимфоцитов был достоверно ниже.

Данные представлены на рис. 13 и на рис. 14.

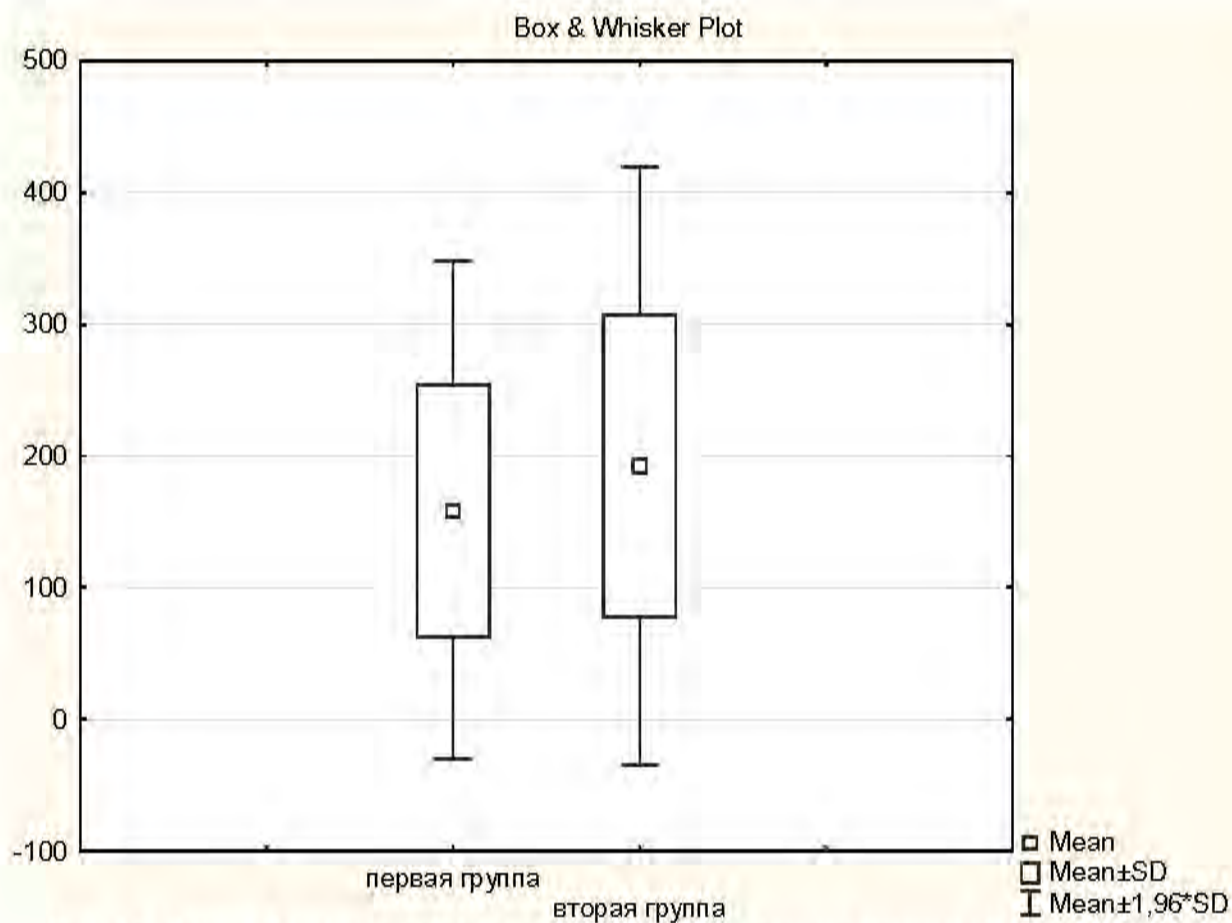


Рис. 13. Средний уровень CD4-лимфоцитов (клет/мм³) перед началом ВААРТ у пациентов первой и второй групп



$P < 0,005$

Рис. 14. Средний показатель CD4-лимфоцитов (клет/мм³) перед началом ВААРТ у пациентов первой (резистентности) и второй групп

Также определялся уровень вирусной нагрузки перед началом ВААРТ, отмечались колебания от 2070 до 657 1752 коп/мл (5,4 log) у пациентов первой группы и от 1670 до 271 3848 коп/мл (5,2 log) у пациентов второй группы.

Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Уровень вирусной нагрузки перед началом ВААРТ
у пациентов первой и второй групп**

	Первая группа	Вторая группа
Вирусная нагрузка	5,4 log	5,2 log
min	2070 коп/мл	1670 коп/мл
max	657 1752 коп/мл	2 713 848 коп/мл

$P > 0,005$

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 записям в амбулаторных картах (записи лечащих врачей о приверженности, перерывов в лечении, несвоевременная явка за препаратами) и по журналу выдачи препаратов (регулярность визитов за препаратами) (табл. 4).

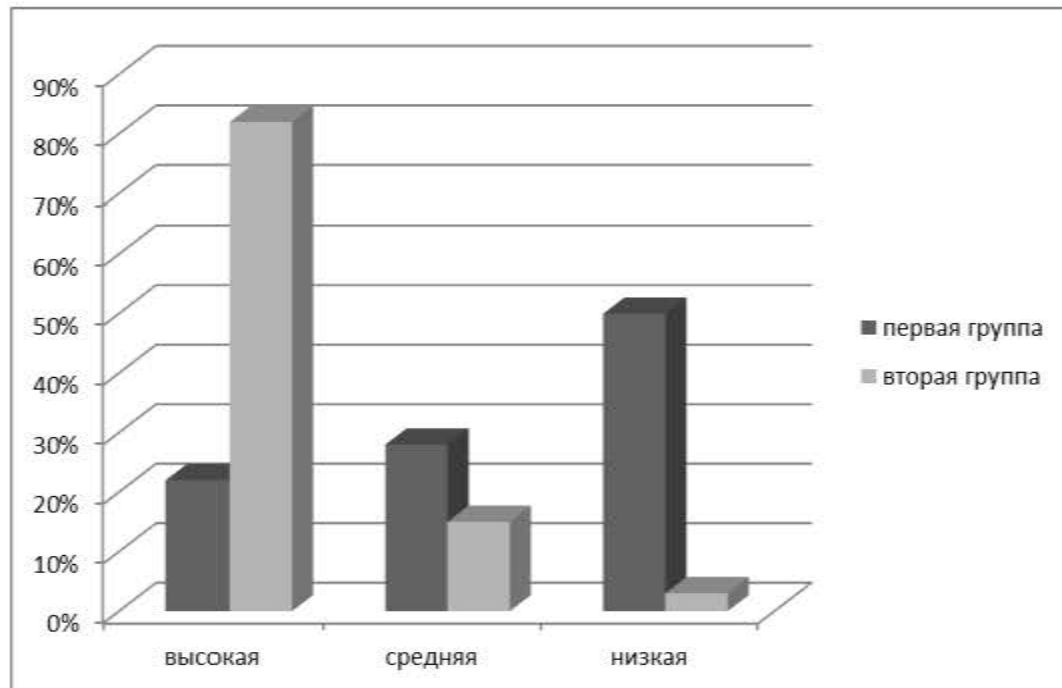
Таблица 4

**Распределение пациентов первой и второй групп
по уровню приверженности к лечению**

Приверженность	Первая группа	Вторая группа
Высокая (более 95%)	23 (21,5%)	80 (81,6%)
Средняя (95–80%)	30 (28,1%)	15 (15,3%)
Низкая менее 80%	25 (23,3%)	1 (1,0%)
Пропуски более 2-х недель	29 (27,1%)	2 (2,1%)

$P < 0,001$

Таким образом, достоверно получено, чем ниже уровень приверженности, тем выше риск резистентности. Прием менее 80% доз равнозначен систематическим пропускам приема препаратов, поэтому пациентов, имеющих пропуски приема препаратов более 2-х недель можно отнести к пациентам с низкой приверженностью к терапии (рис. 15).



$P < 0,001$

Рис. 15. Уровень приверженности к лечению у пациентов первой и второй групп

Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных авторов, о том, что прерывание лечения в большей степени влияет на вирусологический ответ, чем случайный пропуск дозы. Риск развития резистентности у пациентов с приверженностью более 95% в 57 раз ниже, чем у пациентов с приверженностью менее 80% и имеющих перерывы в терапии. У пациентов с приверженностью 80–95% риск развития резистентности в 6,5 раз ниже, чем у пациентов с низкой приверженностью менее и имеющих перерывы в терапии.

Таким образом, результаты, полученные на популяции людей, живущих с ВИЧ в Санкт-Петербурге, соответствуют исследованиям в западных странах, ранее вошедших в эпидемию и начавших ВААРТ. Наибольшее влияние на развитие резистентности оказывает приверженность пациента к лечению. Значимыми факторами являются срок инфицирования и социальный статус. При выборе терапии необходимо учитывать, что схемы, содержащие ННИОТ первого поколения у пациентов с низкой приверженностью, более уязвимы для формирования резистентности (табл. 5).

Таблица 5

**Основные факторы, влияющие на формирование
лекарственной устойчивости ВИЧ**

Показатель	КР*	Стат.** ошибка КР	Р	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

* КР – коэффициент регрессии;

** Стат. – статистическая (ошибка);

*** ДИ – доверительный интервал.

Ниже приведен клинический случай формирования полирезистентного штамма ВИЧ в результате низкой приверженности и подбора схемы ВААРТ с помощью теста на резистентность

Пациентка Г., женщина 1956 года рождения. ВИЧ-инфекция была выявлена в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в июле 1998 года. Диагноз при выявлении: ВИЧ-инфекция, стадия 4В-СПИД, фаза прогрессирования, без применения ВААРТ; орофарингеальный кандидоз, кандидозный эзофагит, сепсис. Дефицит массы тела менее 10%.

При обследовании: иммунограмма от 26.08.98 г. – CD4-лимфоциты – 200 кл/мкл, ВН – 250 000 коп/мл.

В августе 1998 года пациентке была назначена ди-терапия, состоящая из зидовудина 600 (мг/сут) и санквиавира (2500 (мг/сут). В результате проводимой терапии состояние пациентки улучшилось. Уровень CD4-лимфоцитов увеличился, а вирусная нагрузка снизилась в 10 раз. Иммунограмма от 26.10.98 г.: CD4-лимфоциты 257 кл/мкл, ВН – 23 300 коп/мкл. Однако пациентка по непонятным причинам самостоятельно прервала лечение.

Через полгода самочувствие пациентки вновь ухудшилось. Появился постоянно рецидивирующий фурункулез, плохо поддающийся лечению. При обследовании в июле 1999 года было выявлено снижение CD4-лимфоцитов до 198 кл/мкл, а ВН вернулась на исходный уровень и составила 250 000 коп/мкл. Пациентке была вновь назначена антиретровирусная терапия, которая состояла из зидовудина (600 мг/сут), ламивудина (300мг/сут) и нельфинавира (2500 мг/сут). Через два месяца, в сентябре 1999 года, уровень CD4-лимфоцитов увеличился до 270 кл/мкл, а ВН снизилась до 2600 коп/мкл. Пациентка вновь прервала терапию из-за выраженных побочных эффектов (диарея). При обследовании в январе 2000 года CD4-лимфоциты составили 270 кл/мкл, а ВН – 101 000 коп/мл.

Был сделан тест на резистентность и выявлены мутации M184T, T215Y, D30N. Однако схема ВААРТ осталась прежней.

В феврале 2000 года вирусная нагрузка составила 15 000 коп/мл. Схема была изменена, и пациентке были назначены следующие препараты: диданозин, ставудин, саквинавир. Данную схему пациентка принимала до сентября 2000 года, а затем прекратила прием на месяц из-за побочных эффектов (периферическая полиневропатия).

После месячного перерыва была обследована. CD4-лимфоциты (05.10.00 г.) – 120 кл/мкл, ВН – 470 000 коп/мл. Пациентке была назначена новая схема: ставудин, невирапин, индинавир, ритонавир. Через месяц после приема этой схемы была обследована. Иммунограмма от 20.11.00 г.: CD4-лимфоциты – 376 кл/мкл, а ВН – менее 400 коп/мл.

Пациентке из-за выраженной полиневропатии в схеме был заменен ставудин на абакавир. Таким образом, схема включала в себя абакавир, невирапин, индинавир, ритонавир. Эту схему пациентка принимала до сентября 2001 года, затем снова прервала прием на три месяца в связи с плохой переносимостью. При обследовании через три месяца CD4-лимфоциты снизились до 276 кл/мкл, а ВН повысилась до 523 000 коп/мл. С 14.01.02 г. пациентке была возобновлена новая схема: абакавир, невирапин, саквинавир, ритонавир. А с 30.07.02 г. в связи с отсутствием необходимых препаратов стала получать ставудин, абакавир, калетру.

При обследовании 22.08.02 г.: CD4-лимфоциты – 276 кл/мкл, а вирусная нагрузка 4700 коп/мл. Мотивируя тем, что «устала» от лечения, пациентка вновь бросила прием препаратов и не принимала их с 20.02.03 г. по 24.03.03 г. При обследовании 14.03.03 г.: CD4-лимфоциты – 16% – 182 кл/мкл, а ВН – 507 000 коп/мл. С 25.03.03 г. была возобновлена предыдущая схема – ставудин, абакавир, калетра.

Однако при обследовании через год констатировали иммунологическую и вирусологическую неэффективность схемы. Данные от 24.03.04 г.: CD4-лимфоциты – 17% – 295 кл/мкл, а ВН – 79 000 коп/мл. От 27.07.04 г.: CD4-лимфоциты – 15% – 238 кл/мкл, а ВН – 269 000 коп/мл. В июле 2004 года в схеме был заменен ставудин на ламивудин, и пациентка стала принимать ламивудин, абакавир, калетру.

Через год приема (02.06.05 г.): CD4-лимфоциты – 16% – 261 кл/мкл, а ВН – 27 500 коп/мл. ВААРТ была остановлена в связи с выраженной токсикодермией, полиневропатией. Прекращение терапии привело к быстрому прогрессированию заболевания. Данные от 20.07.05 г.: CD4-лимфоциты – 12% – 175 кл/мкл, а ВН – 750 000 коп/мл. С 30.08.05 г. были назначены диданозин, ламивудин, калетра, фузеон.

В августе 2005 г.: CD4-лимфоциты – 15% – 393 кл/мкл, а ВН – 13 700 коп/мл. В схеме ламивудин был заменен на ставудин, и пациентка стала

получать диданозин, ставудин, калетру, фузеон. Даже присоединение к старой схеме препарата нового класса – фузеон – оказалось неэффективным.

Результаты на май 2006 г.: CD4-лимфоциты – 371 кл/мкл, а ВН – 48 500 коп/мл. В сентябре 2006 г. пациентка вновь прекратила прием лекарств, после чего в октябре 2006-го уровень CD4-лимфоцитов составил 371 кл/мкл, а ВН – 349 000 коп/мл. Динамика уровней CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки представлена на рис. 16.



Рис. 16. Динамика CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки пациентки Г. до подбора терапии с учетом резистентности

В 2006 году был выполнен тест на резистентность, который выявил высокий уровень лекарственной устойчивости ко всем препаратам групп НИОТ, кроме тенофовира, у которого был констатирован средний уровень лекарственной устойчивости. К препаратам группы ННИОТ (невирапин и эфавиренз) также был выявлен высокий уровень резистентности ВИЧ и средний уровень к этравирину. Также, была приобретена высокая лекарственная устойчивость к ИП, кроме дарунавира и типринавира, у которых был выявлен средний уровень лекарственной устойчивости.

После получения тестов на резистентность (табл. 6, 7) пациентке была подобрана терапия на основании их результатов. В результате пациентке была назначена схема, состоящая из препаратов второго поколения: дарунавир/ритонавир, этравирин, энфувиртид.

Через 4 недели после применения новой схемы уровень вирусной нагрузки снизился с 349 000 коп/мл до 3800 коп/мл, а через полгода достиг уровня менее 50 коп/мл. После подавления вирусемии была получена хорошая иммунологическая эффективность, через год CD4-лимфоциты достигли уровня 544 кл/мкл. В 2010 году дарунавир/ритонавир был заменен на исентресс в связи с выраженными изменениями в липидограмме.

До сегодняшнего дня у пациентки остается подавленный уровень вирусемии, CD4-лимфоциты более 700 кл/мкл.

Данные генотипической и фенотипической резистентности пациентки Г. представлены в табл. 6 и табл. 7.

Таблица 6

Результаты генотипической резистентности пациентки Г.

Высокий уровень ЛУ	Средний уровень ЛУ	Низкий уровень ЛУ
3TC, ABC, D4T, DDI, AZT, FTC	TDF	—
EFV, NVP, DLV	ETR	—
LPV, RTV, IDV, SQV, ATV, FPV, NFV	DRV, TPV	—

Результаты фенотипической резистентности пациентки Г.

	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	SQV	TPV			
V321	10	10	20	10	10	5	5	8			
M461	15	4	12	12	12	25	5	8			
147V	5	12	20	5	10	5	5	10			
154V	10	4	10	10	12	15	15	10			
V82A	15	4	10	35	20	35	10	10			
L90M	20	6	15	20	10	50	35	6			
L10F	4	2	4	4	4	4	4	2			
A71V	3	2	3	3	3	3	3	3			
G73S	5	2	2	5	2	5	10	2			
Total:	87	46	96	104	83	147	92	59			
	3TC	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	TDF	DLV	EFV	ETR	NVP
A98G	—	—	—	—	—	—	—	5	5	5	10
K103N	—	—	—	—	—	—	—	60	60	10	70
V106A	—	—	—	—	—	—	—	50	25	10	60
F227L	—	—	—	—	—	—	—	0	0	10	15
M41L	4	12	15	15	12	4	12	—	—	—	—
D67N	0	8	15	12	8	0	5	—	—	—	—
L74V	0	30	−5	0	60	0	0	—	—	—	—
V118I	5	2	2	2	2	5	2	—	—	—	—
M184V	60	12	−8	−5	5	60	−8	—	—	—	—
L210W	4	12	15	15	12	4	12	—	—	—	—
T215Y	4	20	35	30	20	4	20	—	—	—	—
K219R	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
Total:	77	96	79	119	77	43	115	90	35	31	155

Динамика CD4-лимфоцитов и ВН после подобранной на основании теста на резистентность схемы представлены на рис. 17 и на рис. 18.



Рис. 17. Динамика CD4-лимфоцитов и ВН в течение двух лет после подобранной на основании теста на резистентность схемы



Рис. 18. Динамика CD4-лимфоцитов и ВН у пациентки Г. с полирезистентным штаммом

Данный клинический пример, с одной стороны, демонстрирует причины формирования полирезистентного штамма – ди-терапия на старте лечения, низкая приверженность пациентки к терапии, плохая переносимость препаратов, токсичность используемых лекарственных средств, отсутствие необходимых лекарств и постоянные замены одних препаратов другими. С другой стороны, показывает возможности подбора эффективной схемы на основании проведенного теста на резистентность.

6.4. 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 [8, 87, 88]. Модель предусматривала рассмотрение различных сценариев с использованием переменных величин и опиралась на собственные исследования циркуляции субтипов в течение нескольких лет. Работа была выполнена совместно с В.В. Розенталем.

6.4.1. Формирование условий модели исследования

В зависимости от опасности инфицирования выделим группу людей с рискованным поведением, которая обуславливает в дальнейшем популяции ВИЧ-инфицированных лиц. Та и другая популяции динамичны, постоянно пополняются и одновременно истощаются за счет естественной убыли. Этот процесс носит циклический характер со смещением пика инфицирования относительно группы риска в сторону запаздывания [8].

В наших рассуждениях и расчетах описываются популяционные взаимоотношения двух гипотетических субтипов вируса, хотя на самом деле их

больше даже в пределах одной территории. Такой подход, с нашей точки зрения, правомерен, поскольку в регионах мира есть несомненные лидеры, и какой-то другой субтип, занимающий следующее место, способен повлиять на общую обстановку соотношения субтипов вируса. Оценка модели на конкретных примерах даст возможность в дальнейшем более детально рассматривать различные социумы людей и варианты распространения субтипов и рекомбинантов ВИЧ.

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. В ней появляются новые участники, а другие уходят. С ней контактирует несколько популяций, уже зараженных каким-либо видом ВИЧ-вируса (I_n). 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 Лотка – Вольтерра.

Исследуем условия совместного существования трех популяций с помощью динамической детерминистической модели, которая описывает взаимодействие между популяциями населения:

S – популяция людей рискованного поведения, восприимчивых к заражению ВИЧ;

I_1, I_2, I_3 – две версии популяции, инфицированные каждая своим субтипом ВИЧ.

Для большей наглядности рассмотрим взаимодействие только двух версий субтипов, хотя модель позволяет описать и большее число вариантов вируса.

Введем понятие емкости инфекционной ниши популяции людей рискованного поведения – S , обозначив ее – EE . Емкость инфекционной ниши EE определяется естественной смертностью, миграцией, взаимной конкуренцией и доступными ресурсами и равна максимально возможной величине. В нашем случае емкость инфекционной ниши является системным фактором, который определяет ограниченный рост популяции.

Введем также понятия коэффициента относительной емкости инфекционной ниши популяции людей рискованного поведения – S , обозначив его M , и коэффициентов относительной емкости инфекционной ниши для популяций больных, инфицированных двумя различными субтипами ВИЧ, обозначив их N и K . Эти коэффициенты в дальнейшем будут использоваться в расчетах для вычисления величин емкости инфекционной ниши соответствующих популяций.

После этого выполняем переход к новым переменным:

$$X = S/EE; \quad Y = I_1/EE; \quad Z = I_2/EE$$

и записываем уравнения:

$$d/dt (X(t)) = b (1 - X(t)/M)X(t) - vX(t)Y(t) - rX(t)Z(t) \quad (1)$$

$$d/dt (Y(t)) = d (-1 - жY(t)/N)Y(t) + vX(t)Y(t) \quad (2)$$

$$d/dt (Z(t)) = e (-1 - жZ(t)/K)Z(t) + rX(t)Z(t) \quad (3)$$

В этих уравнениях первый член слева выражает скорость изменения численности популяции, либо популяций, склонных к заражению, либо зараженных людей.

В правой части первый член уравнения с помощью миграционного коэффициента b описывает скорость прироста популяции лиц, склонных к заражению. В то же самое время первый член правой части каждого из уравнений определяет ограниченный рост популяции.

Второй и третий члены 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. Уравнения 2 и 3 имеют аналогичную структуру; первый член справа определяет скорость уменьшения количества зараженных за счет смертности (коэффициенты d и e) и внутренней конкуренции в популяции зараженных (коэффициент z). Второй член – скорость 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. Также становится ясным, что емкость популяции имеет конечную величину, которую для начала можно выбрать равной единице, что позволит получать при расчетах величины в долях емкости популяции. В результате получается математическая модель, которая в дальнейшем может быть использована для выяснения условий совместного существования популяций людей, склонных к заражению и зараженных разными субтипами.

Конкретно, в настоящих расчетах были использованы величины коэффициентов для Санкт-Петербурга, поскольку они базируются на собственных исследованиях и неоднократно обсуждались. Задавая разные скорости распространения ВИЧ в популяции, можно понять, как их величина влияет на рост или уменьшение числа больных ВИЧ-инфекцией с тем или иным субтипом вируса.

Отличие емкости инфекционной ниши популяции больных, инфицированных одним субтипом ВИЧ, от емкости инфекционной ниши другого субтипа позволит выявить ее влияние на будущее этого субтипа, исчезнет ли он, или останется жизнеспособным.

Все расчеты велись для времени t , так называемого внутреннего времени развития эпидемии, от ее начала, от нуля.

6.4.2. Результаты расчетов циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ

С помощью уравнений 1, 2 и 3 были оценены следующие варианты:

- начальные условия для версий двух популяций субтипов отличаются на порядок, то есть в первый момент начала эпидемии число индивидуумов с субтипом 1 на порядок превышает число индивидуумов с субтипом 2;
- коэффициенты скорости заражения отличаются;
- емкость инфекционной ниши популяции, пораженной одним субтипом, меньше чем у второго.

Расчеты показали следующее: при разных начальных условиях величина зараженных меньше у субтипа 2, но их число постепенно растет, и на среднесрочный период в несколько десятилетий, для которого ведутся расчеты, существованию вируса субтипа 1 ничего не угрожает (рис. 19).

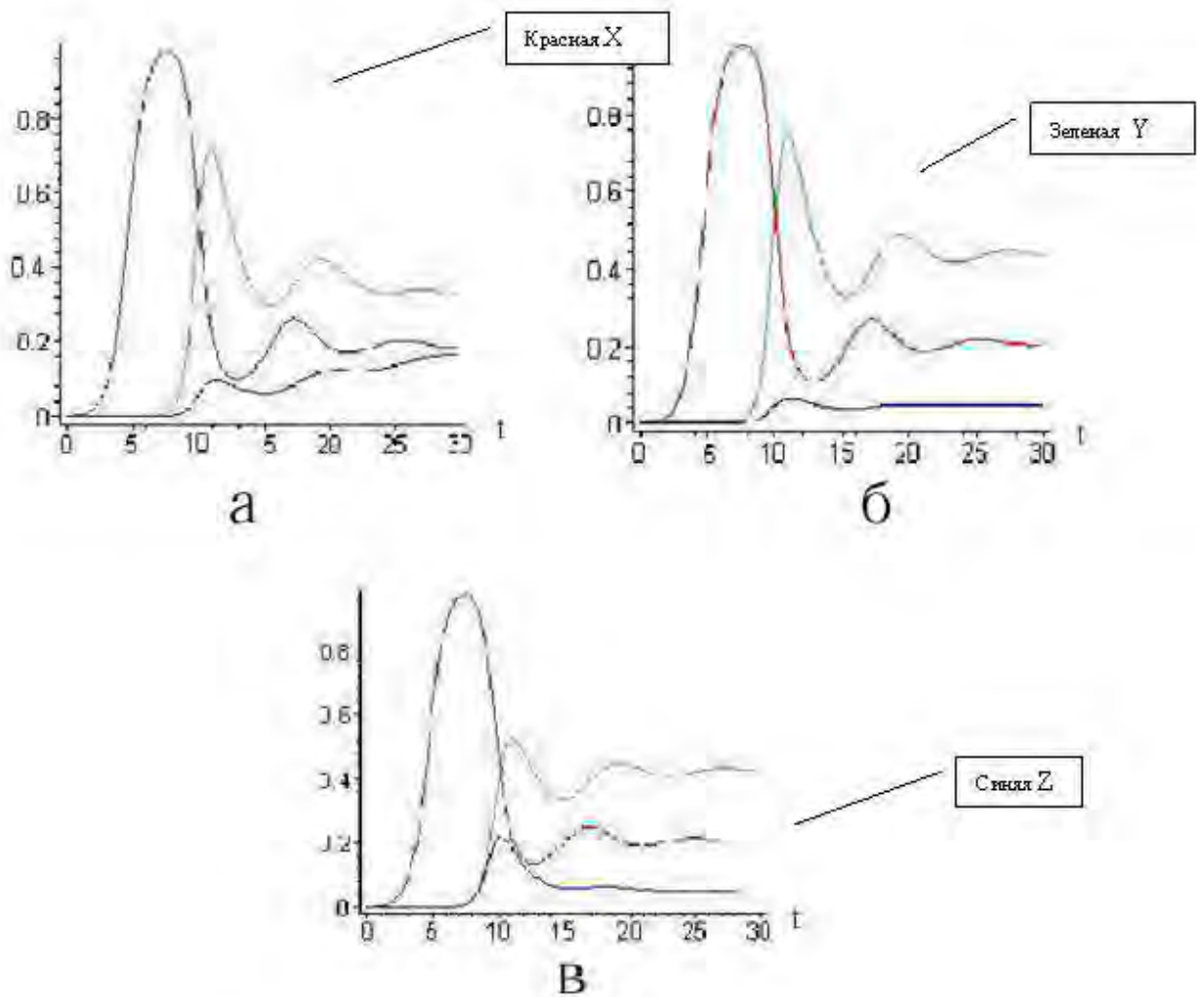


Рис. 19. Изменение относительной численности популяций людей во времени (люди, склонные к заражению ВИЧ (X), популяция людей, зараженных субтипом 1 (Y), популяция людей, зараженных субтипом 2 (Z)).

а – при разных начальных условиях: исходное количество больных субтипом 1 (Y) на порядок превышает число больных с субтипом 2 (Z);

б – при разных коэффициентах скорости заражения: коэффициент скорости заражения субтипом 1 (Y) – 2,5, субтипом 2 (Z) – 2,0;

в – при разных относительных коэффициентах емкости инфекционной ниши: для зараженных субтипом 1 (Y) – 1, для зараженных субтипом 2 (Z) – 0,1.

Можно отследить фазу развития событий между популяциями зараженных и склонных к заражению людей. Процесс начинается при малых начальных значениях популяций зараженных и склонных к заражению людей. Далее график сворачивается к одному устойчивому фокусу. Конечные точки графиков

$Y = Y(X)$, $Z = Z(X)$ по мере развития процесса во времени сближаются, в результате стремясь совпасть в одной точке.

Изменение относительной численности популяций при разных коэффициентах скорости заражения представлено на рис. 6б. Для зараженных субтипом 1 коэффициент скорости заражения принят равным 2,5; для зараженных субтипом 2 – 2,0. И в этом случае субтипы за среднесрочный период могут существовать вместе. Однако если принять другое соотношение коэффициентов скорости заражения, например, 2,5 и 1,8, то популяция с меньшим коэффициентом практически исчезнет за период 30 лет.

При расчетах с разными емкостями инфекционной ниши стало ясно, что на среднесрочный период субтип с емкостью, например, равной 0,1 может существовать вместе субтипом с емкостью инфекционной ниши равной 1.

Таким образом, субтипы устойчивы в среднесрочной перспективе. В каждом исследованном варианте наблюдается совместное существование субтипов. При разном количестве зараженных людей в момент начала эпидемии и прочих равных условиях количество зараженных людей тем и другим субтипом со временем сравниваются. Отличие в скорости распространения приводит к вытеснению субтипа с меньшей скоростью, и темп вытеснения зависит от соотношения коэффициентов скорости распространения. Уменьшение емкости инфекционной ниши субтипа также ведет в перспективе к его вытеснению. Но, при заданных условиях, в среднесрочной перспективе изменение численности популяции вытесняемого субтипа невелико.

Какой вариант наиболее близкий к настоящему этапу развития эпидемии в Санкт-Петербурге? Исследования по выявлению субтипов ВИЧ-1 в нашем Центре приведены в табл. 8. Прежде всего, у каждого субтипа ВИЧ должны быть свои емкости инфекционной ниши, коэффициенты скорости распространения и смертность, зависящая от вирулентности. Величины коэффициентов отличаются хотя бы в силу выявленного превалирования субтипа В в социальной группе мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ).

**Выявление субтипов ВИЧ-1 в Санкт-Петербурге за 2006–2011 годы
(n = 1055)**

Субтип ВИЧ-1	Общее число	% от выявленных субтипов
A1	933	88,9
B	93	8,4
C	5	0,4
CRF 02AG	2	0,2
CRF 03 AB	5	0,4
CRF 06 срх	11	1
F1	4	0,4
G	2	0,2

В свете вышеизложенного возможно прогнозировать процесс распространения в популяции вариантов ВИЧ, обладающих лекарственной устойчивостью. Какая судьба ждет фармакорезистентный штамм, не вытеснит ли он «дикий» тип вируса? Задача решается с помощью системы уравнений изложенной выше модели. Такой вариант вируса может быть описан той же системой коэффициентов, за исключением одного обстоятельства, что у «дикого» типа вируса имеются преимущества «основателя», и он обладает лучшим фитнесом и активнее реплицируется при отсутствии селективного давления лекарственных препаратов.

Как показал проведенный расчет, преимущество останется за «диким» типом вируса. Фармакорезистентные варианты ВИЧ, хотя и останутся в общем популяционном пуле вирусов в среднесрочной перспективе, как показали расчеты, но вероятнее всего на уровне 0,5% от общего числа больных. В любом случае ждать какого-либо катастрофического роста больных с первичной резистентностью к лекарственным препаратам пока не следует.

Моделирование на среднесрочную перспективу по Российской Федерации говорит о постепенном выходе заболеваемости на плато, что уже произошло в ряде регионов, в том числе в Санкт-Петербурге. Здесь важными являются два момента – перемещение по регионам субтипов как отражение эпидемических закономерностей, а также появление и распространение фармакорезистентных форм ВИЧ. Рассматриваемая модель является достаточно гибкой и представляет по своей сути трансформер, где отдельные элементы могут меняться и в итоге способны преобразовать общую картину в новом качестве. Показатель I (I_1 и I_2) может иметь разную размерность, что меняет вектор присутствия той либо иной формы вируса в популяции инфицированных людей. В этой связи величины I могут или должны в определенной перспективе распространения субтипов ориентироваться на конкретные показатели.

К примеру, представим, что I_1 – это эквивалент субтипа А, а I_2 – субтип В. Проведенные нами расчеты и наблюдения за генотипами в течение последних лет (с конца 90-х годов) свидетельствуют о том, что в среднесрочной перспективе можно ожидать, по меньшей мере в Санкт-Петербурге, сохранения этих субтипов в соотношении 1:10. При этом другие субтипы и рекомбинанты вряд ли могут вытеснить субтип А. Вместе с тем, их необходимо учитывать, так как рекомбинантные формы будут формироваться и в дальнейшем при ко- и суперинфицировании различными субтипами и квазивидами ВИЧ.

Второй вопрос связан с прогнозированием распространения первичных фармакорезистентных форм ВИЧ. Исходя из рассматриваемой математической модели, число пациентов с первичной резистентностью будет отличаться в меньшую сторону на два порядка от количества пациентов, зараженных «диким» вирусом, и первичные формы фармакорезистентности будут присутствовать в среднесрочной перспективе в количестве менее процента. В этой связи, как и по отношению к выявлению субтипов, определение первичных фармакорезистентных форм ВИЧ планируется проводить в нашем Центре либо по клиническим показаниям, либо в виде постоянных дозорных исследований в общей и субпопуляциях инфицированных людей. По нашим оценкам, для

контроля может быть достаточным проведение ежегодно около двухсот исследований в регионе.

Моделирование процесса раздвигает возможности и позволяет составить прогноз на определенную перспективу в масштабе доступной хронологии, которую именуют среднесрочной перспективой [8].

Первичная лекарственная устойчивость ВИЧ на территории Санкт-Петербурга пока не имеет значительного распространения, что в целом определяет тактику проведения генотипирования вируса для решения эпидемиологических и клинических задач, направленную, главным образом, на отслеживание ситуации путем выборочных исследований.

Таким образом, доминирующим субтипом в Санкт-Петербурге остается субтип А, десятую долю от всех случаев ВИЧ-инфекции занимает субтип В, и с 2000 года относительно часто регистрируется CRF06_crx. На сегодняшний день первичная лекарственная устойчивость ВИЧ в нашем городе пока не выявляется. Вероятно, это связано с достаточно коротким периодом применения ВААРТ и отсутствием периода применения моно и ди-терапии в Санкт-Петербурге. Частота обнаружения различных мутаций соответствует частоте назначения, длительности применения препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и высоте генетического барьера для формирования лекарственной устойчивости. Преобладают мутации лекарственной устойчивости ВИЧ к наиболее часто назначавшимся препаратам из групп НИОТ и ННИОТ – ламивудину, эфавирензу и невирапину.

Среди образцов с мутациями устойчивости в более чем половине случаев выявляется устойчивость сразу к двум группам препаратов (58,9%), и в подавляющем большинстве это устойчивость одновременно к НИОТ и ННИОТ. В последние годы наблюдается последовательное снижение частоты выявления лекарственной устойчивости к ННИОТ в связи с преобладанием в схемах ИП. Однако устойчивость к ИП, несмотря на все более широкое их применение, регистрируется только в 20% случаев, практически всегда сопряжена с устойчивостью к НИОТ и не имеет тенденции к росту.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемия ВИЧ-инфекции имеет вполне определенные закономерности как для страны в целом, так и для отдельных мегаполисов. Санкт-Петербург в начале 2000-х годов попал в число городов с наиболее выраженной заболеваемостью, рассчитанной на 100 тысяч жителей [23, 37]. Волна заболеваемости в Санкт-Петербурге в настоящее время спадает в течение последних пяти лет, и город среди субъектов РФ по этому показателю сместился с третьего на четырнадцатое место, пропустив вперед такие мегаполисы, как Екатеринбург, Самара, Саратов, Иркутск, Барнаул и другие, где заболеваемость возросла в виде второй волны [95].

Математическое моделирование этих закономерностей и их интерпретация свидетельствуют о двух взаимосвязанных процессах – это накопление и истощение групп людей с рискованным поведением, которые являются источником основного процесса заболеваемости [87]. При этом, рискованное поведение транслируется достаточно широко и относится как к приему наркотиков и алкоголя, так и к выбору половых партнеров, их смене, к применению средств защиты и другим факторам [3, 87].

Вероятнее всего в Санкт-Петербурге в течение первого десятилетия произошло относительное истощение популяции людей с рискованным поведением, которые вошли в группу инфицированных лиц [87]. Об этом косвенно свидетельствует, с одной стороны, снижение заболеваемости, с другой – выявление ВИЧ-инфицированных пациентов с большим сроком инфицирования и, как показали проведенные нами исследования в Санкт-Петербурге, с продвинутыми стадиями болезни. Этот факт становится очевидным и уже выходит из категории подозрений или догадок. Аналогичную закономерность выявили авторы для Самары [18]. Они, как и мы, обратили внимание на утяжеление степени заболевания вновь выявленных больных. Кроме того, в настоящее время есть данные, которые свидетельствуют о повышении вирулентности ВИЧ-1 за 30 лет наблюдения за ним; это касается ускорения

снижения CD4-T-лимфоцитов и повышение ВН [14]. Вполне вероятно, что появление большого количества пациентов с тяжелыми стадиями ВИЧ-инфекции связано и с появлением вирулентных штаммов вируса, которые приводят к быстрому прогрессированию заболевания.

В ходе исследований нами выявлена и другая закономерность – 1/5 часть из этого числа пациентов проявили еще одну особенность, характерную для людей с рискованным поведением, – уклонение в течение многих лет от диспансеризации и лечения при установленном и подтвержденном диагнозе «ВИЧ-инфекция». Эти больные являются «базой» для распространения ВИЧ в другие группы населения, в том числе социально-защищенные и с достаточно уравновешенным поведением, которые представляют широкие слои мегаполиса. Как результат, вне контроля за течением инфекции люди находятся длительный период, формируя группу больных с выраженной иммуносупрессией. Если эту закономерность систематизировать по стадиям, то соотношение между острой, латентной и продвинутой стадиями (вторичных заболеваний) выглядит как 1:17:20. За основу этих соотношений взят острый период болезни, так как в идеальных условиях при развитии болезни, если она произошла, процесс диспансеризации и лечения лучше начинать с этой точки отсчета. Однако закономерности эпидемии, социальные, культурологические, психологические и иные факторы определяют иной сценарий, в котором мы попытались разобраться, формируя отдельные группы больных для анализа.

Прошло двадцать семь лет с момента выявления первого больного в Санкт-Петербурге. За это время многое изменилось. Количество официально зарегистрированных больных больше 50 тысяч.

В Приказе № 170 от 16.08.1994 г. «О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» были сформулированы общие положения о территориальных Центрах СПИДа и обозначены основные задачи. Одной из таких задач является организация и оказание необходимых видов медицинской, психологической и юридической помощи ВИЧ-инфицированным. Тогда же были разработаны методические

указания по организации лечебно-диагностической помощи и диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией. Даже в то время, когда не было ВААРТ, было отмечено, что хорошая организация медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией не только является одним из главных условий, позволяющих существенно увеличить продолжительность и улучшить качество их жизни, но и важным противоэпидемическим мероприятием. Правда, в то время речь шла не о назначении антиретровирусной терапии, а о профилактике внутрибольничной передачи ВИЧ-инфекции и сосредоточения оказания медицинской помощи в специализированных учреждениях. Поскольку отсутствие уверенности в получении всей необходимой медицинской помощи и сохранении при этом врачебной тайны неизбежно заставит больного обращаться за ней в экстренных ситуациях, скрывая свой диагноз, что при несоблюдении санитарных правил может явиться причиной внутрибольничной передачи инфекции.

В этом же документе было отмечено, что амбулаторное наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией осуществляется сотрудниками Центров по борьбе со СПИДом. При отсутствии в населенном пункте, где проживает больной, Центра по борьбе со СПИДом к проведению диспансерного наблюдения привлекаются службы практического здравоохранения (врач кабинета инфекционных заболеваний, при его отсутствии – участковый терапевт, врачи инфекционных отделений стационаров), которые должны работать под методическим руководством ответственного за данную территорию Центра по борьбе со СПИДом. При этом медицинские работники должны быть обучены сотрудниками Центра особенностям работы с больными ВИЧ-инфекцией. В Санкт-Петербурге – мегаполисе с хорошо развитой инфраструктурой медицинской помощи, до 2000 года вся медицинская помощь ВИЧ-инфицированным оказывалась в двух лечебных учреждениях – Городской инфекционной больнице им. С.П. Боткина и Городском Центре СПИДа. Диспансерное наблюдение проходило также в этих двух учреждениях.

В начале 2000-х годов резко возросло количество ВИЧ-инфицированных в городе. Стало совершенно очевидным, что эти два учреждения уже не справятся с

поставленной задачей оказания всей медицинской помощи ВИЧ-инфицированным. Поэтому в соответствии со статьей 4 Федерального закона РФ от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» ВИЧ-инфицированным людям должны оказываться на общих основаниях все виды медицинской помощи по клиническим показаниям. При этом они пользуются всеми правами, предусмотренными законодательством РФ об охране здоровья граждан. Для реализации данного положения Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга принял распоряжение от 21 ноября 2000 г. № 394-р/39 «О совершенствовании оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам в Санкт-Петербурге», которым утвержден порядок направления ВИЧ-инфицированных взрослых и детей в медицинские учреждения города.

Начиная с 2000 года, специализированная помощь ВИЧ-инфицированным в Санкт-Петербурге стала оказываться во всех стационарах города. Диспансерное наблюдение продолжало проводиться в Центре СПИДа и Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. С 2006 года в Санкт-Петербурге стала применяться высокоактивная антиретровирусная терапия. Однако, как было показано в предыдущих главах, на этапе 2000–2002 годов и в 2006 году в терапии нуждался лишь небольшой процент пациентов. Если в начале 2000-х годов 88,7% пациентов находились на ранних стадиях инфицирования (острая фаза + субклиническая), в 2006 году эта категория пациентов составила 82,6%, то на современном этапе менее половины – 46,5%. Третья (субклиническая) стадия заболевания встречалась в первый, второй и третий периоды – 73,9%, 68,3%, 38,9% соответственно ($P < 0,005$). В начале эпидемии ВИЧ-инфекция в стадии вторичных проявлений встречалась лишь у 11,6% пациентов; в 2006 году этот процент увеличился до 17,4%. Сегодня более половины пациентов (53,5%), встающих на диспансерный учет, имеют ВИЧ-инфекцию в стадиях вторичных проявлений.

На современном этапе в Санкт-Петербурге ВИЧ-инфекция вышла за пределы групп высокого риска, и эпидемия ВИЧ/СПИДа перешла в генерализованную стадию. На первое июля 2006 года в Санкт-Петербурге антиретровирусные препараты получали 316 человек, на 31 декабря 2013 года эта цифра составляет 12 166 человек (увеличение в 38,5 раз). Количество больных, нуждающихся в назначении терапии, постоянно увеличивается. Стало понятно, что два медицинских учреждения – Центр СПИДа и Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина не смогут справиться с диспансерным наблюдением и лечением такого количества ВИЧ-инфицированных.

С 2010 года в Санкт-Петербурге стали открывать отделения хронических вирусных инфекций при районных поликлиниках. На сегодняшний день таких отделений открыто шесть, но этого явно недостаточно. В инфекционном поликлиническом отделении Центра СПИДа ВААРТ получают свыше восьми тысяч человек. В результате работа инфекционистов сосредоточена на этой группе больных. Диспансерное наблюдение носит весьма формальный характер. Около 20% пациентов, зарегистрированных в Центре СПИДа и вставших на диспансерный учет, пропали из-под наблюдения. Ежегодное регулярное обследование с определением иммунного статуса проходит 50–60% состоящих на учете пациентов. У 18,3% пациентов, впервые обращающихся за медицинской помощью в Центр СПИДа, лабораторно ВИЧ-инфекция была выявлена более 5 лет назад, а у 6,2% – более 10 лет назад.

Пациенты, начинают обращаться за медицинской помощью, когда появляются клинические признаки прогрессирования ВИЧ-инфекции. Кроме того, 52,7% пациентов с вновь выявленной ВИЧ-инфекцией на современном этапе имеют CD4-лимфоциты менее 350 кл/мкл и нуждаются в назначении ВААРТ. Этот факт свидетельствует о поздней диагностике ВИЧ-инфекции в городе, которая связана не только с поздним обращением за медицинской помощью, недостаточной просветительской работой, но и с отсутствием настороженности медицинских работников других лечебных учреждений, особенно когда речь идет о лицах, которые не относятся к группам риска. 8% пациентов, которые были

выявлены более 5 лет назад, а обратились в Центр лишь при повторном обнаружении у них ВИЧ-инфекции, не знали о диагностированном лабораторно у них заболевании. Этот факт указывает на отсутствие дотестового и послетестового консультирования в некоторых лечебных учреждениях.

В результате мы имеем большое количество ВИЧ-инфицированных, нуждающихся в немедленном назначении ВААРТ. Как следствие этого – основной задачей инфекционного поликлинического отделения Центра СПИДа стала быстрая диагностика стадии ВИЧ-инфекции, назначение антиретровирусной терапии и проведение ее мониторинга. У Центра СПИДа нет людских ресурсов для проведения полноценного диспансерного наблюдения за пациентами, которые еще не нуждаются в проведении терапии, в результате эти пациенты исчезают из-под наблюдения, а обращаются уже на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Для 70% пациентов, вставших на учет в 2000–2002 годах, терапия также начинается через 10–12 лет. Это неблагоприятно сказывается на здоровье самого пациента, а кроме того, часто приводит к инфицированию его партнеров.

В связи с поздним выявлением ВИЧ-инфекции и поздним обращением за медицинской помощью на современном этапе ВААРТ была назначена на стадии СПИДа у 18,2% пациентов. 48,1% пациентов имели CD4-лимфоциты менее 200 кл/мл при назначении противовирусной терапии, а у 18,6% из них – менее 100 кл/мл. Начало ВААРТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции приводит к необходимости использования в первой линии альтернативных схем с ингибиторами протеаз. Так 54,7% пациентов в качестве схем первой линии получают схемы, включающие ингибиторы протеазы. Это приводит к значительному удорожанию использования схем первой линии. Средняя стоимость схем первой линии составляет 105,4 тыс. руб. в год. Тогда как схемы с ННИОТ стоят 40–60 тыс. руб. в год. Надо отметить, что доля стоимости препаратов ВААРТ составляет 70–72% от стоимости прямых медицинских затрат на ВИЧ-инфицированного пациента.

Кроме того, при назначении ВААРТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции терапия плохо переносится, и наблюдается большое количество нежелательных

побочных реакций. 73,7% замены антиретровирусных препаратов на современном этапе происходит из-за нежелательных побочных эффектов. Большое количество нежелательных побочных эффектов также связано с применением достаточно токсичной нуклеозидной основы. 50,9% замен в связи с токсическими действиями препаратов связано с нуклеозидной основой (зидовудин, ставудин, диданозин). Самым частым побочным эффектом является AZT-ассоциированная анемия (24,8%).

Позднее выявление и позднее назначение ВААРТ приводит к удорожанию лечения не только в связи с применением в первой схеме ингибиторов протеазы. Стоимость лечения увеличивается за счет необходимости госпитализации, лечения оппортунистических инфекций, проведение первичной и вторичной профилактики оппортунистических инфекций. Средняя стоимость лечения одного пациента в год на ранней (субклинической 3), вторичных проявлений (4А-Б) и стадии СПИДа (4В) составила 21 780 руб., 147 380 руб. и 510 480 руб. соответственно.

Учитывая широкомасштабное применение ВААРТ с 2006 года в Санкт-Петербурге эксперты ожидали появление первичной лекарственной устойчивости, что может явиться крайне неблагоприятным последствием для общественного здравоохранения и привести также к удорожанию как самой терапии, так и лабораторного обследования, так как при этом будет необходимо при назначении ВААРТ всем пациентам делать тест на резистентность, который на сегодняшний день стоит 12 тыс. руб. В России обязательное генотипирование ВИЧ перед назначением ВААРТ не рекомендовано. Для того чтобы ввести данное исследование в алгоритм обследования пациентов необходимо решение, основанное на данных мониторинга передающейся лекарственной устойчивости. В нашей стране такой вид мониторинга на систематической основе не проводится. Есть косвенные данные, что в некоторых регионах РФ уровень первичной резистентности в среднем составляет 1,5–3%. Согласно рекомендациям ВОЗ тест на резистентность перед назначением ВААРТ

становится обязательным в тех странах, где первичная резистентность составляет 10% [14].

Наши исследования показали, что на сегодняшний день доминирующим субтипом в Санкт-Петербурге остается субтип А, и первичная лекарственная устойчивость ВИЧ пока не выявляется. Вероятно, это связано с достаточно коротким периодом применения ВААРТ и практически с отсутствием периода применения моно- и ди-терапии в Санкт-Петербурге. Кроме того, в связи с преобладанием в схемах ИП, в последние годы наблюдается последовательное снижение выявления вторичной лекарственной устойчивости. Для прогнозирования появления первичной фармакорезистентности в будущем нами была разработана математическая модель.

Исходя из рассматриваемой математической модели, число пациентов с первичной резистентностью будет отличаться в меньшую сторону на два порядка от количества пациентов, зараженных «диким» вирусом, и первичные формы фармакорезистентности будут присутствовать в среднесрочной перспективе в количестве менее процента (0,4%). Поэтому определение первичных фармакорезистентных форм ВИЧ планируется проводить в нашем Центре либо по клиническим показаниям, либо в виде постоянных дозорных исследований в общей и субпопуляциях инфицированных людей. По нашим оценкам, для контроля может быть достаточным проведение ежегодно около двухсот исследований в регионе. При этом тестирование резистентности необходимо проводить у пациентов, заразившихся недавно. Говоря о недавнем заражении, обычно ориентируются на период 9–12 месяцев. У пациентов, которые инфицировались более года назад, выявить резистентный штамм обычными стандартными методами маловероятно, так как за это время происходит реверсия лекарственно-устойчивого штамма к «дикому» фенотипу [14].

Проведение же теста на резистентность пациентам с инфицированием более года перед началом ВААРТ в настоящее время в РФ нецелесообразно. Во многих международных рекомендациях генотипирование ВИЧ перед началом ВААРТ является обязательным. Однако речь идет о странах с высоким уровнем

первичной резистентности. Этот показатель в Европе составляет в среднем 11%, а в Северной Америке – 15%.

В табл. 1 приведено сравнение международных рекомендаций по определению лекарственной устойчивости ВИЧ и данных по Санкт-Петербургу. Необходимо отметить, что ранее нами проводились дозорные исследования в разных группах пациентов, в том числе у беременных женщин. Из 50 обследований беременных лишь в одном случае была зарегистрирована вторичная фармакорезистентность ВИЧ, что позволило нам сделать паузу в обследовании беременных женщин [89].

Таблица 1

**Сравнение рекомендаций по определению
лекарственной устойчивости ВИЧ**

	EACS (2013 г.)	BHIVA (2012 г.)	IAS- USA (2012 г.)	DHHS (2012 г.)	Санкт- Петербург (2014 г.)
«Наивный»пациент, недавнее заражение	да	да	да	да	—
«Наивный»пациент, хроническая ВИЧ-инфекция (перед началом ВААРТ)	да	да	да	да	—
Неуспех терапии	да	да	да	да	да
Беременность	—	—	—	да	—
Стратегическое прерывание терапии	да	да	—	—	—
Постконтактная профилактика	да	—	—	—	—
ВИЧ-2-инфекция	да	—	—	—	—
Постоянный мониторинг	—	—	—	—	да

Прогнозирование развития эпидемии показывает, что на протяжении последующих 10 лет возможно будет наблюдаться устойчивая тенденция к снижению общего количества ВИЧ-инфицированных больных при относительной устойчивости уровня первичной инфицированности. При этом следует учитывать, что популяция людей (группа риска) довольно ограничена, и ее возможности в отношении инфицированности к настоящему времени исчерпаны. Вместе с тем,

данная популяция постоянно пополняется, но того всплеска уровня зараженности, который наблюдался в конце прошлого и начале настоящего столетия, по-видимому, уже ожидать не следует.

Вместе с тем, возможно или расширение, или сужение временных рамок динамики показателей различных уровней заболеваемости. Основные факторы, которые будут влиять на это, – эффективность ВААРТ и объем ее применения. Немаловажное значение будут иметь некоторые социальные, включающие медицинские и педагогические, профилактические аспекты.

Процесс изменчивости динамики уже не эпидемического процесса, а линейной динамики в основном будет определяться двумя показателями – первичной пораженностью и смертностью. В настоящее время это соотношение довольно стабильно. Однако законы развития эпидемического процесса, установленного для особенностей протекания заболевания, позволяют утверждать, что со временем эти соотношения будут изменяться и в довольно ощутимой степени. Уровень первичной обрацаемости (пораженности) будет медленно, но неуклонно снижаться, а с другой стороны, уровень летальных исходов увеличиваться, причем в геометрической прогрессии. Эволюция данных процессов приведет к тому, что популяция ВИЧ-инфицированных больных будет неуклонно сужаться.

Данные тенденции будут определять и особенности специфики лечения и его объема в целом по региону, планирования оказания качественной специализированной медицинской помощи больным и их социальной реабилитации. Но это уже объект специальных дальнейших исследований.

В итоге развивается ситуация, когда значительная часть больных, с первично выявленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» или вставших на диспансерный учет спустя годы, нуждаются в ВААРТ.

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 клинико-иммунологическая характеристика имеет отрицательную динамику во временном аспекте развития эпидемии. Исследования CD-4-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 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% больных, с вновь выявленной ВИЧ-инфекцией, имеют уровень CD4-лимфоцитов в крови менее 350 кл/мкл, выраженные клинические проявления и нуждаются в назначении ВААРТ. У 8,2% пациентов ВААРТ была назначена на стадии СПИДа. 48,1% пациентов имели число CD4-клеток менее 200 кл/мл в начале терапии, 18,6% – менее 100 кл/мл. Следствием является использование в первой линии альтернативных схем ВААРТ с ингибиторами протеаз (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 нежелательными побочными явлениями. Нуклеозидная основа схем первой линии в 55% случаев содержит зидовудин, 8% – фосfazид, кроме того, используются достаточно токсичные препарат: 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-й 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 клиническим и экономичным мероприятием, позволяет уменьшить частоту побочных реакций и добиться большей эффективности лечения.

7. Доминирующим вариантом ВИЧ в Санкт-Петербурге остается субтип А, десятую долю от всех случаев занимает субтип В, и в последние годы чаще регистрируется рекомбинантный штамм CRF06_spx.

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 лекарственной устойчивости ВИЧ к наиболее часто назначавшимся препаратам из групп НИОТ и ННИОТ (ламивудину, эфавирензу и невирапину). Среди образцов с мутациями в более чем половине случаев выявляется устойчивость сразу к двум группам препаратов (58,9%), и в большинстве это устойчивость одновременно к НИОТ и ННИОТ.

9. В последние годы наблюдается относительное снижение частоты выявления лекарственной устойчивости к ННИОТ в связи с преобладанием в схемах ингибиторов протеаз. 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. Наибольшее влияние на формирование фармакорезистентности ВИЧ в процессе лечения инфекции оказывает поведение пациента и его приверженность к ВААРТ, которая, в свою очередь, определяется рядом медико-социальных факторов, информированностью пациентов о сути и последствиях заболевания, прием 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 пациента, необходимо применять комплексный подход, учитывающий соответствие современным представлениям об эффективности назначаемых препаратов, безопасности ВААРТ и анализа их взаимодействия. При этом надо 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 лечение абакавиром или тенофовиром.

5. Для 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, что в перспективе окажется наиболее эффективным 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 может быть достаточным проведение около двухсот исследований в регионе у пациентов с острой фазой ВИЧ-инфекции.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Багненко С.Ф.* Структура обращений ВИЧ-инфицированных больных в стационар скорой помощи / С.Ф. Багненко, П.А. Дубикайтис, Н.В. Минаева и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2011. – Т. 3, № 3. – С. 81–88.
2. *Бартлетт Дж.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галант, П. Фам. – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
3. *Беляков Н.А.* Эпидемия ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, Г.В. Волкова, С.И. Дворак, В.Е. Жолобов // Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 573–592.
4. *Беляков Н.А.* Экономика ВИЧ-медицины / Н.А. Беляков, М.А. Денисова, В.В. Рассохин, С.Э. Торопов // Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 695–710.
5. *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. – № 4. – Т. 2. – С. 7–17.
6. *Беляков Н.А.* Эпидемиология ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, Т.Н. Виноградова, Н.Е. Дементьева и др. // Женщина, ребенок и ВИЧ. Под редакцией Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – С. 17–44.
7. *Беляков Н.А.* Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии / Н.А. Беляков, Т.Н. Виноградова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2011. – Т. 3, № 4. – С. 7–19.
8. *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. – № 2. – Т. 4. – С. 7–18.

9. *Беляков Н.А.* Формирование приверженности к лечению у больных с ВИЧ-инфекцией / Н.А. Беляков, О.С. Левина, В.Ю. Рыбников // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 7–33.

10. *Бобкова М.Р.* Лекарственная устойчивость к ингибиторам интегразы ВИЧ (часть 2) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2011. – Т. 3, № 3. – С. 13–23.

11. *Бобкова М.Р.* Иммуитет и ВИЧ-инфекция / М.Р. Бобкова. – Олимпия Пресс, 2006. – 240 с.

12. *Бобкова М.Р.* Лабораторные методы дифференциальной диагностики острой, ранней и текущей ВИЧ-инфекции (лекция) / М.Р. Бобкова, И.А. Лаповок // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 12. – С. 25–32.

13. *Бобкова М.Р.* Биология ВИЧ / М.Р. Бобкова // Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 17–70.

14. *Бобкова М.Р.* Лекарственная устойчивость ВИЧ / М.Р. Бобкова. – М.: Человек, 2014. – 288 с.

15. *Бобкова М.Р.* Ретроспективный клинко-эпидемиологический анализ роли вирусной нагрузки в патогенезе и прогнозе ВИЧ-инфекции / Г.Г. Саламов, Л.В. Серебровская, М.Р. Бобкова и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2011. – Т. 3, № 4. – С. 56–61.

16. *Боровиков В.П.* STATISTIKA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М.: ИД «Филинь», 1998. – 608 с.

17. *Бурбелло А.Т.* Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств: пособие для врачей / Бурбелло А.Т. (ред.), 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Стикс, 2009. – С. 8–9.

18. *Вехова Е.В.* Ретроспективный анализ уровня CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных при первом исследовании иммунного статуса ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2014. – Т. 6, № 2. – В печати.
19. *Виноградова Т.Н.* ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге / Т.Н. Виноградова, А.Г. Рахманова, О.Н. Леонова, В.В. Рассохин // Казанский медицинский журнал. – Казань, 2011. – Т. 92, № 2. – С. 269–272.
20. *Виноградова Т.Н.* Организация социальной службы для людей, живущих с ВИЧ, взаимодействие между медицинскими и социальными службами / Т.Н. Виноградова, С.П. Литвинов, В.Е. Жолобов и др. // ВИЧ – медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / Под ред. Н.А. Белякова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – С. 302–322.
21. *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. – № 2. – Т. 4. – С. 101–108.
22. Вирус иммунодефицита человека – медицина. Руководство для врачей / Под ред. А.Г. Рахмановой и Н.А. Белякова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.
23. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге / Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина // ВИЧ/СПИД – информационно-аналитический бюллетень. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. № 1. – 80 с.
24. ВИЧ – медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / Под ред. Н.А. Белякова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 356 с.
25. *Воробьев П.А.* Клинико-экономический анализ. – М.: Ньюдиамед. – 2008. – 777 с.
26. *Ворожцова М.П.* Раннее выявление и профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / М.П. Ворожцова, А.К. Иванов, Н.А. Турсунова и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 10. – С. 45–46.

27. Глобальная стратегия по борьбе с ВИЧ-инфекцией в 2011–2015 годы [электронные ресурсы] // ВОЗ, 2011. – http://www.who.int/hiv/mediacentre/feature_story/hiv_strategy/en/index.html

28. *Голиусов А.Т.* Проблемы и перспективы реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения по разделу «Профилактика ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявление и лечение больных ВИЧ» / А.Т. Голиусов; под общ. ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой, А.А. Яковлева // Инфекционные болезни. – 2009: альманах. – СПб.: ВВМ, 2009. – С. 46–54.

29. *Гриненко А.Я.* Тенденции изменения структуры наркологической заболеваемости в Санкт-Петербурге и связанные с ними проблемы. / А.Я. Гриненко, Д.П. Константинов, В.А. Григорьев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2009. – Т. 1, № 2. – С. 89–93.

30. *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 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2011. – Т. 3, № 3. – С. 52–57.

31. *Дементьева Н.Е.* Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга / Н.Е. Дементьева, Н.В. Сизова, З.Н. Лисицына и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2011. – Т. 3, № 4. – С. 34–43.

32. *Дементьева Н.Е.* Этапы лабораторной диагностики и организации мониторинга ВИЧ-инфекции / Н.Е. Дементьева, Л.И. Крутицкая, З.Н. Лисицына // Вирус иммунодефицита человека – медицина / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 489–522.

33. *Денисов Б. П.* (ред.) Демография ВИЧ / Б.П. Денисов. – МГУ. – М.: МАКС Пресс, 2009. – 130 с.

34. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа. Глобальный доклад: англ. – UNAIDS. – Geneva, 2012. – 103 с.

http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_ru.pdf

35. Женщина, ребенок и ВИЧ / Под общ. ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – 600 с.

36. Жолобов В.Е. Анализ летальных исходов в стационарах у больных с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге за 2008–2009 годы / В.Е. Жолобов, А.А. Яковлев, Н.Я. Щербак и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2010. – Т 2, № 3. – С. 109–112.

37. Жолобов В.Е. Особенности течения эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / В. Е. Жолобов, С. И. Дворак, Г. В. Волкова; под общ. ред. А.А. Яковлева, А.Г. Рахмановой // Инфекционные болезни. – 2007: альманах. – СПб.: НИИХ СПбУ, 2008. – С. 92–96.

38. Жолобов В.Е. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / В.Е. Жолобов, Н.А. Беляков, Е.В. Степанова и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2009. – Т. 1, № 1. – С. 68–76.

39. 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. – № 2. – Т. 5. – С. 7–14.

40. Калинина Н.М. Иммунология ВИЧ-инфекции / Н.М. Калинина, С.А. Кетлинский // Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Фолиант, 2000. – С. 411–445.

41. Калинина Н.М. Новое в патогенезе ВИЧ-инфекции / Н.М. Калинина, А.Г. Рахманова // «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции»: материалы конф. – СПб.: ССЗ, 1997. – С. 30–33.

42. Канестри В.Г. Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию / В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина, А.В. Мирошниченко, Ю.Р. Ситдыкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006. – № 6. – С. 31–34.

43. *Колбин А.С., Курьлев А.А., Мусатов В.Б., Яковлев А.А.* Международные данные фармакоэкономических исследований при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4 – № 2. – С. 124–132.
44. *Кравченко А.В.* Антиретровирусная терапия инфицированных взрослых / А.В. Кравченко // Медицинская кафедра. – 2002. – № 4. – С. 20–31.
45. *Кравченко А.В.* Факторы, определяющие эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко, В.В. Беляева, Ю.Р. Ситдыкова, Е.В. Богославская // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2005. – № 5. – С. 53–58.
46. *Кравченко А.В.* Высокоактивная антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам / А.В. Кравченко, Е.Л. Голохвастова, Л.Ю. Волова, Б.Н. Виноградова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 51–54.
47. *Кравченко А.В.* Монотерапия – возможность упрощения режима антиретровирусной терапии / А.В. Кравченко, У.А. Куимова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 5. – С. 48–50.
48. *Леви Д.Э.* ВИЧ и патогенез СПИДа / Под ред. Г.А. Игнатевой. – М.: Научный мир, 2010. – 734 с.
49. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе (Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ) / Под ред. И. Ерамовой и др. // Женева, ВОЗ. – 2007. – С. 525.
50. *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. – № 2. – Т. 5. – С. 58–65.
51. *Либман Г.* ВИЧ-инфекция / Г. Либман, Х.Дж. Макалон / Пер. с англ. Под ред. А.И. Мазуса, Т.П. Бессараба. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 560 с.
52. *Лисицина З.Н.* Стандарты лабораторных исследований и рассмотрение затрат по выявлению и контролю за ВИЧ-инфекцией / З.Н. Лисицина,

Л.И. Крутицкая, Н.Е. Дементьева и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2010. – Т. 2, № 4. – С. 79–85.

53. Лобзин Ю.В. ВИЧ-инфекция в многопрофильном стационаре Ю.В. Лобзин, Ю.И. Буланьков, В.Н. Болехан, Е.С. Орлова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 5. – С. 32–35.

54. Лобзин Ю.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.Л. Пастушенков. – СПб.: Фолиант, 2003. – 133 с.

55. Лобзин Ю.В. ВИЧ-инфекция сегодня: эпидемическая ситуация в мире, России, Санкт-Петербурге, особенности развития эпидемического процесса на современном этапе // Современные аспекты ВИЧ-инфекции, повышение приверженности лечению больных ВИЧ/СПИД: тез. докл. науч. конф. – СПб., 2005. – С. 1–4.

56. Мазус А.И. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. – М., 2013. – 68 с.

57. Мусатов В.Б. Программа комплексного обеспечения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, заразившихся из-за применения инъекционных наркотиков / В.Б. Мусатов, А.А. Яковлев, С.В. Жукова и др. / Под общ. ред. А.Г. Рахмановой, А.А. Яковлева // Инфекционные болезни. – 2006: альманах. – СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2007. – С. 136–140.

58. О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Приказ Минздравмедпрома РФ от 16.08.1994 № 170 // Сборник нормативных актов и методических документов Российской Федерации и Санкт-Петербурга по профилактике СПИДа. 2-е изд., доп. – СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2007. – С. 16.

59. О неотложных мерах по противодействию распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.03.2012 № 23584 // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [электронные ресурсы] // <http://rospotrebnadzor.ru>

60. *Онищенко Г.Г.* ВИЧ-инфекция – проблема человечества / Г.Г. Онищенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2009. – Т. 1, № 1. – С. 5–9.

61. *Онищенко Г.Г.* Основные направления деятельности по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 6. – С. 356–361.

62. *Онищенко Г.Г.* Эпидемиологическая ситуация, основные приоритеты и задачи по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко // Здравоохранение Российской Федерации. – 2005. – № 2. – С. 11–18.

63. О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) / Федеральный закон РФ от 30.03.1995 № 38-ФЗ // Сборник нормативных актов и методических документов Российской Федерации и Санкт-Петербурга по профилактике СПИДа. 2-е изд., доп. – СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2007. – С. 8–10.

64. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) / Приказ Минздравсоцразвития РФ № 612 от 17.08.2006 // Сборник нормативных актов и методических документов Российской Федерации и Санкт-Петербурга по профилактике СПИДа. 2-е изд., доп. – СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2007. – С. 157–164.

65. Отчет Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» за 2013 год, Санкт-Петербург.

66. *Пантелеева О.В.* Медико-социальный портрет больных с хроническими гепатитами и ВИЧ-инфекцией / О.В. Пантелеева, В.В. Рассохин, С.Ю. Романова и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2011. – Т. 3, № 1. – С. 72–75.

67. *Пантелеева О.В.* Структура оппортунистических заболеваний и коинфекций у больных с ВИЧ-инфекцией / О.В. Пантелеева, В.В. Рассохин, Е.В. Степанова, А.Г. Рахманова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2011. – Т. 3, № 4. – С. 104.
68. *Пантелеев А.М.* Синдром иммунной реактивации у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / А.М. Пантелеев // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2007. – С. 68–69.
69. *Пантелеев А.М.* Антиретровирусная терапия у ВИЧ-инфицированных, больных туберкулезом / А.М. Пантелеев, А.Г. Рахманова // Инфекционные болезни – 2009: альманах. – СПб., 2009. – С. 150–153.
70. *Плавинский С.Л.* Мероприятия по усилению приверженности терапии / С.Л. Плавинский. – М.: УКЦ ОИЗ, 2007. – 48 с.
71. *Покровский В.В.* ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева, О.Г. Юрин; под общ. ред. В.В. Покровского. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2003. – 485 с.
72. *Покровский В.В.* ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 4–12.
73. *Покровский В.И.* Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В.И. Покровский, В.В. Покровский, О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – С. 7–10.
74. *Покровский В.В.* Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
75. *Покровский В.В.* Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Национальное общество инфекционистов / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012; – № 6, приложение 48 с.
76. *Покровский В.В.* ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. акад. РАМН В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.

77. *Рассохин В.В.* Органные поражения при ВИЧ-инфекции / В.В. Рассохин // Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 143–182.
78. *Рассохин В.В.* Развитие инфекций на фоне иммунодефицита / В.В. Рассохин, Е.Е. Степанова // Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 217–226.
79. *Рассохин В.В.* Онкологические заболевания / В.В. Рассохин, Н.В. Фоменкова // Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 327–348.
80. *Рассохин В.В.* Частота и характер онкологических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией до и на фоне применения высокоактивной антиретровирусной терапии / В.В. Рассохин, О.Н. Леонова, О.В. Пантелеева и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 34–43.
81. *Рахманова А.Г.* ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова, Е.Н. Виноградова, Е.Е. Воронин, А.А. Яковлев. – СПб., 2004. – 696 с.
82. *Рахманова А.Г.* Основы антиретровирусной терапии: руководство / А.Г. Рахманова, Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич и др. – М.: МГСУ, 2006. – 138 с.
83. *Рахманова А.Г.* Общие закономерности течения ВИЧ-инфекции / А.Г. Рахманова, Е.В. Степанова // Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 97–110.
84. *Рахманова А.Г.* Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и перспективы ее совершенствования / А.Г. Рахманова, Н.Г. Захарова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3 – № 4. – С. 44–50.
85. *Рахманина Н.Ю.* Терапевтический мониторинг действия антиретровирусных препаратов при лечении ВИЧ-инфекции / Н.Ю. Рахманина, Ч. Ла Порте // Женщина, ребенок и ВИЧ. Под редакцией Н.А. Белякова,

Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – С. 462–484.

86. *Рахманина Н.Ю.* Фармакогеномные аспекты высокоактивной антиретровирусной терапии / Н.Ю. Рахманина, Дж. Ван Ден Анкер // Женщина, ребенок и ВИЧ. Под редакцией Н.А. Беякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – С. 485–500.

87. *Розенталь В.В.* Динамическая модель для описания и прогнозирования течения эпидемии ВИЧ-инфекции / В.В. Розенталь, Н.А. Беяков, Т.Н. Виноградова и др. // Медицинский академический журнал. – СПб. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 95–102.

88. *Розенталь В.В.* Подходы к прогнозированию эпидемии ВИЧ-инфекции / В.В. Розенталь, Н.А. Беяков, О.В. Пантелеева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб., 2010. – Т. 2, № 3. – С. 7–14.

89. *Самарина А.В.* Эффективность химиопрофилактики и исследование фармакорезистентности ВИЧ у инфицированных беременных женщин / А.В. Самарина, М.М. Мартirosян, Н.В. Сизова, Н.Е. Дементьева, Н.А. Беяков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 28–34.

90. *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. – № 1. – Т. 4. – С. 97–100.

91. *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. – № 3. – Т. 5. – С. 34–41.

92. *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. Беяков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2013. – № 4. – Т. 5. – С. 34–41.

93. *Степанова Е.В.* Причины переключения схем ВААРТ / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, С.Н. Кижло и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3 – № 3. – С. 58–62.
94. *Супотницкий М.В.* Эволюционная патология. К вопросу о месте ВИЧ-инфекции и ВИЧ / СПИД-пандемии среди других инфекционных, эпидемических и пандемических процессов / М.В. Супотницкий. – М.: Вузовская книга, 2009. – 400 с.
95. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Статистика. <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml>
96. *Хоффман К.* Лечение ВИЧ-инфекции / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро (ред.). – М.: Р. Валент, 2012. – 736 с.
97. *Ястребова Е.Б.* ВИЧ-инфекция у детей, клиническое течение, классификация / Е.Б. Ястребова // Женщина, ребенок и ВИЧ. Под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – С. 313–337.
98. *Alexaki A.* Cellular Reservoirs of HIV 1 and their Role in Viral persistence / A. Alexaki, Y. Liu, B. Wigdahl // Curr. HIV Res. – 2008. – Vol. 6, № 5. – P. 388–400.
99. *Antoniou T.* Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study / T. Antoniou, J. Raboud, S. Chirhin et al. // HIV med. – 2005. – № 6. – P. 284–290.
100. *Appay V.* Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences / V. Appay, D. Sauce // The Journal of Pathology. – 2008. – N 214 (2). – P. 231–241.
101. *Atkinson M.J.* An Evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications / M.J. Atkinson, J.J. Petrozzino // AIDS Patient Care STDS. – 2009. – N 23. – P. 903–914.
102. *Autran B.* Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV / B. Autran, G. Carcelain, T.S. Li et al. // Science. – 1997. – Vol. 277. – P. 112–116.

103. *Barre-Sinoussi F.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) / F. Barre-Sinoussi et al. // *Science* 1983. – Vol. 220. – P. 868.
104. *Barrios A.* Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients / A. Barrios, T. Garcia-Benayas, J. Gonzalez-Lahoz et al. // *AIDS*. – 2004. – N 18. – P. 960–963.
105. *Barrios A.* Predictors of virological response to atazanavir in protease inhibitor-experienced patients / A. Barrios, A.L. Rendon, O. Gallego et al. // *HIV Clin Trials*. – 2004. – N 5. – P. 201–205.
106. *Bartlett J.A.* Minimizing resistance consequences after virologic failure on initial combination therapy: a systematic overview / J.A. Bartlett et al. // *J. Acquir immune Defic. Syndr.* – 2006. – N 41. – P. 322–331.
107. *Beck E.* The cost of hospital care for HIV-infected patients: the impact of changing survival patterns and use of services in the London of the 1980 s. // *The economic and social impact of AIDS in Europe* / Eds. D. FitzSimons, V. Hardy, K. Tolley. – London: Continuum International Publishing Groups Ltd, 1995. – P. 90–98.
108. *Beck E.J.* (Editor) *The HIV pandemic: Local and global implications* / E.J. Beck, N. Mays, A.W. Whiteside, J.M. Zuniga (Editors). – Oxford – New York: Oxford University Press, 2006. – 799 c.
109. *Beerenwinkel N.* Estimating HIV evolutionary pathways and the genetic barrier to drug resistance / N. Beerenwinkel, M. Daumer, T. Sing et al. // *J. Infect. Dis.* – 2005. Vol. 191. – P. 1953–1960.
110. *Bentwich Z.* Concurrent infections that rise the HIV viral load / Z. Bentwich // *J. HIV Ther.* – 2003. – Vol. 8. – P. 72–75.
111. *Bersoff-Matcha S.J.* Sex differences in nevirapine rash / S.J. Bersoff-Matcha, W.C. Miller, J.A. Aberg et al. // *CID*. – 2001. – Vol. 32. – P. 124–129.
112. *Bjornsson E.* Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database / E. Bjornsson, R. Olsson // *Dig. Liver Dis.* – 2006. – Vol. 38. – P. 33–38.

113. *Blackwell C.W.* Men who have sex with men and recruit bareback sex partners on the internet: implications for STI and HIV prevention and client education / C.W. Blackwell // American Journal of Men's Health. – 2008. – N 2. – P. 306–313.
114. *Blake G.M.* The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis / G.M. Blake, I. Fogelman // Prostgrad. Med. J. – 2007. – Vol. 83. – P. 509–517.
115. *Boasso A.* Chronic innate immune activation as a cause of HIV-1 immunopathogenesis / A. Boasso, G.M. Shearer // Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 126, № 3. – P. 235–242.
116. *Boden D.* HIV-1 drug resistance in newly infected individuals / D. Boden, A. Hurley, L. Zhang et al. // JAMA. – 1999. – N 282. – P. 1135–1141.
117. *Bonnet F.* Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study / F. Bonnet, M. Bonarek, P. Morlat et al. // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36. – P. 1324–1328.
118. *Bonnet F.* Opportunistic infections as causes of death in HIV-infected patients in the HAART era in France / F. Bonnet, C. Lewden, T. May et al. // Scand. J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 37. – P. 482–487.
119. *Borrós-Blasco J.* Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection / J. Borrós-Blasco, A. Navarro-Ruiz, C. Borrós et al. // J Antimicrob. Chemother. – 2008. – Vol. 62. – P. 879–888.
120. *Bossi P.* Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy / P. Bossi, J.C. Roujeau, F. Bricaire et al. // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 35. – P. 902–908.
121. *Braithwaite R.S.* Estimating the rate of accumulating drug resistance mutations in the HIV genome / R.S. Braithwaite, S. Shechter, C.C. Chang et al. // Value Health. – 2007. – N 10. – P. 204–213.
122. *Brannan A.* Relationship between renal dysfunction, nephrotoxicity and death among HIV adults on tenofovir / A. Brannan, D. Evans, M. Maskew et al. // AIDS. – 2011. – Vol. 25. – P. 1603–1609.

123. *Brenchley J.M.* Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J.M. Brenchley, D.A. Price, T.W. Schacker et al. // *Nature Medicine*. – 2006. – Vol. 12. – P. 1365–1371.
124. *Brenchley J.M.* HIV infection and the gastrointestinal immune system / J.M. Brenchley, D.C. Douek // *Mucosal Immunol*. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 23–30.
125. *Brenchley J.M.* The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis / J.M. Brenchley, D.C. Douek // *Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 356–361.
126. *Brinkman K.* Management of hyperlactatemia: no need for routine / K. Brinkman // *Lactate measurements AIDS*. 2001. – Vol. 15. P. 795–797.
127. *Brown T.T.* Loss of Bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen / T.T. Brown, G.A. McComsey, B.A. Silva et al. // *JAIDS*. – 2009. – Vol. 51. – P. 554–561.
128. *Buchbinder S.P.* Long-term HIV-1 infection without immunologic progression / S.P. Buchbinder, M.H. Katz, H.A. Hessol et al. // *AIDS*. – 1994. – Vol. 8. – P. 1123–1128.
129. *Bushen O.Y.* Diarrhea and reduced levels of antiretroviral drugs: improvement with glutamine or alanyl-glutamine in a randomized controlled trial in Northeast Brazil / O.Y. Bushen, J.A. Davenport, A. Bezerra Lima et al. // *Clin. Infect. Dis*. – 2004. – Vol. 38. – P. 1764–1770.
130. *Bushman F.D.* (Editor) HIV: From biology to prevention and treatment / F.D. Bushman, G.J. Nabel, R. Swanstrom (Editors) // Cold Spring Harbor, New York, USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2012. – 572 c.
131. *Butt A.A.* Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy / A.A. Butt // *AIDS Read*. – 2003. – Vol. – 13. – P. 344–348.
132. *Caekelbergh K. et al.* Cost of care for HIV/AIDS in Belgium according to disease stage. Poster presented at the 11th European AIDS Conference/EACS, 24–27 October 2007.

133. *Campbell T.B.* Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection / T.B. Campbell, N.S. Shulman, S.C. Johnson et al. // Clin. Infect. Dis. – 2005. – N 143. – P. 714–721.
134. *Carr A.* Adverse effects of antiretroviral therapy / A. Carr, D.A. Cooper // Lancet. – 2001. – Vol. 356. – P. 1423–1430.
135. *Carr A.* Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia / A. Carr, A. Morey, P. Mallon et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1412–1414.
136. *Carr A.* Lactic acidemia in infection with HIV / A. Carr // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36. – S 96 – S 100.
137. *Carr A.* Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review / A. Carr, J. Amin // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – P. 343–353.
138. *Cazanave C.* Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors / C. Cazanave, M. Dupon, Lavignolle-Aurillac et al. // AIDS. – 2008. – Vol. 22. – P. 395–402.
139. *Chan-Tack K.M.* Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipronavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Event Reporting System / K.M. Chan-Tack, K.A. Struble, D.B. Birnkrant // AIDS Patient Care STDS. – 2008. – N 11. – P. 843–850.
140. *Chubineh S.* Nausea and vomiting in HIV: a symptom review / S. Chubineh, J. McGowan // Int. J. STD AIDS. – 2008. – N 11. – P. 723–728.
141. *Cicconi P.* Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly entiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients / P. Cicconi, A. Cozzi-Lepri, A. Castagna et al. // HIV Medicine. – 2010. – N 11. – P. 104–113.
142. *Clark S.J.* Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases / S.J. Clark, S. Creighton, B. Portmann et al. // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36. – P. 295–301.

143. *Clifford D.B.* Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms of HIV-infected individuals / D.B. Clifford, S. Evans, Y. Yang et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – N 143. – P. 714–721.
144. *Clotet B.* Clinical management of treatment-experienced, HIV infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations / B. Clotet, F. Raffi, D. Cooper et al. // *AIDS.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1137–1146.
145. *Coffin J.M.* HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy / J.M. Coffin // *Science.* – 1995. – Vol. 267. – P. 483–489.
146. *Connor E.M.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1076 Study Group / E.M. Connor, R.S. Sperling, R. Gelber et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – N 331. – P. 1173–1180.
147. *Connors M.* HIV infection induces changes in CD4+ T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies / M. Connors, J.A. Kovacs, S. Krevat et al. // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 5. – P. 533–540.
148. *Cooper R.D.* Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients / R.D. Cooper, N. Wiebe, N. Smith et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51. – P. 496–505.
149. *Costin J.M.* Cytopathic mechanisms of HIV-1 / J.M. Costin // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 4. – P. 100–122.
150. *GoilaGaur R.* HIV-1 Vif, APOBEC, and intrinsic immunity / R. GoilaGaur, K. Strebel // *Retrovirology.* – 2008. – Vol. 5. – P. 51–67.
151. *Crane H.M.* Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir / H.M. Crane, B. Kestenbaum, R.D. Harrington et al. // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21. – P. 1431–1439.
152. *Crassly N.C.* Uncertainty in estimates of HIV/AIDS: the estimation and application of plausibility bounds / N.C. Crassly, M. Morgan, N. Walker et al. // *Sex. Transm. Infect.* – 2004. – N 80. – Suppl. 1. – P. 31–38.

153. *D'Arminio Monforte A.* Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy regimen in a cohort of antiretroviral naive patients / A. D'Arminio Monforte, A.C. Lepri, G. Rezza et al. // AIDS. – 2000. – Vol. 14. – P. 499–507.
154. *Davis C.W.* HIV Transmission: closing all the doors / C.W. Davis, R.V. Doms // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 199, № 8. – P. 1037–1040.
155. *Daugas E.* HAART-related nephropathies in HIV-infected patients / E. Daugas, J.P. Rougier, G. Hill // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 393–403.
156. *Deeks S.G.* Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection / S.G. Deeks, R. Hoh, T.B. Neilands et al. // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192. – P. 1537–1544.
157. *De Jesus E.* Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults / E. De Jesus, G. Herrera, E. Teofilo et al. // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39. – P. 1038–1046.
158. *De Lazzari E.* Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts / E. De Lazzari, A. Leyn, J.A. Arnaiz et al. // HIV Med. – 2008. – N 9. – P. 221–226.
159. *Douek D.* HIV disease progression: immune activation, microbes, and a leaky gut / D. Douek // Topics in HIV Medicine. – 2007. – Vol. 15, № 4. – P. 114–117.
160. *Dube M.* Modulation of HIV-1-host interaction: role of the Vpu accessory protein / M. Dube, M.G. Bego, C. Paquay, E.A. Cohen // Retrovirology. – 2010. – N 7 (1). – P. 114–118.
161. *Durack D.T.* Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men / D.T. Durack // N. Engl. J. Med. – 1981. – Vol. 305. – P. 1465–1467.
162. *Edward M.* Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance / M. Edward, Gardner // AIDS. – 2009, June 1. – N 23 (9). – P. 1035–1046.
163. *El-Sadr W.* Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in HIV patients previously receiving episodic therapy:

a randomized trial for the SMART Study Group / W. El-Sadr, B. Grund, J. Neuhaus et al. // *Ann Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – P. 289–299.

164. *Emery S.* Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study / S. Emery, J.A. Neuhaus, A.N. Phillips et al. // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197. – P. 1133–1144.

165. *Fauci A.S.* HIV and AIDS: 20 years of science / A.S. Fauci // *Nature Medicine.* – 2003. – Vol. 9. – P. 839–843.

166. *Fessel W.J.* Impaired neurocognition in HIV-infected patients: antecedents and treatment / W.J. Fessel // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1731–1733.

167. *Füvriér M.* CD4+T cell depletion in human immunodeficiency virus (HIV) infection: role of apoptosis / M. Ffüvriér, K. Dorgham, A. Rebollo // *Viruses.* – 2011. – Vol. 3 (5). – P. 586–612.

168. *Finzi D.* Latent infection of CD4+T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy / D. Finzi, J. Blankson, J.D. Siliciano et al. // *Nat. Med.* – 1999. – N 5. – P. 512–517.

169. *Foster R.* More on abacavir-induced neuropsychiatric reactions / R. Foster, C. Taylor, I.P. Everall // *AIDS.* – 2004. – Vol. 18. – P. 2449.

170. *Franceschini N.* Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients / N. Franceschini, S. Napravnik, J.J. Eron et al. // *Kidney International.* – 2005. – Vol. 67. – P. 393–403.

171. *Freed E.O.* The cell biology of HIV-1 and other retroviruses / E.O. Freed, A.J. Mouland // *Retrovirology.* – 2006. – Vol. 3. – P. 77–87.

172. *Gallant J.E.* Renal function with use of a tenofir-containing initial antiretroviral regimen / J.E. Gallant, R.D. Moore // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1971–1975.

173. *Gallo R.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) / R. Gallo et al. // *Science.* – 1983. – Vol. 220. – P. 865.

174. *Gallo R.* Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS / R. Gallo et al. // *Science*. – 1984. – Vol. 224. – P. 500.
175. *Garrabou G.* Genetic and functional mitochondrial assessment of HIV-infected patients developing HAART-related hyperlactatemia / G. Garrabou, C. Morin, O. Miry et al. // *JAIDS*. – 2009. – Vol. 52. – P. 443–451.
176. *Geijtenbeek T.* DC-SIGN: a novel HIV receptor on DCs that mediates HIV-1 transmission [Review] / T. Geijtenbeek, Y. van Kooyk // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2003. – N 276. – P. 31–54.
177. *Gendelman H.E.* (Editor) The neurology of AIDS / H.E. Gendelman, I. Grant, I.P. Everall et al. (Editors) // New York: Oxford University Press, 2012. – 1115 c.
178. *Gill V.S.* Improved virological outcomes in British Columbia concomitant with decreasing incidence of HIV type 1 drug resistance detection / V.S. Gill, V.D. Lima, W. Zhang et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2010, Jan 1. – Vol. 50 (1). – P. 98–100.
179. *Glencross D.* CD45-assisted PanLeucogating for accurate, cost-effective dual-platform CD4+ T-cell enumeration / D. Glencross, L.E. Scott, I.V. Jani et al. // *Cytometry*. – 2002. – Vol. 50. – P. 69–77.
180. *Goicoechea M.* Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus NNRTI-based therapy / M. Goicoechea, S. Liu, B. Best et al. // *J. Infect. Dis.* – 2008. – N 1. – P. 102–108.
181. *Graff J.* Significant effects of tipranavir on platelet aggregation and thromboxane B2 formation in vitro and in vivo / J. Graff, N. von Hentig, K. Kuczka et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2008. – Vol. 61. – P. 394–399.
182. *Greener R.* AIDS and macroeconomic impact / R. Greener // *State of The Art: AIDS and Economics*, IAEN, – 2002. – P. 49–55.
183. *Grunda B.* Body Composition substudy group Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density for the INSIGHT SMART / B. Grunda, G. Penga, C. Gibert et al. // *AIDS*. – 2009. – Vol. 23. – P. 1519–1529.

184. *Guaraldi G.* Efficacy and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease / G. Guaraldi, S. Cocchi, A. Motta et al. // *Infection*. – 2009. – Vol. 37. – P. 250–255.
185. *Guatelli J.C.* Interactions of Viral protein U (Vpu) with Cellular Factors / J.C. Guatelli // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. – 2010. – Vol. 339. – P. 27–45.
186. *Gutierrez S.* Tenofovir-based rescue therapy for advanced liver disease in 6 patients coinfecting with HIV and hepatitis B virus and receiving lamivudine / S. Gutierrez, S. Guillemi, N. Jahnke et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. e28–e30.
187. *Haas D.W.* Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study / D.W. Haas, J.R. Heather, B.K. Richard et al. // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18. – P. 2391–2400.
188. *Haburchak D.R.* The economics of AIDS in America // *AIDS Read.* – 1997. – Vol. 7. – P. 155–160.
189. *Hall J.C.* (Editor) HIV/AIDS in the post-HAART era: Manifestations, treatment, and epidemiology / J.C. Hall, B.J. Hall, C.J. Cockerell (Editors) // Shelton, CT, USA: People's Medical Publishing House – USA, 2011. – 1019 c.
190. *Heiser C.R.* Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV) – or lopinavir/ritonavir (LPV/r) – related diarrhea / C.R. Heiser, J.A. Ernst, J.T. Barrett et al. // *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care*. – 2004. – N 3. – P. 121–129.
191. *Hellinger F.J.* Forecasting the medical care costs of the HIV epidemic: 1991–1994 // *Inquiry*. – 1991. – Vol. 28. – P. 213–215.
192. *Hellinger F.J., Fleishman J.A.* Estimating the national cost of treating people with HIV disease: patient, payer, and provider data // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2000. – Vol. 24. – P. 182–188.
193. *Hellinger F.J., Encinosa W.E.* Antiretroviral therapy and health care utilization: a study of privately insured men and women with HIV disease // *Health Serv. Res* 2004. – Vol. 19. – P. 949–967.

194. *Hendershot C.S.* Alcohol use and entiretroviral adherence: review and meta-analysis / C.S. Hendershot, S.A. Stoner, J.M. Simoni et al. // *J. AIDS.* – 2009. – Vol. 52. – P. 180–202.
195. *Herzmann C.* Efavirenz induced osteomalacia / C. Herzmann, K. Arastih // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23. – P. 274–275.
196. *Hicks C.B.* Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimized background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomized open-label trials / C.B. Hicks, P. Cahn, D.A. Cooper et al. // *Lancet.* – 2006. – Vol. – 9534. – P. 466–475.
197. *Hoffmann C.* HIV 2009 A textbook – free available / C. Hoffmann, J.K. Rockstroh. – Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2009. – 670 p.
198. *Hoffmann C.* Impact of renofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients / C. Hoffmann, J.K. Rockstroh // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 53. – P. 62–69.
199. *Holtgrave D.R., Pinkerton S.D.* Updates of Cost-of-Illness and quality of life estimates for use in economic evaluations of HIV prevention programs // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1997. – 16. – P. 54–62.
200. *Huan J.* A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis / J. Huan, L. Meixner, S. Fernandez et al. // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23. – P. 51–57.
201. *Hughes C.A.* Abacavir hypersensitivity reaction: an update / C.A. Hughes, M.M. Foisy, N. Dewhurst et al. // *Ann. Pharmacother.* – 2008. – N 3. – P. 387–396.
202. *Hutchinson A.B., Franham P.G., Dean H.D. et al.* The economic burden of HIV in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy: evidence of continuing racial and ethnic differences // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 42. – P. 451–457.

203. *Idemyor V.* The 2004 International AIDS Conference and how to globally counter HIV/AIDS / V. Idemyor // HIV Clin. Trials. – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 43–49.
204. *Izzedine H.* Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients / H. Izzedine, C. Isnard-Bagnis, J.S. Hulot et al. // AIDS. – 2004. – Vol. 18. – P. 1074–1076.
205. *Izzedine H.* Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update / H. Izzedine, V. Laundau-Vacher, J. Derau // AIDS. – 2005. – Vol. 19. – P. 455–462.
206. *Izzedine H.* The nephrologist in the HAART era / H. Izzedine, G. Deray // AIDS. – 2007. – Vol. 21. – P. 409–421.
207. *Jaffe H.W., Choi K., Thomas P.A. et al.* National case-control study of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men: Part 1, Epidemiologic results / Jaffe et al. // Ann. Int. Med. – 1983. – Vol. 99. – P. 145–151.
208. *Jamisse L.* Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens / L. Jamisse, J. Balkus, J. Hitti et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2007. – Vol. 44. – P. 371–376.
209. *Janossy G.* Affordable CD4+ T cell counts on 'single-platform' flow cytometers I. Primary CD4 gating / G. Janossy, I.V. Jani, W. Goehde // J. Immunol. Methods. – 1999. – Vol. 222. – P. 209–217.
210. *Johnson V.A.* Update of the drug resistance mutations in hiv-1: Spring 2008 / V.A. Johnson, F. Brun-Vezinet, B. Clotet et al. // Top HIV Med. – 2008. – Vol. 16. – P. 62–68.
211. *Joshi D.* Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection / D. Joshi, J. O'Drady, D. Dieterich et al. // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 1198–1209.
212. *Kaiser L.* Restriction of an Extinct Retrovirus by the Human TRIM5 δ Antiviral Protein / Kaiser, Shariser // Science. – 2007. – Vol. 316 (5832). – P. 1756–1758.

213. *Kalish M.L.* Central African hunters exposed to simian immunodeficiency virus / M.L. Kalish, N.D. Wolfe, C.D. Ndongmo et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11 (12). – P. 1928–30.
214. *Katzenstein D.A.* The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter / D.A. Katzenstein, S.M. Hammer, M.D. Hughes et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1091–1098.
215. *Keiffer T.L.* Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads / T.L. Keiffer, M.M. Finucane, R.E. Nettles et al. // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 189. – P. 1452–1465.
216. *Kesserling A.M.* Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy / A.M. Kesserling, F.M. Wit, C.A. Sabin et al. // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1689–1699.
217. *Kim R.* Protease inhibitor resistance update: Where are we now? / R. Kim, J.D. Baxter // *AIDS Patient Care STDS.* – 2008. – Vol. 22. – P. 267–77.
218. *Kontorinis N.* Toxicity of nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors / N. Kontorinis, D.T. Dieterich // *Semin. Liver. Dis.* – 2003. – Vol. 23. – P. 173–182.
219. *Koup R.A.* Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immune deficiency virus type 1 syndrome / R.A. Koup, J.T. Safrit, Y. Cao et al. // *J. Virol.* – 1994. – N 68. – P. 4650–4655.
220. *Krentz H.B., Auld M.C., Gill M.J. et al.* The changing direct costs of medical care for patients with HIV/AIDS, 1995–2001 // *Can. Med. Assoc. J.* – 2003. – Vol. 169. – P. 106–110.
221. *Kuritzkes D.R.* HIV resistance: Frequency, testing, mechanisms / D.R. Kuritzkes // *Top HIV Med.* – 2007. – Vol. 15. – P. 150–154.
222. *Lambert D.C.* Epidemiological projections of HIV in France: estimates for the indirect economic costs // *The economic and social impact of AIDS in Europe* / Eds. D. FitzSimons, V. Hardy, K. Tolley. – London: Cassell, 1996. – P. 74–81.

223. *Lattuada E.* Does tenofir increase efavirenz hepatotoxicity? / E. Lattuada, M. Lanzafranco, G. Carolo et al. // AIDS. – 2008. – Vol. 22. – P. 995.
224. *Lawson-Ayayin S.* Avascular necrosis in HIV-Infected patients: A case-control study from the Aquitaine Cohort, 1997–2002, France / S. Lawson-Ayayin, F. Bonnet, E. Bernardin et al. // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 1188–1193.
225. *Lazzarin A.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 IN Europe and Australia / A. Lazzarin, B. Clotet, D. Cooper et al. // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 2186–2195.
226. *Lederman M.M., Margolis L.* The lymph node in HIV pathogenesis / M.M. Lederman, L. Margolis // Semin. Immunol. – 2008. – Vol. 20, № 3. – P. 187–195.
227. *Le Moing V.* Predictors of long-term increase in CD4+ cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen / V. Le Moing, R. Thiebaut, G. Chene et al. // J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 185. – P. 471–480.
228. *Levey A.S.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto et al. // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 2089–2100.
229. *Levy J.A.* HIV and the pathogenesis of AIDS / J.A. Levy. – USA: American Society for Microbiology, 2007. – 752 c.
230. *Little S.J.* Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection / S.J. Little, E.S. Daar, R.T. D'Aquila et al. // JAMA. – 1999. – N 282. – P. 1142–1149.
231. *Little S.J.* Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV / S.J. Little, S. Holte, J.P. Routy et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – N 347. – P. 385–394.
232. *Llibre J.M., Schapiro J.M., Clotet B.* Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure / J.M. Llibre, J.M. Schapiro, B. Clotet // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 872–881.

233. *Lohse N.* Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005 / N. Lohse, A.B. Hansen, G. Pedersen et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 87–95.
234. *Losina E.* Effectiveness of antiretroviral therapy after protease inhibitor failure: an analytic overview / E. Losina, R. Islam, A.C. Pollock et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – N 38. – P. 1613–1622.
235. *Loiseau-Peres S.* Osteopenia in patients infected by the HIV. A case control study / S. Loiseau-Peres, C. Delaunay, S. Poupon et al. // *Joint. Bone Spine.* – 2002. – Vol. 69. – P. 482–485.
236. *Luban J.* Innate immune sensing of HIV-1 by dendritic cells / J. Luban // *Cell Host Microbe.* – 2012. – Vol. 12 (4). – P. 408–418.
237. *Lyles R.H.* Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort study / R.H. Lyles, A. Munoz, T.E. Yamashita et al. // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181. – P. 872–880.
238. *Madruga J.V.* Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J.V. Madruga, P. Cahn, B. Grinsztejn et al. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 9581. – P. 29–38.
239. *Maillard A.* The use of drug resistance algorithms and genotypic inhibitory quotient in prediction of lopinavir-ritonavir treatment response in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients / A. Maillard, J.M. Chapplain, O. Tribut et al. // *J. Clin. Virol.* – 2007. – Vol. 38. – P. 131–138.
240. *Malim M.H.* HIVI accessory proteins-ensuring viral survival in a hostile environment / M.H. Malim, M. Emerman // *Cell Host & microbe.* – 2008. – Vol. 3. – P. 387–398.
241. *Mallolas J.* Nevirapine-associated hepatotoxicity in virologically suppressed patients – role of gender and CD4+ cell counts / J. Mallolas // *AIDS rev.* – 2006. – N 8. – P. 238–239.

242. *Mallal S.* HLAB5701 Screening for hypersensitivity to abacavir / S. Mallal, E. Phillips, G. Carosi et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 568–579.
243. *Manfredi R.* Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl / R. Manfredi, L. Calza // AIDS. – 2006. – Vol. 20. – P. 2233–2236.
244. *Mansky L.M.* The mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 is influenced by the vpr gene / L.M. Mansky // Virology. – 1996. – Vol. 222. – P. 391–400.
245. *Marcos Bravo M.C.* Hypersensitivity reaction to darunavir and desensitization protocol / M.C. Marcos Bravo, A. Ocampo Hermida, J. Martinez Vilela et al. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 19. – P. 250–251.
246. *Markowitz M.* Infection with multidmg resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report / M. Markowitz, H. Mohri, S. Mehandru et al. // Lancet. – 2005. – N 365. – P. 1031–1038.
247. *Marx J.L.* Tracking variation in the AIDS virus family / J.L. Marx // Science. – 1988. – Vol. 241. – P. 659–660.
248. *Marx P.A.* Serial human passage of simian immunodeficiency virus by unsterile injections and the emergence of epidemic human immunodeficiency virus in Africa / P.A. Marx, P.G. Alcabes, E. Drucker // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2001. – Vol. 356 (1410). – P. 911–920.
249. *Marzolini C.* Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients / C. Marzolini, A. Telenti, L.A. Decosterd et al. // AIDS. – 2001. – Vol. 15. – P. 71–75.
250. *Mathur-Wagh M.* Longitudinal study of persistent generalized lymphadenopathy in homosexual men: Relation to acquired immunodeficiency syndrome / Mathur-Wagh et al. // Lancet, 1984. – N 1. – P. 1033–1038.
251. *Matthews G.V.* Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naïve patients: a cohort study / G.V. Matthews, C.A. Sabin, S. Mandalia et al. // AIDS. – 2002. – N 16. – P. 53–61.

252. *McComsey G.A.* Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV / G.A. McComsey, M.A. Kendall, P. Tebas et al. // AIDS. – 2007. – Vol. 21. – P. 2473–2482.

253. *McKoy J.M.* Hepatotoxicity associated with long-versus short-course HIV-prophylactic nevirapine use: a systematic review and meta-analysis from the Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) project / J.M. McKoy, C.L. Bennett, M.H. Scheetz et al. // Drug Saf. – 2009. – Vol. 32. – P. 147–158.

254. *Michael A.J.* The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development / A.J. Michael et al. // Nat. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 10. – P. 14–23.

255. *Michael N.L.* The role of viral phenotype and CCR5 gene defects in HIV-1 transmission and disease progression / N.L. Michael, G. Chang, L.G. Louie et al. // Nat. Med. – 1997. – N 3. – P. 338–340.

256. *Mildvan D.* (Editor) International atlas of AIDS / D. Mildvan (Editor). – Springer, 2008. – 366 c.

257. *Mocroft A.* Chronic renal failure among HIV-1-infected patients / A. Mocroft, O. Kirk, J. Gatell et al. // AIDS. – 2007. – Vol. 21. – P. 1119–1127.

258. *Mocroft A.* Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score / A. Mocroft, B. Ledergerber, K. Zilmer et al. // AIDS. – 2007. – Vol. 21. – P. 1867–1875.

259. *Mofenson L.M.* Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team / L.M. Mofenson, J.S. Lambert, E.R. Stiehm et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – N 341. – P. 385–393.

260. *Mofenson L.M.* Alternatives to HIV-1 RNA concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1-infected children in resource-poor settings / L.M. Mofenson, D.R. Harris, J. Moye et al. // AIDS. – 2006. – Vol. 41. – P. 607–610.

261. *Molbak K.* Antibodies to HTLV-IV associated with chronic fatal illness resembling "slim" disease / K. Molbak, E. Lauritzen, D. Fernandes // *Lancet*. – 1986. – Vol. 8517. – P. 1214–1215.
262. *Mundy K.* Emerging bone problems in patients infected with HIV / K. Mundy, P. Tebas // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36. – P. 101–105.
263. *Montaner J.S.* Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1 / J.S. Montaner, P. Cahn P, C. Zala et al. // *AIDS*. – 2003. – Vol. 33. – P. 41–46.
264. *Montefiori D.C.* Neutralizing antibodies associated with viremia control in a subset of individuals after treatment of acute human immunodeficiency virus type 1 infection / D.C. Montefiori, T.S. Hill, H.T. Vo et al. // *J. Virol.* – 2001. – N 75. – P. 10 200–10 207.
265. *Moore R.D., Chaisson R.E.* Costs to Medicaid of advancing immunosuppression in an urban HIV-infected patient population in Maryland // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1997. – Vol. 16. – P. 223–231.
266. *Moore J.P.* The CCR5 and CXCR4 coreceptors – central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection / J.P. Moore, S.G. Kitchen, P. Pugach, J.A. Zack // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2004. – N 20. – P. 111–126.
267. *Moore R.D.* An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002 / R.D. Moore, J.C. Keryly, K.A. Gebo, G.M. Lucas // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2005. – N 39. – P. 195–198.
268. *Morse S.A.* Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS / S.A. Morse, R.C. Ballard, K.K. Holmes, A.A. Moreland (Editors). – Saunders Elsevier, 2010. – 374 c.
269. *Moyle G.* Changes in sleep quality and brain wave patterns following initiation of an efavirenz-containing triple antiretroviral regimen / G. Moyle, C. Fletcher, H. Brown et al. // *HIV Med.* – 2006. – N 7. – P. 243–247.

270. *Musey L.* Cytotoxic T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection / L. Musey, J. Hughes, T. Schacker et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – N 337. – P. 1267–1274.
271. *Neil S.J.* Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu / S.J. Neil, T. Zang, P.D. Bieniaz // *Nature*. – 2008. – Vol. 451. – P. 424–430.
272. *Nelson M.R.* The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years / M.R. Nelson, C. Katlama, J.S. Montaner et al. // *AIDS*. – 2007. – Vol. 21. – P. 1273–1281.
273. *Nettles R.E.* Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART / R.E. Nettles, T.L. Keiffer, P. Kwon et al. // *JAMA*. – 2005. – N 293. – P. 817–829.
274. *Newell J.* Toxicity, immunosuppressive effects, and carcinogenic potential of volatile nitrites: possible relationship to Kaposi's sarcoma / Newell et al. // *Pharmacotherapy*. – 1984. – N 4. – P. 284–291.
275. *Nielsen M.H., Pedersen F.S., Kjems J.* Molecular strategies to inhibit HIV replication // *Retrovirology*. – 2005. – Vol. 2. – P. 10–29.
276. *Niu M.T.* Summary of the National Institutes of Health workshop on primary human immunodeficiency virus type 1 infection / M.T. Niu, J.A. Jermano, P. Reichelderfer, S.M. Schnittmann // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 1993. – N 9. – P. 913–924.
277. *Nomaguchi M.* Role of HIV-1 Vpu protein for virus spread and pathogenesis / M. Nomaguchi, M. Fujita, A. Adachi // *Microbes and Infection*. – 2008. – N 10. – P. 960–967.
278. *Nunez M.* Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management / M. Nunez, V. Soriano // *Drug. Saf.* – 2005. – Vol. 28. – P. 53–66.
279. *O'Brien M.E.* Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort / M.E. O'Brien, R.A. Clark, C.L. Besch et al. // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2003. – N 34. – P. 407–414.

280. *Olschewski H.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension / H. Olschewski, G. Simmoneau, N. Galie et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 322–329.
281. *Orkin C.* An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe / C. Orkin, J. Wang, C. Bergin et al. // *Pharmacogenet Genomics.* – 2010. – Vol. 20. – P. 307–314.
282. *Ouagari Z.* Skin rash associated with atazanavir: report of three cases / Z. Ouagari, R. Tubiana, H.L. Mohand et al. // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20. – P. 1207–1208.
283. *Ouyang D.W.* Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure / D.W. Ouyang, D.E. Shapiro, M. Lu et al. // *AIDS.* – 2009. – Vol. 23. – P. 2425–2430.
284. *Ouyang D.W.* Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals / D.W. Ouyang, S.B. Brogly, M. Lu et al. // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 109–114.
285. *Owens D.K.* A meta-analytic evaluation of polymerase chain reaction for the diagnosis of HIV infection in infants / D.K. Owens, M. Holodniy et al. // *J. Am. Med. Assoc.* – 1996. – Vol. 275. – P. 1342–1348.
286. *Paiardini M.* Mucosal immune dysfunction in AIDS pathogenesis / M. Paiardini, I. Frank, I. Pandrea et al. // *AIDS Rev.* – 2008. – Vol. 10. – P. 36–46.
287. *Palella F.J.* Anthropometries and examiner-reported body habitus abnormalities in the multicenter AIDS cohort study / F.J. Palella, S.R. Cole, J.S. Chmiel et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – N 38. – P. 903–907.
288. *Palmer S.* Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy / S. Palmer, F. Maldarelli, A. Wiegand et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 3879–3884.
289. *Pancino G.* Models of protection against HIV/SIV: Avoiding AIDS in humans and monkeys / G. Pancino, G. Silvestri, K. Fowke (Editors). – UK–USA–Canada: Academic Press, 2012. – 345 c.
290. *Panteleev A.M.* Outcome of treatment of tuberculosis in the era of HAART as seen in the 2nd city tuberculosis hospital in St. Petersburg, Russia /

A.M. Panteleev, T.V. Sologub A.K. Ivanov // Antiretroviral therapy for the developing world: Are we doing it correctly?: abstracts for the 10th year anniversary of the international meeting of the Institute of Human Virology, University of Maryland, USA. 29th August – 2nd Sept. 2005. – Baltimore, 2005. – P. 79.

291. *Papaevangelou G., Kornarou H., Roumeliotou A. et al.* An approach to the direct and indirect cost of AIDS in Greece // The economic and social impact of AIDS in Europe / Eds. D. FitzSimons, V. Hardy, K. Tolley. – London: Continuum International Publishing Groups Ltd, 1995. – P. 63–73.

292. *Paredes R.* Predictors of virological success and ensuing failure in HIV – positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study / R. Paredes, A. Mocroft, O. Kirk et al. // Arch. Intern. Med. – 2000. – N 160. – P.1123–1132.

293. *Parienti J.J.* Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication / J.J. Parienti, K. Ragland, F. Lucht et al. // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 1192–1197.

294. *Patel A.K.* Future implications: Compliance and failure with antiretroviral treatment / A.K. Patel, K.K. Patel // J. Postgrad. Med. – 2006. – Vol. 52. – P. 197–200.

295. *Pepin J.* The origins of AIDS / J. Pepin. – New York, USA: Cambridge University Press, 2011. – 293 c.

296. *Perno C.F.* Overcoming resistance to existing therapies in hiv-infected patients: The role of new antiretroviral drugs / C.F. Perno, G. Moyle, C. Tsoukas et al. // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80. – P. 565–76.

297. *Peters P.J.* Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD4 count >250 cells/□L among women in Gambia, Thailand and Kenya / P.J. Peters, J. Stringer, M.S. McConnell, et al. // HIV Med. 2010. – Vol. 11. – P. 650–660.

298. *Phillips E.* Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example / E. Phillips, S. Mallal // Mol. Diagn. Ther. – 2009. – Vol. 13. – P. 1–9.

299. *Pineda J.A.* Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis / J.A. Pineda, J. Santos, A. Rivero et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2008. – Vol. 4. – P. 925–932.
300. *Prasad V.R.* HIV protocols / V.R. Prasad, G.V. Kalpana (Editors). – Humana Press, 2009. – 457 c.
301. *Preston B.D.* Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase / B.D. Preston, B.J. Poiesz, L.A. Loeb // *Science.* – 1988. – Vol. 242. – P. 1168–1171.
302. *Price J.C.* Liver Disease in the HIV-Infected Individual / J.C. Price, C.L. Thio // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2010. – P. 1002–1012.
303. *Punpanich W.* Thailand's response to the HIV epidemic: yesterday, today, and tomorrow / W. Punpanich, K. Ungchusak, R. Detels // *AIDS Educ. Prev.* – 2004. – N 16. – P. 119–136.
304. *Raboud J.M.* Predicting HIV RNA Virologic Outcome at 52-Weeks Follow-Up in Antiretroviral Clinical Trials / J.M. Raboud, S. Rae, J.S.G. Montaner et al. // *AIDS.* – 2000. – Vol. 24. – P. 433–439.
305. *Rovira J., Leidl R.* Projecting individual healthcare costs of HIV/AIDS patients in Catalonia // *The economic and social impact of AIDS in Europe* / Eds. D. FitzSimons, V. Hardy, K. Tolley. – London: Continuum International Publishing Groups Ltd, 1995. – P. 82–89.
306. *Quinn T.C.* HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences / T.C. Quinn // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22 (Suppl. 3). – S7–S12.
307. *Rachlis A.* Safety, tolerability and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER1 and 3 / A. Rachlis, B. Clotet, J. Baxter et al. // *HIV Clin. Trials.* – 2007. – N 4. – P. 213–220.
308. *Ratnam I.* Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse, HIV type-1 infected cohort / I. Ratnam, C. Chiu, N.B. Kandala, P.J. Easterbrook // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – N 42. – P. 418–427.

309. *Reeves J.D.* Human Immunodeficiency Virus Type 2 / J.D. Reeves, R.W. Doms // J. Gen. Virol. – 2002. – Vol. 83 (Pt. 6). – P. 1253–1265.
310. *Rerks-Ngarm S.* Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand / S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum, S. Nitayaphan et al. // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361 (23). – P. 2209–2220.
311. *Richman D.D.* The challenge of finding a cure for HIV infection / D.D. Richman, D.M. Margolis, M. Delaney et al. // Science. – 2009. – Vol. 323. – P. 1304–1307.
312. *Roberts J.D.* The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1 / J.D. Roberts, K. Bebenek, T.A. Kunkel // Science. – 1988. – Vol. 242. – P. 1171–1173.
313. *Robison L.S.* Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations / L.S. Robison, A.O. Westfall, M.S. Saag et al. // AIDS Res. – 2008. – Vol. 24. – P. 1347–1355.
314. *Roling J.* HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy / J. Roling, H. Schmid, M. Fischereder et al. // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42. – P. 1488–1495.
315. *Rollot F.* Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with AIDS: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine / F. Rollot, E.M. Nazal, L. Chauvelot-Moachon et al. // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 174–176.
316. *Roudinskii N.I.* Diversity of human immunodeficiency virus type 1 subtype a and crf03_ab protease in east ern europe: Selection of the v77i variant and its rapid spread in injecting drug user populations / N.I. Roudinskii, A.L. Sukhanova, E.V. Kazennova et al. // J. Virol. – 2004. – Vol. 78. – P. 11 276–11 287.
317. *Rubin L.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension / L. Rubin, D. Badesch, R. Barst et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 896–903.
318. *Ruiz A.* The Vpu protein: new concepts in virus release and CD4 down-modulation / A. Ruiz, J.C. Guatelli, E.B. Stephens // Current HIV Research. – 2010. – Vol. 8. – P. 240–252.

319. *Saag M.S.* The Sanford guide to HIV/AIDS therapy 2012 / M.S. Saag, H.F. Chambers, G.M. Eliopoulos, D.N. Gilbert, R.C. Moellering (Editors). – Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy Inc., 2012. – 214 c.
320. *Samson M.* Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine-receptor gene / M. Samson, F. Libert, B.J. Doranz et al. // *Nature*. – 1996. – N 382. – P. 722–725.
321. *Sanne I.* Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected Subjects / I. Sanne, H. Mommeja-Marin, J. Hinkle et al. // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191. – P. 825–829.
322. *Sarngadharan M.* Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS / M. Sarngadharan et al. // *Science*. – 1984. – Vol. 220. – P. 506.
323. *Saumoy M.* Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? / M. Saumoy, F. Vidal, J. Peraire et al. // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18. – P. 1741–1742.
324. *Sax P.E.* Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis / P.E. Sax, R. Islam, R.P. Walensky et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – N 41. – P. 1316–1323.
325. *Sax P.E.* HIV essentials / P.E. Sax, C.J. Cohen, D.R. Kuritzkes (Editors). – Jones and Bartlett Learning, 2012. – 248 c.
326. *Scitovsky A.A., Cline M., Lee P.R.* Medical care costs of patients with AIDS in San Francisco // *JAMA*. – 1986. – Vol. 256. – P. 3103–3106.
327. *Scitovsky A.A., Rice D.P.* Estimates of the direct and indirect costs of acquired immunodeficiency syndrome in the United States, 1985, 1986, and 1991 / A.A. Scitovsky, D.P. Rice // *Public Health Rep.* – 1987. – Vol. 102. – P. 5–17.
328. *Schackman B.R.* The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States / B.R. Schackman, K.A. Gebo, R.P. Walensky et al. // *Med. Care*. – 2006. – Vol. 44. – P. 990–997.

329. *Schupbach J.* Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS / J. Schupbach et al. // Science. – 1984. – Vol. 220. – P. 503.
330. *Selik R.M.* Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection. 1987–1999 / R.M. Selik, R.H.I. Byers, M.S. Dworkin // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2002. – Vol. 29. – P. 378–387.
331. *Sen S.* Antiretroviral drug resistance testing / S. Sen, S.P. Tripathy, R.S. Paranjape // J. Postgrad. Med. – 2006. – Vol. 52. – P. 187–93.
332. *Servoss J.C.* Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989–1999) / J.C. Servoss, D.W. Kitch, J.W. Andersen et al. // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2006. – Vol. 43. – P. 320–323.
333. *Shafer R.W.* Hiv-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance / R.W. Shafer, S.Y. Rhee, D. Pillay et al. // AIDS. – 2007. – Vol. 21. – P. 215–23.
334. *Shahar E.* Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hypersensitivity reaction / E. Shahar, C. Moar, S. Pollack // AIDS. – 2005. – Vol. 19. – P. 451.
335. *Sierra S.* Basics of the virology of HIVI and its replication / S. Sierra, B. Kupfer, R. Kaiser // J. Clin. Virol. – 2005. – Vol. 34. – P. 233–244.
336. *Simonneau G.* Clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, N. Galie, J. Rubin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 5–12.
337. *Soriano V.* Antiretroviral drugs and liver injury / V. Soriano, M. Puoti, P. Garcia-Gascj et al. // AIDS. – 2008. – Vol. 22. – P. 1–13.
338. *Steinbrook R.* The AIDS Epidemic in 2004 / R. Steinbrook // The New England journal of medicine. – 2004. – Vol. 351 (2). – P. 115–117.
339. *Sterling T.R.* Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study

/ T.R. Sterling, R.E. Chaisson, J. Keruly, R.D. Moore // J. Infect. Dis. – 2003. – N 188. – P. 1659–1665.

340. *Sterne J.A.* Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study / J.A. Sterne, M.A. Heman, B. Ledergerber et al. // Lancet. – 2005. – P. 366. – P. 378–384.

341. *Strebel K.* Human cellular restriction factors that target HIV-1 replication / K. Strebel, J. Luban, K. Jeang // BMC Medicine. – 2009. – Vol. 7. – P. 48–61.

342. *Sulkowski M.S.* Hepatotoxicity associated Nevirapine or Efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of Hepatitis C and B Infection / M.S. Sulkowski, D.L. Thomas, S.H. Mehta et al. // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 182–189.

343. *Sulkowski M.S.* Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors / M.S. Sulkowski // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 90–97.

344. *Sulkowski M.S.* Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir / M.S. Sulkowski, S.H. Mehta, R.E. Chaisson, et al. // AIDS. – 2004. – Vol. 18. – P. 2277–2284.

345. *Taylor B.S.* The challenge of HIV-1 subtype diversity / B.S. Taylor, M.E. Sobieszczyk, F.E. McCutchan et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1590–1602.

346. *Tang J.* Distribution of chemokine receptor CCR2 and CCR5 genotypes and their relative contribution to human immunodeficiency type 1 (HIV-1) seroconversion, early HIV-1 RNA concentration in plasma, and later disease progression / J. Tang, B. Shelton, N. Makhatadze et al. // J. Virol. – 2002. – N 76. – P. 662–672.

347. *Torti C.* Analysis of severe hepatic events associated with nevirapine-containing regimens: CD4+ T-cell count and gender in hepatitis C seropositive and seronegative patients / C. Torti, S. Costarelli, F. De Silvestri et al. // Drug. Saf. – 2007. – Vol. 30. – P. 1161–1169.

348. *Torti C.* Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER Cohorts / C. Torti, G. Lapadula, A. Antinori et al. // *Infection*. – 2009. – Vol. 37. – P. 244–249.
349. *Trover R.M.* Changes in human immunodeficiency virus type 1 fitness and genetic diversity during disease progression / R.M. Trover, K.R. Collins, A. Abhara et al. // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 9006–9018.
350. *Turner M.J.* The efficacy of calcium carbonate in the treatment of protease inhibitor-induced persistent diarrhea in HIV-infected patients / M.J. Turner, J.B. Angel, K. Woodend // *HIV Clin. Trials*. – 2004. – Vol. 5. – P. 19–22.
351. *Turner D.* Hiv transmission and primary drug resistance / D. Turner, M.A. Wainberg // *AIDS Rev.* – 2006. – N 8. – P. 17–23.
352. *Van Damme N.* The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is downregulated from the cell surface by the viral Vpu protein / N. Van Damme, D. Goff, C. Katsura et al. // *Cel. Host and Microbe*. – 2008. – Vol. 3. – P. 245–252.
353. *Van den Bout – van den Beukel C.J. et al.* Toxic lopinavir concentrations in an HIV-1 infected patient taking herbal medications / C.J. Van den Bout – van den Beukel, M.E. Bosch, D. Burger et al. // *AIDS*. – 2008. – Vol. 22. – P. 1243–1244.
354. *Volberding P.A.* Sande's HIV/AIDS medicine: Medical management of AIDS 2013 / P.A. Volberding, W.C. Greene, J.M.A. Lange, J.E. Gallant, N. Sewankambo (Editors). – Elsevier, 2012. – 580 c.
355. *Vrouenraets S.M.* Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment / S.M. Vrouenraets, M. Treskes, R.M. Regez et al. // *Antivir. Ther.* – 2002. – Vol. 7. – P. 239–244.
356. *Walensky R.P.* The survival benefits of AIDS treatment in the United States / R.P. Walensky, A.D. Paltiel, E. Losina et al. // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194. – P. 11–19.
357. *Walensky R.P.* Economic Savings Versus Health Losses: The Cost-Effectiveness of Generic Antiretroviral Therapy in the United States// *Ann Intern Med.* – 15 January 2013; 158 (2): 84–92.

358. *Walker N.* Estimating the global burden of HIV/AIDS: What do we really know about the HIV pandemic? / N. Walker, N.C. Grassly, G.P. Garnett et al. // *Lancet*. – 2004. – N 363. – P. 2180–2185.
359. *Weeks B.B., Alcamo I.E.* AIDS: The biological basis / B.B. Weeks, I.E. Alcamo. – USA – Canada – UK: Jones and Bartlett Publishers, 2010. – 360 c.
360. *Wilde J.T.* Proteaseinhibitor therapy and bleeding / J.T. Wilde // *Haemophilia*. – 2000. – Vol. 6. – P. 487–490.
361. *Wohl D.A.* Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy / D.A. Wohl, G. McComsey, P. Tebas et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P. 645–653.
362. *Wolf E.* Cost impact of prospective HLA-B*5701-screening prior to abacavir/lamivudine fixed dose combination use in Germany / E. Wolf, M. Blankenburg, J.R. Bogner et al. // *Eur. J. Med. Res.* – 2010. – Vol. 15. – P. 145–151.
363. *Worobey M.* Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960 / M. Worobey, M. Gemmel, D.E. Teuwen et al. // *Nature*. – 2008. – Vol. 455 (7213). – P. 661–664.
364. *Wyatt C.M.* Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality / C.M. Wyatt, R.R. Arons, P.E. Klotman et al. // *AIDS*. – 2006. – Vol. 20. – P. 561–565.
365. *Wyen C.* Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients / C. Wyen, H. Hendra, M. Vogel et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2008. – Vol. 61. – P. 914–918.
366. *Yuan Y.* Determinants of discontinuation of initially highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort / Y. Yuan, G. L'italien, J. Mukherjee et al. // *HIV Med.* – 2006. – Vol. 7. – P. 156–162.
367. *Yoshida D.* Abdominal pain in the HIV infected patient / D. Yoshida, J.M. Caruso // *J. Emerg. Med.* – 2002. – Vol. 23. – P. 111–116.

368. *Zeng M.* Lymphoid tissue structure and HIV-1 infection: life or death for T cells / M. Zeng, A.T. Haase, T.W. Schacker // Trends in Immunology. – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 306–314.
369. *Zhang L.* Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy / L. Zhang, B. Ramratnam, K. Tenner-Racz et al. // N. Engl. J. Med. – 1994. – N 340. – P. 1605–1613.
370. *Zhu T.* An African HIV-1 Sequence from 1959 and Implications for the Origin of the epidemic / T. Zhu, B.T. Korber, A.J. Nahmias et al. // Nature. – 1998. – Vol. 391 (6667). – P. 594–597.
371. *Zolopa A. et al.* Immediate versus deferred ART in the setting of acute aHDS-related opportunistic infection: final results of a randomized strategy trial, ACTGA5164 / A. Zolopa, J. Andersen, L. Komarow et al. – Boston: MA, 2008 (URL: <http://onlinelibrary.wiley.com>).
372. *Zuber J.* Pulmonary arterial hypertension related to HIV-infection: improved haemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy / J. Zuber, A. Calmy, J. Evison et al. // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 1178–1185.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АРВП – антиретровирусные препараты

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВКО – внутренний контрольный образец

ВН – вирусная нагрузка

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДН – диспансерное наблюдение

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

кДНК – комплементарная ДНК

ЖВНЛП – жизненно важные и необходимые лекарственные препараты

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБ – иммунный блотинг

ИФА (ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) – лабораторный иммунологический метод выявления антигенов и антител (иммуноферментный анализ)

ИП – ингибиторы протеазы

ИИ – ингибиторы интегразы

ЛИТК – латентно инфицированные клетки

ЛУ – лекарственная устойчивость

МСМ – мужчины, практикующие секс с мужчинами

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НПР – нежелательные побочные реакции

ОИ – оппортунистические инфекции

ПАВ – психоактивные вещества

ПГЛ – персистирующая генерализованная лимфаденопатия

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

ПЦП – пневмоцистная пневмония

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

мРНК – матричная РНК

ОРС – ретровирусный синдром

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТМЛС – терапевтический мониторинг лекарственных средств

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастроэндоскопия

ФНМЦ – Федеральный научно-методический центр

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

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

BHIVA (Brinish HIV Association) – Британская ассоциация ВИЧ

CDC – Центр по контролю за заболеваемостью в США

CD4-лимфоциты – Т-лимфоциты с рецепторами CD4

CRF – циркулирующая рекомбинантная форма

DHHS (Department of Health and Human Services) – Министерство здравоохранения и социальных служб США

EACS (European AIDS Clinical Society) – Европейское клиническое общество СПИД

IAS-USA (International Antiviral Society) – Международное антивирусное общество США

LTR (Long Terminal Repeats) – длинные концевые повторы

МРАТ – мутации к аналогам тимидиновых нуклеотидов

**Сокращенные наименования
лекарственных антиретровирусных препаратов**

ЗТС – эпивир (ламивудин)
АВС – абакавир (зиаген)
АРV – ампренавир
АTV – атазанавир (реатаз)
AZT – зидовудин (никавир, ретровир)
CBV – комбивир
D4T – зерит
DDC – хивид
DDI – видекс
EFV – стокрин (эфавиренз)
ENF – энфувертид (фузеон)
ETR – этравирин (интеленс)
FTC – эмтрицитабин (эмтрива)
FPV – фосампренавир
IDV – индинавир (криксиван)
IP – ингибиторы протеазы
II – ингибиторы интегразы
LPV/r – калетра
NFN – нельфинавир (вирасепт)
NVP – невирапин (вирамун)
RAL – ралтегравир (исентресс)
RTV – ритонавир
SQV – саквинавир (инвираза)
TDF – тенофовир
TPV – типринавир